

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В. Г. МХИТАРЯН

ВЛИЯНИЕ ХЛОРОПРЕНА НА СОДЕРЖАНИЕ
КАТЕХОЛАМИНОВ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС

(Сообщение 11-е)

Ранее [1] нами было высказано предположение, что одной из возможных причин ваготонии, а также гипотонии, наблюдаемых при хлоропреновой интоксикации, является нарушение обмена нейрогоуморов—ацетилхолина и адреналина. Нами было установлено, что под действием хлоропрена у белых крыс тормозится холинэстеразная активность мозга, вследствие чего увеличивается содержание ацетилхолина в мозгу. Подобные результаты в отношении холинэстеразной активности крови были получены недавно Е. И. Гаспарян [2]. На производстве хлоропренового каучука она наблюдала у рабочих снижение холинэстеразной активности крови и значительное увеличение содержания ацетилхолина в крови.

Учитывая определенную функциональную связь между обменом катехоламинов и ацетилхолина, следовало полагать, что сдвиги в количестве ацетилхолина могут вызвать изменения в обмене катехоламинов. Установлено, что промежуточные продукты обмена адреналина оказывают влияние на ферменты, участвующие в образовании и разрушении ацетилхолина, причем особенно сильно выражено, по данным ряда авторов, действие «хинонов» на холинэстеразу. Велш и Раков [3] установили, что некоторые продукты окисления адреналина тормозят активность холинэстеразы.

Кори и Уэлч [4], а также и некоторые другие авторы считают, что сульфгидрильные соединения и особенно глутатион являются в организме естественными стабилизаторами адреналина. По данным ряда авторов, весьма мощным естественным стабилизатором адреналина в тканях является также аскорбиновая кислота, которая предохраняет его от окисления. Наши исследования позволили заключить, что при хлоропреновой интоксикации значительно усиливается окисление ряда легкоокисляемых веществ. Так, было установлено резкое снижение в крови и в ряде органов, в том числе и в надпочечниках, содержание аскорбиновой кислоты и увеличение количества дегидроаскорбиновой кислоты. В ряде исследований [5, 6, 7] нами было показано, что при хлоропреновой интоксикации снижается также содержание сульфгидрильных

соединений. Особенно чувствительным к воздействию хлоропрена оказался ряд тиоловых ферментов, активность которых снижалась на 40—75%. В нашей лаборатории М. И. Агаджанов установил, что в опытах *in vitro* хлоропрен, добавленный в небольшом количестве к крови, приводит к резкому уменьшению количества восстановленного глутатиона и, соответственно, увеличению его окисленной формы. Подобные изменения мы находили в крови и у рабочих хлоропреновых цехов.

Р. С. Стародубская [8], А. М. Троицкая-Андреева [9], Эттинген и сотр. [10] у подопытных животных при хлоропреновой интоксикации находили выраженные дегенеративные изменения почек, печени и дыхательных путей. Наши наблюдения показали, что при хлоропреновой интоксикации надпочечники подопытных крыс увеличиваются как в своем объеме, так и в весе. Подобные изменения в надпочечниках у подопытных крыс наблюдал и Роубал [11]. Его гистологические исследования показали дегенеративные изменения корковой и мозговой частей надпочечников.

Вышеприведенные факты дают основание полагать нарушение обмена адреналина при хлоропреновом отравлении. Для выяснения этого вопроса мы сочли целесообразным изучить сдвиги в содержании катехоламинов крови при хлоропреновой интоксикации.

Методика и результаты исследований. Определение адреналиноподобных веществ (катехоламинов) производилось адсорбционно колориметрическим методом по Шоу в модификации Блура и Буллена [12]. Обратимо-окисленная форма адреналиноподобных веществ определялась по А. М. Утевскому и М. Л. Бутом [13].

Содержание катехоламинов и их обратимо-окисленная форма выражены в таблицах в мкг на 1 мл крови. По данным Блура и Буллена, количество адреналиноподобных веществ (катехоламинов) в крови у собак и людей колеблется от 0,24—0,36 мкг/мл. В таблицах приводятся данные о содержании катехоламинов и их обратимо-окисленных форм в крови у контрольных крыс, а также у крыс, находившихся в атмосфере хлоропрена, при концентрации 8 мг/л в течение 90 и 180 дней.

Наряду с определением содержания катехоламинов и их обратимо-окисленных форм мы подсчитывали так называемый «дегидроадреналиновый коэффициент», т. е. соотношение количества дегидрокатехоламинов к суммарной концентрации катехоламинов. Наши исследования показали, что у белых крыс в крови имеется почти всегда и некоторое количество дегидрокатехоламинов.

Как видно из данных табл. 1, у контрольных крыс содержание «суммарного» адреналина колеблется от 0,30 до 0,48 мкг в 1 мл крови и в среднем составляет 0,38 мкг/мл. Содержание катехоламинов в крови в большинстве случаев колеблется от 0,27—0,33 мкг и в среднем равняется 0,30 мкг/мл. У нормальных крыс в крови количество дегидрокатехоламинов значительно меньше, чем катехоламинов—от 0,06—0,10 мкг, составляя в среднем 0,08 мкг/мл. Как видно из той же таблицы, дегидрокатехоаминовый коэффициент крови у контрольных крыс со-

Таблица 1

Количество катехоламинов и их дегидроформ в $\mu\text{кг}$ на 1 мл крови у контрольных крыс

Дата опытов	Вес	Суммарное содержание катехоламинов	Катехоламины	Дегидрокатехоламины	Дегидрокатехоламиновый коэффициент
22. X 53	175	0,40	0,30	0,10	0,25
24. X 53	190	0,37	0,28	0,09	0,24
26. X 53	140	0,35	0,27	0,08	0,23
28. X 53	170	0,38	0,28	0,10	0,26
30. X 53	140	0,38	0,30	0,08	0,21
2. XI 53	170	0,36	0,29	0,07	0,20
9. I 54	200	0,40	0,31	0,09	0,22
13. I 54	205	0,48	0,38	0,10	0,21
7. IV 54	175	0,42	0,33	0,09	0,21
10. V 54	200	0,36	0,27	0,09	0,25
12. V 54	185	0,42	0,36	0,06	0,14
13. V 54	130	0,30	0,22	0,08	0,27
14. V 54	165	0,34	0,28	0,06	0,17
$M \pm m$		$0,38 \pm 0,012$	$0,3 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,00004$	$0,22 \pm 0,01$
σ		$\pm 0,042$	$\pm 0,04$	$\pm 0,00014$	0,033

составляет от 0,14 до 0,27 и в среднем равен 0,22. Полученные данные свидетельствуют о том, что под действием хлоропрена происходят определенные сдвиги в обмене катехоламинов, причем с удлинением сроков нахождения крыс в атмосфере хлоропрена значительно увеличивается содержание их обратимо-окисленных форм.

Как видно из данных таблицы 2, у крыс, находившихся в атмосфере хлоропрена (8 мг/л) в течение 90 дней при двухчасовой экспозиции, наблюдается тенденция к увеличению содержания «суммарного» адреналина, в то время как содержание катехоламинов, наоборот, часто уменьшается. Эти данные говорят о том, что под действием хлоропрена у подопытных крыс содержание обратимо-окисленной формы—катехоламинов увеличивается, в отдельных случаях оно повышается примерно в два раза, составляя в большинстве случаев 0,12—0,17 мкг , а в среднем 0,13 мкг в мл . Таким образом, у подопытных крыс в крови количество дегидрокатехоламинов по сравнению с контрольными крысами увеличивается на 62%. Эти изменения в содержании дегидрокатехоламинов отражаются на дегидроадреналиновый коэффициент, вследствие чего он повышается от 0,22 (у контрольных крыс) до 0,3 у подопытных крыс.

Изменения во фракциях адреналина крови становятся более заметными у крыс, находившихся в атмосфере хлоропрена (8 мг/л) при двухчасовой экспозиции в течение 180 дней. Эти данные представлены в табл. 3. Содержание «суммарного» адреналина у этой группы крыс хотя и больше, чем у контрольных крыс, и составляет в среднем 0,45 мкг , тем не менее содержание катехоламинов заметно понижено. У них количество катехоламинов в крови колеблется от 0,18 до 0,30 мкг и составляет в среднем 0,22 мкг в мл . Таким образом, в отношении «суммарного» ад-

Таблица 2

Количество катехоламинов и их дегидроформ в $\mu\text{кг}$ на 1 мл крови у крыс, находившихся 90 дней в атмосфере хлоропрена (8 мг/л при двухчасовой экспозиции)

Дата опытов	Вес	Суммарное количество катехоламинов	Количество катехоламинов	Дегидрокатехоламины	Дегидрокатехоламиновый коэффициент
19. XI 54	185	0,38	0,26	0,12	0,31
20. XI 54	220	0,44	0,27	0,17	0,38
23. XI 54	250	0,46	0,32	0,14	0,30
25. XI 54	200	0,42	0,27	0,15	0,35
27. XI 54	195	0,39	0,26	0,13	0,33
28. XI 54	215	0,38	0,30	0,08	0,21
29. XI 54	195	0,42	0,29	0,13	0,31
1. XII 54	205	0,32	0,24	0,08	0,25
$M \pm m$		$0,4 \pm 0,014$	$0,27 \pm 0,008$	$0,13 \pm 0,11$	$0,3 \pm 0,017$
σ		$\pm 0,04$	$\pm 0,025$	$\pm 0,030$	$\pm 0,049$

Таблица 3

Количество катехоламинов и их дегидроформ в $\mu\text{кг}$ на 1 мл крови у крыс, находившихся 180 дней в атмосфере хлоропрена (8 мг/л при двухчасовой экспозиции)

Дата опытов	Вес	Суммарное количество катехоламинов	Катехоламины	Дегидрокатехоламины	Дегидрокатехоламиновый коэффициент
14. IV 54	240	0,42	0,22	0,20	0,48
15. IV 54	230	0,48	0,30	0,18	0,37
17. IV 54	210	0,48	0,26	0,22	0,46
19. IV 54	200	0,40	0,20	0,20	0,50
21. IV 54	205	0,44	0,20	0,24	0,54
22. IV 54	180	0,50	0,22	0,28	0,56
23. IV 54	200	0,45	0,23	0,22	0,50
24. IV 54	220	0,46	0,21	0,25	0,54
26. IV 54	200	0,41	0,20	0,21	0,51
28. IV 54	215	0,38	0,18	0,20	0,52
29. IV 54	200	0,48	0,24	0,24	0,50
$M \pm m$		$0,45 \pm 0,011$	$0,22 \pm 0,009$	$0,22 \pm 0,007$	$0,49 \pm 0,015$
σ		$\pm 0,038$	$\pm 0,032$	$\pm 0,021$	$\pm 0,05$

реналина его содержание составляет примерно 50%, в то время как у контрольных крыс он составляет 79—80%. У этой группы подопытных крыс сильнее выражены изменения в отношении содержания дегидрокатехоламинов. Количество дегидрокатехоламинов колеблется от 0,18 до 0,28 $\mu\text{кг}$ и составляет в среднем 0,22 $\mu\text{кг}$ в мл. По сравнению с данными контрольных крыс, его содержание в крови повышается на 175%. В связи с этим дегидрокатехоламиновый коэффициент составляет у них в среднем 0,5. Таким образом, у этой группы крыс «суммарный адреналин» складывается из равных количеств катехоламинов и дегидрокатехоламинов.

На основании вышеприведенных данных представляется возможность интерпретировать возможные механизмы ваготонии, а также гипо-

тонии, наблюдаемые у рабочих, занятых на производстве синтетического каучука из хлоропрена.

Обсуждение результатов. Как указывалось выше, одним из характерных первоначальных признаков хлоропреновой интоксикации является низкое кровяное давление—гипотония. Ряд данных свидетельствует о том, что у рабочих, занятых на производстве хлоропренового каучука, имеются также явления ваготонии. Однако основные причины и возможные механизмы их возникновения оставались до наших исследований невыясненными. В данной работе мы стремились выяснить основные причины этих явлений и предложить эффективные меры для их устранения.

Среди многочисленных факторов, имеющих немаловажное значение для поддержания кровяного давления в пределах нормальных величин, отметим содержание адреналина и ацетилхолина в крови. Известно, что небольшое изменение их содержания в организме отражается на уровне кровяного давления и приводит к его отклонению как в сторону повышения, так и понижения.

Установлено, что некоторые продукты обмена адреналина не обладают физиологическим действием адреналина, но оказывают ясно выраженное влияние на ряд ферментативных систем. Так, например, они тормозят активность холинэстеразы. Среди них имеются и такие, которые вызывают противоположный физиологический эффект по сравнению с действием адреналина. Особое значение приобретает обратимо-окисленная форма адреналина, так как она играет определенную роль в организме и, не обладая физиологической активностью адреналина, может под действием восстановителей, в частности аскорбиновой кислоты, вновь превратится в адреналин и оказывать свое физиологическое действие на кровяное давление. Для сохранения кровяного давления на уровне нормальной величины имеет большое значение также насыщенность организма аскорбиновой кислотой. При уменьшении ее количества в организме кровяное давление понижается.

Нами было установлено, что хлоропреновая интоксикация приводит к нарушению ряда обменных процессов [14, 15]. Особенно чувствительны к хлоропрену тиоловые ферменты. Вследствие торможения активности некоторых тиоловых ферментов увеличивается в организме содержание пировиноградной кислоты, аденозинтрифосфорной кислоты и целого ряда других веществ. Заметно увеличивается содержание окисленной формы глутатиона, дегидроаскорбиновой кислоты и резко снижается содержание аскорбиновой кислоты. По данным С. В. Никогосян [16], инъекция больших доз адреналина собакам, отравленным хлоропреном, не оказывает влияния на уровень глюкозы крови. Это говорит о том, что при хлоропреновой интоксикации адреналин теряет одно из своих физиологических проявлений. Приведенные факты свидетельствуют о том, что одной из причин гипотонии и ваготонии при хлоропреновой интоксикации является понижение содержания катехоламинов и повышение количества продуктов их окисления. С другой стороны,

существенное значение имеет торможение холинэстеразной активности как самим хлоропреном, так и продуктами окисления адреналина и аскорбиновой кислоты, следствием чего является нарастание содержания ацетилхолина в организме, что также способствует снижению кровяного давления и ваготонии.

На основании полученных результатов мы находим, что насыщение организма рабочих, занятых на производстве хлоропрена, аскорбиновой кислотой даст возможность, путем восстановления неактивного дегидроадреналина в адреналин, повысить кровяное давление. Одновременно с этим насыщение организма аскорбиновой кислотой приведет к повышению активности холинэстеразы, вследствие чего усилится распад ацетилхолина. Снижение количества ацетилхолина будет также способствовать нормализации уровня кровяного давления и устранению явлений ваготонии.

Насколько мы правы, покажут наши ближайшие наблюдения, которые проводятся нами на рабочих, занятых на производстве хлоропренового каучука.

В ы в о д ы

1. Содержание катехоламинов у контрольных крыс в 1 мл крови колеблется от 0,22—0,38 мкг и в среднем составляет 0,3 мкг, содержание их обратимо-окисленной формы—0,06—0,10 мкг и в среднем—0,08 мкг. Дегидроадреналиновый коэффициент равен 0,22.

2. У крыс, находившихся 90 дней в атмосфере хлоропрена (8 мг/л) при двухчасовой экспозиции, содержание катехоламинов понижается. Оно колеблется от 0,24—0,32 мкг/мл и составляет 0,27 мкг; содержание их обратимо-окисленной формы, наоборот, увеличивается на 62% по сравнению с контрольными данными. Дегидроадреналиновый коэффициент повышается и равен 0,3.

3. Удлинение сроков нахождения крыс в атмосфере хлоропрена до 180 дней вызывает еще большее снижение содержания катехоламинов крови и повышение их обратимо-окисленных форм. По сравнению с контролем содержание обратимо-окисленных форм катехоламинов составляет 175%. Дегидроадреналиновый коэффициент равен 0,5.

4. Одним из причин гипотонии и ваготонии у рабочих на производстве хлоропренового каучука является нарушение обмена катехоламинов.

Վ. Ք. ՄԵԻՔԱՐՅԱՆ

ՔԼՈՐՈՊՐԵՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ
ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

11-րդ հաղորդում

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախորդ հետազոտություններում մենք հայտնել էինք այն միտքը, որ խլորոպրենային թունավորության ժամանակ նկատվող վազոտոնիան և հիպոտոնիան հանդիսանում են նեյրոհումորներ—ացետիլխոլինի և ադրենալինի փոխանակության խանգարման արդյունք:

Մեր կողմից ցույց է տրված, որ խլորոպրենի ազդեցության տակ, առնետների ուղեղի խոլինեսթերազայի ակտիվությունն իջնում է, որի հետևանքով շատանում է ուղեղում ացետիլխոլինի քանակը. հետագայում պարզվել է, որ խլորոպրենի ազդեցության տակ զգալի չափով իջնում է նաև արյան խոլինեսթերազայի ակտիվությունը և շատանում արյան մեջ ացետիլխոլինի քանակը:

Տվյալ աշխատության մեջ մենք նպատակ ենք ունեցել պարզել խլորոպրենի ազդեցությունը կատեխոլամինների պարունակության վրա:

Փորձերը դրվել են սպիտակ առնետների վրա, որոնցից մեկ խումբը 90, իսկ մյուսը 180 օր, օրական երկու ժամ պահվել են հատուկ կամերայում, որտեղ խլորոպրենի խտությունը օդում եղել է 8 մգ/լ:

Կատեխոլամինների քանակը արյան մեջ որոշվել է Բլյուր և Բուլենի մեթոդով:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ կոնտրոլ առնետների մոտ կատեխոլամինների պարունակությունը 1 մլ արյան մեջ տատանվում է 0,22—0,38 γ սահմաններում և միջին հաշվով կազմում է 0,3 γ , իսկ հետադարձ օքսիդացած ձևը՝ 0,03 γ : Դեհիդրոադրենալինային գործակիցը հավասար է 0,22: Փորձի պայմաններում գտնվող առնետների մոտ (90 օր) արյան կատեխոլամինների քանակը նվազում է, նրանց պարունակությունը արյան մեջ տատանվում է 0,24—0,32 γ և կազմում է միջին հաշվով 0,27 γ : Առանձնապես շատանում է կատեխոլամինների հետադարձ-օքսիդացած ձևը, որի քանակը կոնտրոլի համեմատությամբ ավելի է 62%⁰-ով:

Սրանց մոտ դեհիդրոադրենալինային գործակիցը բարձրանում է և հավասար է 0,3: Թունավորման տեղում թյունը մինչև 180 օրվա հասցնելու դեպքում, կատեխոլամինների պարունակությունն էլ ավելի է իջնում և ընդհակառակը, բարձրանում են հետադարձ-օքսիդացած ձևերը: Կոնտրոլի համեմատությամբ սրանց պարունակությունը ավելանում է 175%⁰-ով, որի հետևանքով դեհիդրոադրենալինային գործակիցը հասնում է 0,5:

Չլորոպրենային կաուչուկի արդյունաբերությունում աշխատող բանվորների մոտ նկատվող վազոտոնիայի և հիպոտոնիայի պատճառներից մեկը կատեխոլամինների փոխանակության խանգարումն է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мхитарян В. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 1961, т. XIV, 3, 37.
2. Гаспарян Е. И. Неопубликованные данные.
3. Waelsch H. and Rackow H. Science **96** (2495), 386, 1942.
4. Cori and Welch. S. Am. Med. Assoc. CXVI, 2590, 1941
5. Мхитарян В. Г. и Есаян Н. А. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 1958, т. XI,
6. Мхитарян В. Г. и Аствацатрян С. А. (Изв. АН АрмССР, биол. науки), 1958, т. XII, 13.
7. Мхитарян Е. Г. Труды Ереванского мединститута, 1950, в. XI, 41.
8. Стародубская Р. С. Библиотека Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, 1936, в. 25, 134.
9. Троицкая-Андреева А. М. Библиотека Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, 1936, в. 25, 126.
10. Von Oettingen W., Hueper W. and oth. J. Ind. Hyg. a. Toxicol., **18**, 240, 1936.
11. Roubal J. Sbornik lékorsky, **44**, 63, 1942.
12. Bloor W. R. and Bullen S. S. J. Biol. Chem. **138**, 727, 1941.
13. Утевский А. М. и Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 383.
14. Мхитарян В. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 1960, т. XIII, 27.
15. Мхитарян В. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 1960, т. XIII, 65.
16. Никогосян С. В. Диссертация, Ереван, 1954.