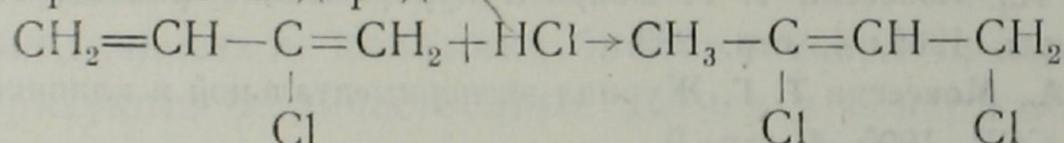


Г. И. МИРЗАБЕКЯН, К. Х. ОГАНЕСЯН, Ж. С. АКОПДЖАНЫ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ
 БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ НА НИХ
 1-3-ДИХЛОРБУТЕНА-2 (ДИХЛОРИДА)

Одним из важных этапов технологического процесса производства ацетиленового каучука является гидрохлорирование моновинилацетилена. В специальном аппарате—гидрохлораторе—моновинилацетилен пропускается через солянокислый раствор катализатора, в присутствии которого к моновинилацетилену присоединяется одна молекула хлористого водорода и получается хлоропрен. Однако процесс гидрохлорирования в части продукта продолжается; к хлоропрену присоединяется одна молекула хлористого водорода:



Конечный продукт этой реакции есть 1,3-дихлорбутен-2 или дихлорид. Он содержится в смеси с хлоропреном-сырцом и в кубовых остатках гидрохлоринатора.

Хлоропрен-сырец очищается от некоторых примесей путем охлаждения, а затем подвергается ректификации, при которой как продукт с низкой температурой кипения он отгоняется, а в ректификаторе остается дихлорид, который является исходным продуктом для получения нового ценного гербицида кротилина. Дихлорид может еще подвергаться дегидрохлорированию. При этом от него отнимается одна и две молекулы хлористого водорода, в результате чего получают хлоропрен и моновинилацетилен, которые возвращаются в соответствующие звенья производственного цикла синтеза каучука.

Описанные этапы возникновения и переработки дихлорида, его хранение и транспортировка связаны с некоторым загрязнением воздуха рабочих зон его парами. По данным Г. Б. Барсегян и др., в воздухе рабочих зон цеха гидрохлорирования содержание дихлорида колеблется в пределах 0,01—0,15 мг/л.

Дихлорид в чистом виде—почти бесцветная жидкость, с резким неприятным запахом, температура кипения—127°C.

По данным В. В. Закусова [2], который впервые изучил токсичность дихлорида, концентрация 5 мг/л при двухчасовой экспозиции вызывала боковое положение белых мышей, 10 мг/л—наркоз, смертельной же концентрацией оказались 30 мг/л.

Р. С. Стародубская [4] в острых и повторных опытах изучила действие больших концентраций дихлорида (2—56 мг/л) и установила за-

метные патологоанатомические изменения в легких и почках и явления небольшого раздражения селезенки и костного мозга.

Более подробное изучение токсикологии дихлорида проводилось на кафедре гигиены труда Ереванского медицинского института В. Е. Мхеяном [3]. У собак, подвергавшихся хроническому воздействию дихлорида в концентрациях 0,1—0,5 мг/л ежедневно в течение 4 час., во внутренних органах были обнаружены резкие изменения. В легких были констатированы разлитый гнойный бронхит, кровоизлияния, эмфизема, фиброзный плеврит, в мозгу—отечность, кровоизлияния, в коре мозга—резко выраженные деструктивные изменения и т. д. Дистрофия клеточных элементов наблюдалась и в печени, почках, яичках; патологические же изменения—в печени, почках, селезенке, лимфатических узлах, щитовидной железе, сердечной мышце, желудочно-кишечном тракте. В. Е. Мхеян [3] установил также ослабление действия адреналина на уровне глюкозы в крови.

Учитывая скудность данных по этому вопросу, мы приступили к токсикологии дихлорида, более углубленному изучению действия дихлорида на морфологию тканей и функцию желез внутренней секреции.

Исследования проводились на белых крысах. Животные подвергались воздействию яда в больших затравочных камерах путем ингаляции при экспозиции 4 ч. статическим способом. Были поставлены острые, повторные и хронические опыты. По окончании экспериментов все подопытные животные и некоторое число контрольных забивались путем декапитации: область глотки вместе с щитовидной железой быстро вырезывалась и помещалась в 10%-ный раствор формалина, а также в жидкость Орта. После предварительной обработки материал заливался парафином и делались серийные срезы толщиной 5—8 мк. Препараты окрашивались гематоксилин-эозином, гематоксилином по Гайденгайну и пикрофуксином по Ван-Гизону.

1 серия опытов (острый опыт). Две группы белых крыс (по 6 штук в каждой) подверглись однократному воздействию дихлорида в концентрации: первая—5, вторая—0,5 мг/л, после чего щитовидные железы их исследовались.

В конце экспозиции крысы первой группы были вялы, малоподвижны, шерсть у них была мокрой. При гистологическом исследовании препаратов обнаружена затушеванность гистоструктуры органа. Некоторые фолликулы сильно деформированы и коллоида не содержат. В других фолликулах полость занята бледно окрашенным сильно вакуолизированным коллоидом с фестончатыми краями. Стенка фолликулов состоит из однослойного высокого эпителия, в котором границы клеток полностью стерты. Цитоплазма этих клеток мутная и содержит многочисленные гранулы, окрашивающиеся эозином в розовый цвет. Апикальные концы эпителиальных клеток интенсивно окрашены эозином в красный цвет и без заметной границы сливаются с коллоидом, который имеет неправильное очертание. Большое овально-округлое ядро фолликулярных клеток

занимает базальную часть клетки. В одних клетках оно интенсивно и гомогенно окрашено, а в других заметна лишь бледная тень ядра. В некоторых фолликулах можно заметить полное растворение цитоплазмы клеток тиреоидного эпителия с нарушением целостности стенки фолликулов (рис. 1); в этих местах при этом отмечаются сильно пикнотизированные гомогенно окрашенные ядра или их остатки. Встречаются также фолликулы с относительно сохранившимся тиреоидным эпителием, но в них также мало коллоида, и он бледно окрашен, сильно пузырчатый — резорбированный.

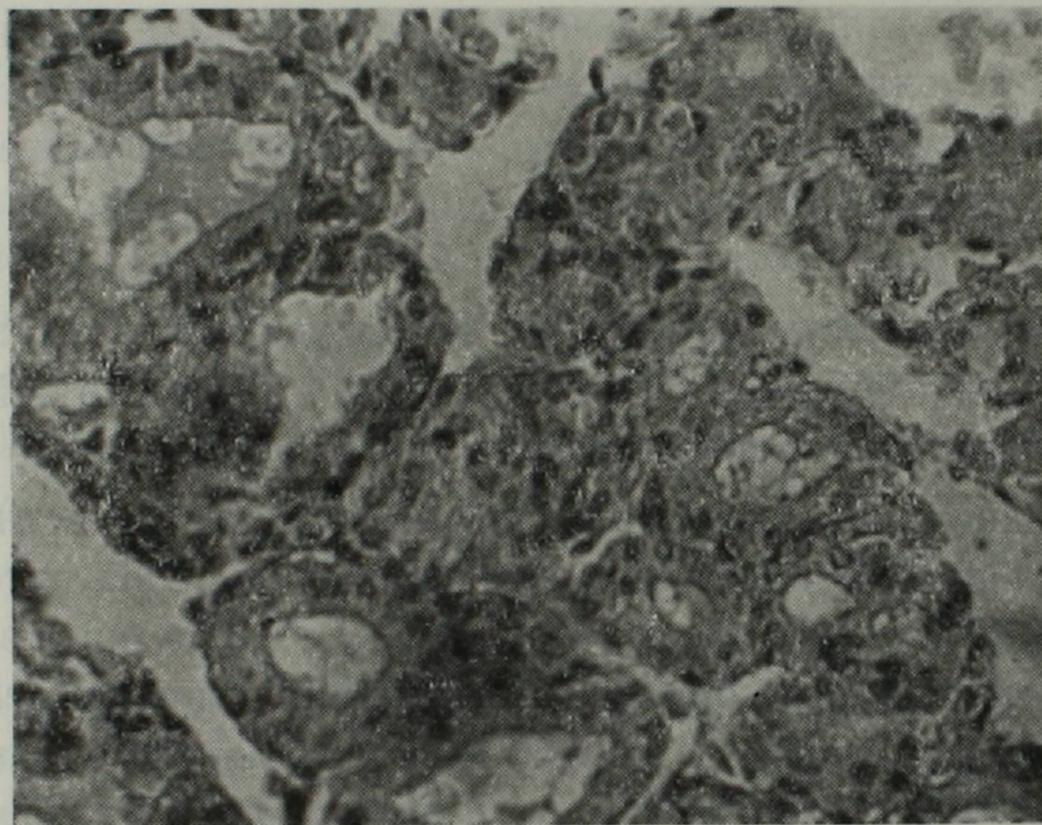


Рис. 1. Острый опыт (5мг/л). Эпителий фолликулов деструктивно видоизменен. Коллоид сильно вакуолизирован. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 20, ок. 20.

На периферии органа находятся единичные крупные фолликулы, содержащие интенсивно окрашенный однородный коллоид, но и здесь стенка фолликулов состоит из эпителиальных клеток призматической формы.

Междольковая соединительная ткань умеренно выражена; в ней сосуды содержат пикнотически видоизмененные эритроциты. Местами наблюдаются мелкие сосуды с полным разрывом стенок. Между фолликулами интерстициальная соединительная ткань почти незаметна. Лишь при обработке срезов пикрофуксином по Ван-Гизон удается заметить единичные коллагеновые пучки вишневого цвета. Всюду отмечаются деструктивно видоизменившиеся эпителиальные клетки.

При однократном воздействии яда в более слабой концентрации (0,5 мг/л) животные относительно подвижны. Рисунок железы сравнительно четкий. Фолликулы имеют массивные стенки, состоящие из однослойного призматического эпителия с оттесненными к основанию ядрами (рис. 2). Полость в фолликулах небольшая, в одних из них она совершенно пустая, а в других — имеется небольшое количество сильно

резорбированного коллоида. Между фолликулами видны интенсивно окрашенные уплощенные ядра клеток интерстициальной ткани.

Таким образом, на основании описанных выше данных можно полагать, что при однократной высокой концентрации яда в железе имеет место сильное нарушение гистоструктуры тиреоидного эпителия.

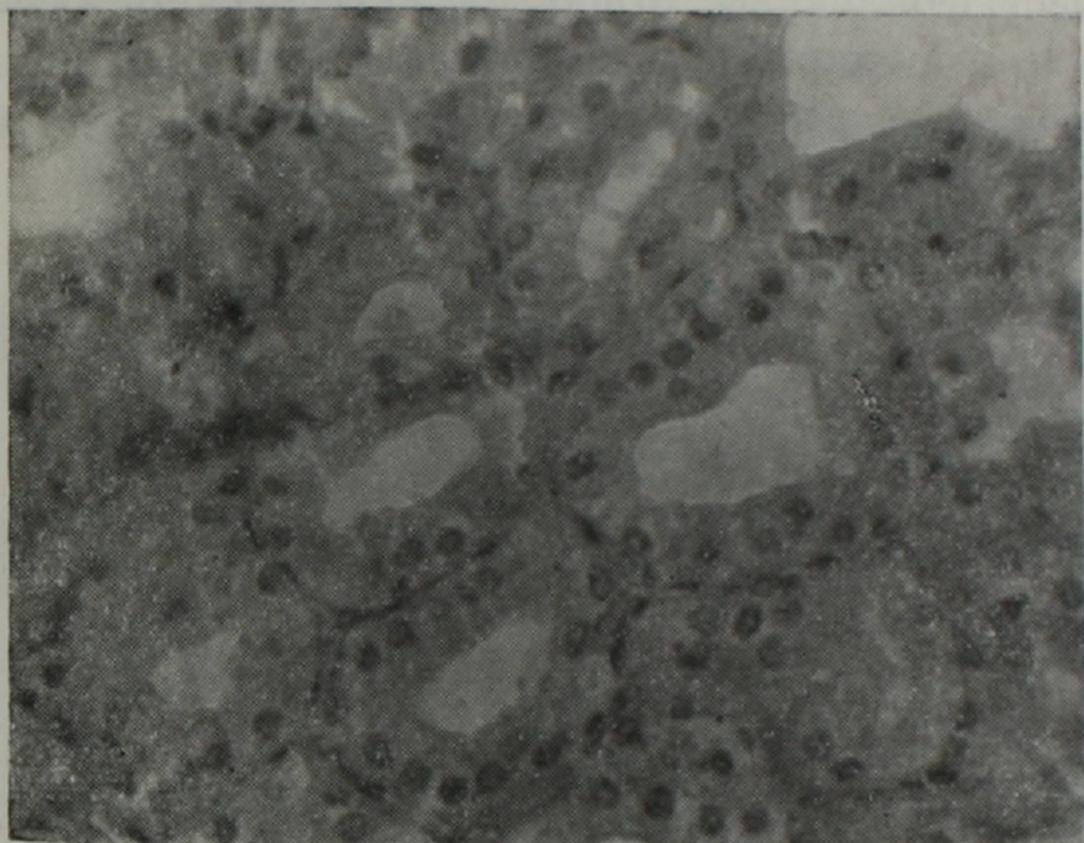


Рис. 2. Острый опыт (0,5 мг/л). Фолликулы лишены коллоида, эпителий высокий с выраженной зернистостью. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 20, ок. 20.

II серия опытов (повторный опыт). Подопытные животные этой серии были распределены также на две подгруппы. Первая из них подвергалась ежедневно действию яда в концентрации 0,5 мг/л, вторая—0,1 мг/л. Через 15 затравок половина животных была забита и были исследованы их железы. Вторая половина животных была забита через 30 затравок. При исследовании препаратов мы установили, что железы животных одной половины второй группы (0,1 мг/л—15 затравок) образованы фолликулами разных размеров. Полость фолликулов заполнена более или менее вакуолизированным коллоидом. Стенка фолликулов образована кубическим, а местами и низкокубическим эпителием. Между фолликулами всюду наблюдаются большие скопления эпителиальных клеток, в которых ядра интенсивно окрашены гематоксилином. Интерстициальная соединительная ткань умеренно выражена, в ней хорошо видны капилляры, тесно прилегающие к фолликулярному эпителию. В железах второй половины той же группы животных (0,1 мг/л—30 затравок) обнаружены те же изменения, но они выражены несколько сильнее.

Кубическая и низкокубическая форма эпителиальных клеток в фолликулах указывает на некоторое угнетение выделительной функции тиреоидного эпителия, чем и вызвана, очевидно, гиперплазия клеток межфолликулярных островков как компенсаторная реакция поддержания функции органа.

Концентрация дихлорида 0,5 мг/л при той же длительности воздействия вызывает более заметные сдвиги. В железе преобладают мелкие фолликулы, стенки которых образованы призматическим эпителием. В цитоплазме этих клеток видны гранулы и глыбки секрета, интенсивно окрашенные эозином в красный цвет. Фолликулы имеют неправильные очертания и плотно прижаты друг к другу. Местами наблюдаются новообразовавшиеся фолликулы, отшнуровывающиеся от основных фолликулов. Полость фолликулов не содержит коллоида. Лишь местами отмечаются следы сильно резорбированного коллоида в виде перекладин, образующих сетевидную структуру.

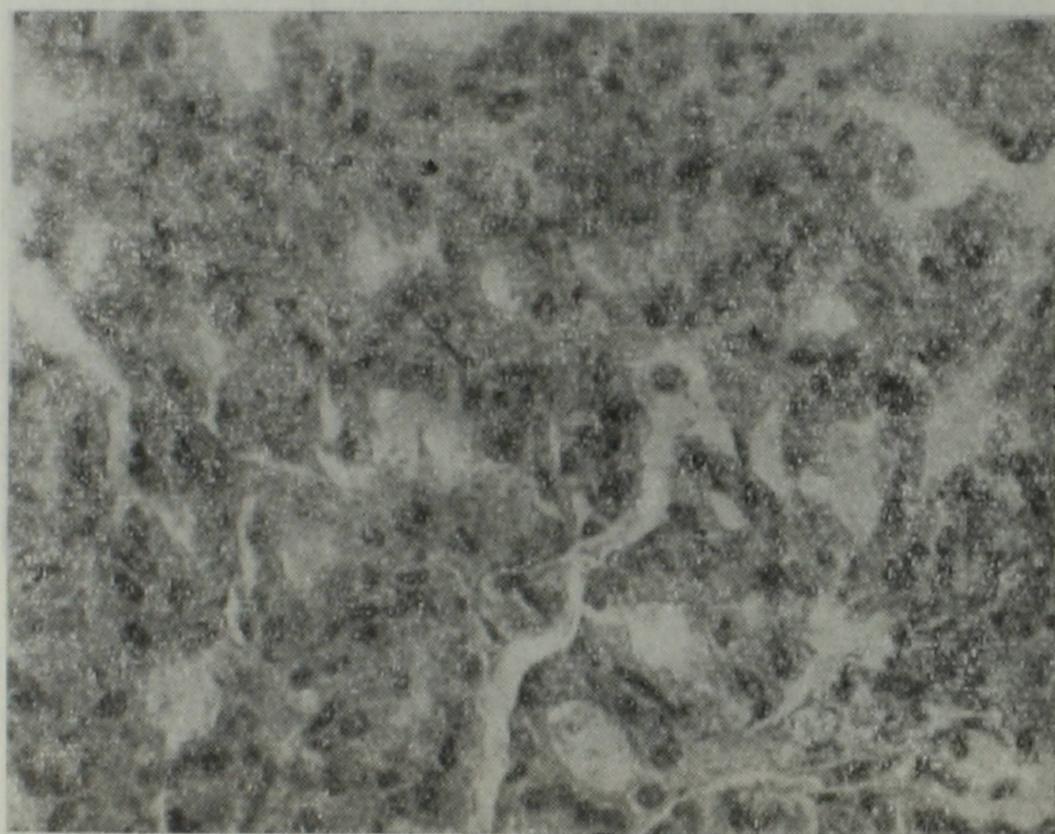


Рис. 3. Повторный опыт (0,5—30 затравок). Фолликулы сильно деформированы. В эпителии преобладают деструктивные изменения. Коллоид сильно резорбированный. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 20, ок. 20.

Данные гистологических исследований показывают, что в повторных опытах тем сильнее выражены деструктивные изменения, чем больше концентрация и длительность действия яда.

III серия опытов (хронический опыт). В хроническом опыте подвергались действию дихлорида две группы животных: первая—0,1, вторая—0,01 мг/л. После 92 затравок животные были забиты и их железы исследовались, как в предыдущих опытах. Железы по своему объему заметно увеличены. Междольковая соединительная ткань сильно выступает, в силу чего дольки рельефно выделяются. Интерстициальная соединительная ткань также хорошо развита (рис. 4). Однако при обработке срезов пикрофуксином по способу Ван-Гизон между дольками выявляются лишь единичные коллагеновые пучки вишневого цвета; большей частью здесь отмечаются однородная красно-фиолетовая масса и пустые промежутки, указывающие на разбухание основного вещества междольковой рыхлой соединительной ткани. Фолликулы имеют

разные размеры, и все они заполнены однородным коллоидом. Интенсивная окраска коллоида, а также имеющиеся местами трещины в них указывают на густую консистенцию коллоида, находящегося преимущественно в фолликулах крупных и средних размеров. Коллоид наблюдается даже в межфолликулярных островках. Стенка фолликулов как малых, так и больших образована двурядным эпителием, состоящим из клеток кубической и плоской формы.

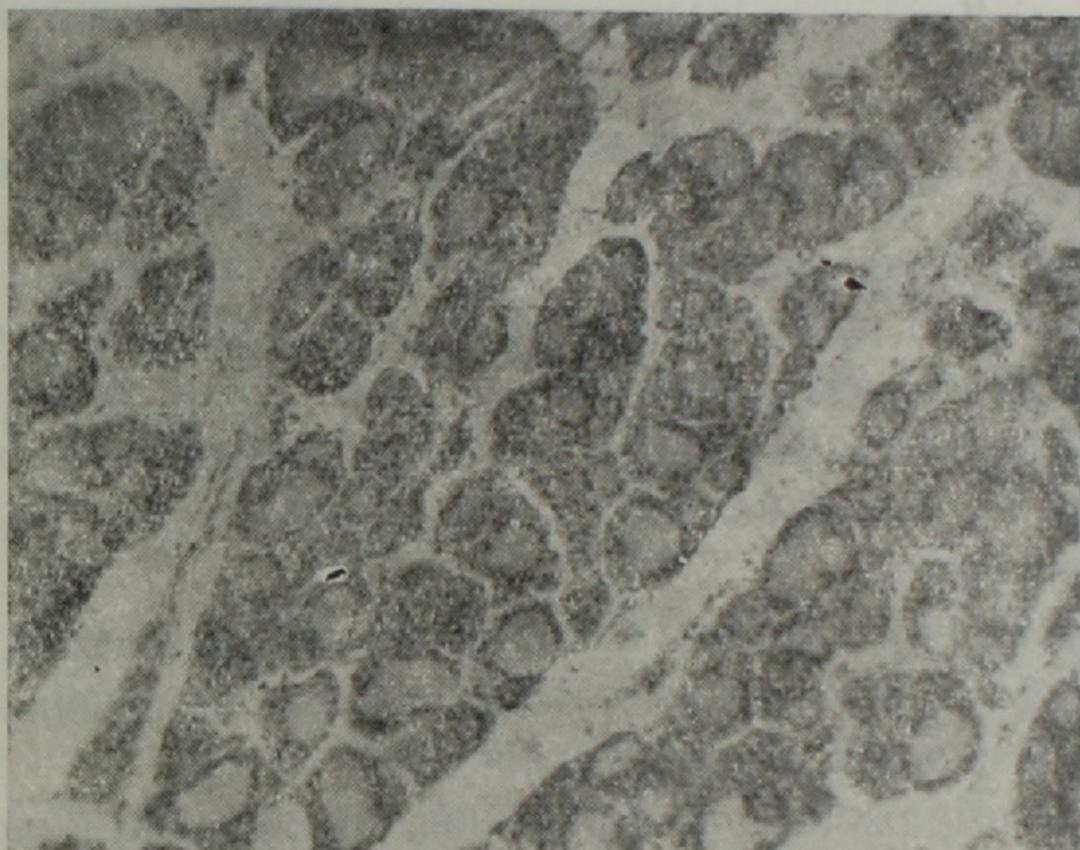


Рис. 4. Хронический опыт (0,1—92 затравки). Имеет место разрастание интерстициальной и междольковой соединительной ткани, пролиферация тиреоидного эпителия, сгущение коллоида. Окраска пикрофуксином. Об. 10, ок. 5.

Между фолликулами отмечается множество островков эпителиальных клеток, в которых ядра деформированы и неодинаково окрашены. В одних клетках они интенсивно окрашены гематоксилином, а в других — совершенно бесцветны; в обоих случаях наблюдать ядерную структуру не удается.

Приведенные выше данные микроскопического исследования показывают, что при длительном воздействии дихлорида в концентрации 0,1 мг/л на организм белых крыс имеет место разрастание и разбухание межклеточных элементов междольковой и межфолликулярной соединительной ткани. Кроме того, имеется заметное разрастание как фолликулярного, так и интерфолликулярного эпителия.

Низкокубическая и плоская формы фолликулярного эпителия с содержанием густого коллоида в полости говорят о пониженной секреторной способности тиреоидного эпителия. Двурядность же стенки и фолликулов, по-видимому, есть проявление реактивного состояния фолликулярного эпителия.

Кроме того, между фолликулами встречаются клеточные скопления, в центральных частях которых отмечается однородный оксифильно

окрашенный коллоид. Наличие пикнотически деформированного, компактного, гиперхроматического ядра в этих клетках служит основанием полагать, что эти скопления свидетельствуют об обратном развитии фолликулов с последующим замещением их межфолликулярной и междольковой соединительной тканью. Что же касается имеющегося в фолликулах умеренного количества густого коллоида, то это можно объяснить одновременным торможением фазы выделения инкрета в кровь. При концентрации 0,01 мг/л обнаружены такие же изменения, но они выражены слабее.

В ы в о д ы

1. В остром опыте однократное воздействие дихлорида в концентрации 5 мг/л вызывает деструктивные изменения коллоида в сторону сильной вакуолизации и разжижения. Кроме того, в ряде фолликулов наблюдаются дегенеративные явления в эпителии. Действие же яда в концентрации 0,5 мг/л в эпителиальных клетках фолликулов вызывает выраженную зернистость.

2. При повторном действии дихлорида в концентрациях 0,5 и 0,1 мг/л также обнаружены выраженные деструктивные изменения тиреоидного эпителия с искажением формы фолликулов.

3. Нерезко выраженные деструктивные изменения в железе обнаружены и при хроническом воздействии яда в концентрации 0,01 мг/л.

Кафедра гигиены труда и
Кафедра гистологии Ереванского
медицинского института

Поступило 12/VII 1967 г

Հ. Հ. ՄԻՐԶԱԲԵԿՅԱՆ, Գ. Խ. ՕԳԱՆԵՍՅԱՆ, Ջ. Ս. ԱԿՈՓԺՅԱՆՅԱՆ

ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՎԱՀԱՆԱԳԵՂՁԻ ՄԵՋ ՏԵՂԻ ՈՒՆԵՑՈՂ
ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ 1,3-ԴԻՔԼՈՐԲՈՒԹԵՆ-2-Ի
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սպիտակ առնետների վրա ուսումնասիրված է 1,3-դիքլորբեն-2-ի տարբեր կոնցենտրացիաների ազդեցությունը վահանագեղձի հիստոլոգիական կազմության վրա: Կենդանիները թունավորման են ենթարկվել ինհալյացիոն ճանապարհով: Թունի 5,0 և 0,5 մգ/լ կոնցենտրացիաների միանվագ ազդեցության հետևանքով գեղձում առաջանում են դեստրուկտիվ փոփոխություններ: Դեստրուկտիվ փոփոխություններ են հայտնաբերվել նաև թունի 0,1 մգ/լ կոնցենտրացիայի ենթասուր (կրկնակի) և 0,01 մգ/լ կոնցենտրացիայի խրոնիկական ազդեցությունից:

Փորձի տակ եղած կենդանիների վահանագեղձերի հիստոլոգիական պրեպարատների ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս նաև, որ գեղձի մորֆոլոգիական պատկերի փոփոխությունները զուգորդվում են նրա ինկրետոր ֆունկցիայի շեղումով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Барсегян Г. Б. Диссертация. Ереван, 1955.
2. Закусов В. В. Труды Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, т. 25. Л., 1936.
3. Мхеян В. Е. Диссертация. Ереван, 1959.
4. Стародубская Р. С. Труды Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, т. 25. Л., 1936.