

УДК 616.61:613.63

А. А. САРКИСЯН

Г. А. ЕПРЕМЯН

П. С. СИМВОРЯН

О НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГАХ В ПОЧКАХ ПРИ ХРОМОВЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ УНИТИОЛА ПРИ ЭТОМ

В вопросе патогенеза хромовых токсикозов наибольший интерес представляет расшифровка интимных механизмов действия хрома на организм. Разрешение данного вопроса откроет пути для изыскания новых эффективных патогенетических терапевтических средств.

Как отечественные [1, 10, 11, 13—15 и др.], так и зарубежные [19—22 и др.] исследователи уделяли достаточное внимание хромовым токсикозам, однако эти исследования носили в основном описательный или сугубо морфологический характер, обходя вопросы раскрытия специфических механизмов действия данного яда на организм. За последние годы советскими исследователями [7, 8, 16, 18] были разрешены такие важные вопросы, как влияние хрома на иммунологические процессы, кровообразование, обмен углеводов, деятельность нервной системы, активность холинэстеразы, окислительно-восстановительные процессы, проницаемость сосудов и т. д.

Еще недостаточно изучено токсическое действие хрома на деятельность отдельных органов и систем, в частности, на функциональные и биохимические процессы, протекающие в почках, а также на морфологию почек.

В настоящем сообщении мы стремились раскрыть возможные механизмы токсического действия шестивалентного хрома на почки, которые благодаря своей большой выделительной способности в норме осуществляют многие детоксикационные процессы, протекающие в организме.

С этой целью проведены экспериментальные исследования на 270 белых крысах обоего пола с исходным весом 120—160 г.

Животные первой серии ежедневно получали бихромат калия с питьевой водой из расчета 13 мг/кг (по хрому) в течение 90—180 дней. Во второй серии указанная доза хрома в виде водного раствора давалась путем однократного подкожного введения. Животные третьей серии получали 17 мг/кг хрома путем однократного подкожного введения; в четвертой серии—20 и в пятой—25 мг/кг путем подкожного введения.

Часть крыс из последних трех серий одновременно получала терапевтические дозы унитиола, который вводился подкожно из расчета 80 мг/кг. Курс унитиола был проведен по следующей схеме: в 1-й день—3 раза, во 2-й—2 и 3—4-й—по одному разу в день. На весь курс израсходовано 560 мг/кг.

Для выяснения биохимических механизмов действия многих ядов особое значение имеет установление их отношения к ферментным системам организма. В этом отношении ценным показателем является изучение активности АТФ-азы, количества сульфгидрильных групп и аскорбиновой кислоты почечной ткани.

Активность АТФ-азы определялась по методу Дюбуа и Поттер с последующим определением неорганического фосфора по Фиске и Суббароу. Количество сульфгидрильных групп определялось методом амперметрического титрования, а аскорбиновой кислоты—дихлорфенолиндифеноловой титрацией.

Прежде чем приступить к описанию полученных результатов, считаем необходимым остановиться на исследованиях по выяснению общетоксического действия хрома на организм подопытных животных и эффективности унитиоловой терапии при этом.

Опыты показали, что в первом и втором месяце отравления прирост в весе у отравленных крыс не отличался от такового у контрольных. В дальнейшем, с конца третьего месяца и до завершения опыта, наблюдалось прогрессивное отставание в весе отравленных животных, по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$). Помимо этого, у отравленных крыс отмечались общетоксические явления, проявляющиеся в потере блеска и выпадении шерсти, шелушении кожи и пр.

В конце 6-го месяца отравления у крыс отмечались также нарушения со стороны кроветворного аппарата. Так, по сравнению с контрольной группой, у отравленных крыс гемоглобин снизился на 17,8 ($P < 0,001$), значительно уменьшилось количество эритроцитов и степень насыщенности их гемоглобином.

Заметные изменения были отмечены со стороны белой крови (повышение общего количества лейкоцитов и сдвиг влево в лейкоцитарной формуле).

Если экспериментальными и клиническими исследованиями советских ученых [2—6, 9, 12, 17] уже установлено, что унитиол обладает высокой терапевтической эффективностью при отравлениях соединениями ртути, мышьяка, кобальта и ряда других тяжелых металлов, то в отношении хрома этого сказать нельзя.

Мы сочли целесообразным в данной работе указанный вопрос представить в более широком аспекте.

Изучение антидотно-лечебного свойства унитиола проводилось в условиях смертельной интоксикации двуххромовокислым калием. Антидотно-лечебное действие унитиола оценивалось по общим показателям процента и срокам гибели животных, их общему состоянию, уровню вышеуказанных биохимических процессов и по морфологии почек.

Смертельной дозой хрома для крыс явились 17 мг/кг и выше. Наиболее эффективным было применение унитиола при отравлениях хромом в дозах, близких к смертельным (17 мг/кг), и абсолютно смертельных (20 мг/кг) в раннем периоде интоксикации (через 0,5 ч.). Однако определенный лечебный эффект установлен и в более поздней стадии токсического процесса (через 4 ч.). С увеличением дозы яда терапевтическое действие препарата резко снижалось.

Для изучения воздействия интоксикации на АТФ-азную активность почечной ткани нами были использованы малотоксичные дозы (13 мг/кг) и абсолютно смертельные (20 мг/кг). Оказалось, что при отравлении крыс хромом в дозе 13 мг/кг при подкожном введении АТФ-азная активность стала снижаться уже спустя 4 ч., доходя до максимума (27,4%) к 48 ч. отравления. Более резкие снижения (51,8%) наблюдались у крыс, получавших хром в дозе 20 мг/кг. Унитиоловая терапия оказалась эффективной не только при использовании курса лечения ($P < 0,001$), но даже при однократной профилактической инъекции.

Снижение АТФ-азной активности наблюдалось и у крыс, ежедневно получавших хром с питьевой водой в дозе 13 мг/кг, на 90-й день и еще более выраженное на 180-й день отравления ($P < 0,001$).

Значение сульфгидрильных групп и аскорбиновой кислоты в многочисленных физиологических и биохимических процессах организма, в том числе и активность АТФ-азы, общеизвестно, поэтому мы сочли необходимым также изучить влияние хромового отравления и унитиоловой терапии на данные показатели.

Анализ полученных данных показал, что количество сульфгидрильных групп в почечной ткани у крыс, отравленных хромом в дозе 13 мг/кг через желудочно-кишечный тракт, на 180-й день отравления, по сравнению с контрольной группой, снизилось на 29,76% ($P < 0,001$), а количество аскорбиновой кислоты — на 21,8% ($P < 0,001$). При подкожном введении хрома в дозе 20 мг/кг спустя 24 ч. количество аскорбиновой кислоты снижалось на 33,1% ($P < 0,001$). У крыс, подвергнутых отравлению хромом в дозе 13 мг/кг путем подкожного введения, спустя 48 ч. количество сульфгидрильных групп снижается на 32,15% ($P < 0,001$).

Вскрытия крыс первой серии показали, что в грудной и брюшной полостях имелось значительное количество жидкости желтоватого цвета. Кроме того, на всем протяжении слизистой гастроэнтерального отдела наблюдалось сглаживание ее с явлениями неравномерных красноватых изъязвлений. Внутренние органы были изменены (уменьшение объема, уплотнение, потеря естественной окраски), особенно уплотнены были почки. На разрезе корковая и мозговая части трудноразличимы. У животных, получивших хром путем подкожного введения, в зависимости от дозы и продолжительности опытов эти изменения выражены не резко. Указанные явления выявлены слабо у тех животных, которые одновременно с хромом получали терапевтические дозы унитиола.

После макроскопических исследований трупов животных почки разрезались вдоль на две половины, фиксировались в 10%-ом нейтраль-

ном формалине, в растворе Орта, заливались в парафин; срезы толщиной в 5—8 микрон окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

В препаратах из почек животных, отравленных через рот раствором хрома, гистологически наблюдается, что мальпигиевые клубочки сморщены, сосудистая сеть в них деструктивно изменена, эндотелиальные клетки большей частью некротизированы (рис. 1, А). Между сосу-

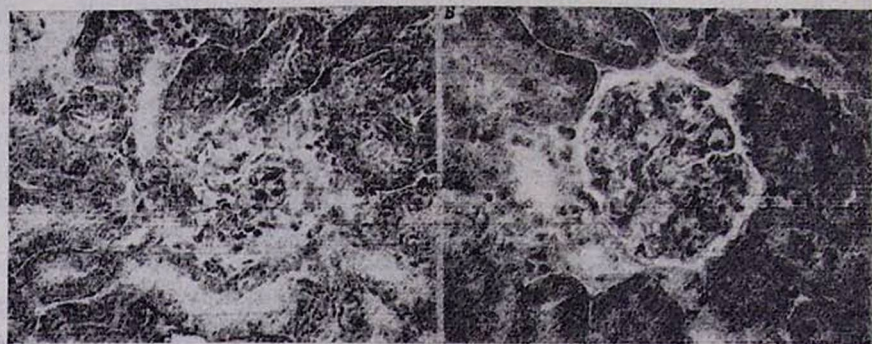


Рис. 1. А. Почка. Мальпигиевое тельце, а также и эпителий мочевых канальцев некротизированы. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. 12,5, об.40. Б. Почка. Мальпигиевое тельце без особых изменений. Эпителий мочевых канальцев набухший, ядра в большинстве клеток хорошо окрашены. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. 12,5, об.40.

дистыми клубочками и капсулой Боумена-Шумлянского заметно значительное свободное пространство, эпителий париетального листка указанной капсулы местами более или менее сохранен, но клетки его чрезвычайно уплощены, некоторые набухшие. Ядра их сморщены, сильно окрашены. Эпителий главного отдела нефрона перерожден. Просвет мочевых канальцев сужен вследствие набухания эпителиальных клеток. Ядра в них большей частью сморщены, компактны. В просветах некоторых мочевых канальцев наблюдается значительное количество гомогенной вакуолизированной массы розового цвета. Между канальцами часто проступают расширенные кровеносные сосуды с обильным содержанием почти склеенных гомогенизированных красных кровяных шариков. Эпителиальная выстилка нисходящих частей нефрона резко изменена, клетки ее обширными районами некротизированы. Соединительнотканная строма разросшаяся, в особенности между канальцами мозговой части нефрона.

В гистологических препаратах из почек после подкожных отравлений в мальпигиевых тельцах нефрона сосудистые клубочки деструктивированы, их эндотелиальные клетки перерождены. Между капиллярной сетью наблюдаются распавшиеся форменные элементы крови. Между сосудистыми клубочками и париетальными листками капсулы Боумена-Шумлянского наблюдается значительное пространство. Эпителий нахо-

дится в состоянии зернистого перерождения. Между канальцами и в канальцах наблюдаются свернувшиеся гомогенные массы. В кровеносных сосудах содержится значительное количество кровяных элементов. Соединительнотканная строма значительна.

В гистологических препаратах почек крыс, отравленных хромом и одновременно получивших терапевтические дозы унитиола, деструктивные явления тканевых элементов выражены более слабо. Здесь структуры стенок кровеносных сосудов сохранены. Мальпигиевые тельца без особых изменений. Эпителий различных частей нефрона слабонабухший, ядра в большинстве клеток окрашены хорошо (рис. 1, Б).

Применение унитиоловой терапии оказалось весьма эффективным как в отношении сульфгидрильных групп от хромовой блокады, так и в отношении окисления аскорбиновой кислоты.

Таким образом, наши экспериментальные исследования показывают, что АТФ-аза, сульфгидрильные группы и аскорбиновая кислота почечной ткани весьма чувствительны в отношении хрома. Активность фермента, количество сульфгидрильных групп и аскорбиновой кислоты снижаются в разной степени в зависимости от путей введения и дозы хрома. Лечебное действие унитиола проявляется в снижении процента смертности животных от летальных доз яда, в нормализации АТФ-азной активности, количества сульфгидрильных групп и аскорбиновой кислоты в почечной ткани, вызванных хромом, который обуславливает увеличение проницаемости сосудистой сети мальпигиевых телец, последующее выпотевание белковых молекул кровяной плазмы; последние, свертываясь в просветах различных частей нефрона, гиалинизируясь, препятствуют прохождению мочи через мочевые канальцы и оказывают давление на эпителиальную выстилку канальцев, усиливая их деструкцию. С течением времени они замещаются соединительной тканью. В этом отношении можно сказать, что структурные изменения гораздо менее выражены у экспериментальных животных, получивших с хромом одновременно унитиоловую терапию.

В ы в о д ы

1. Продолжительность жизни экспериментальных животных связана со способом воздействия шестивалентным хромом.
2. Деструктивные изменения почек менее выражены при унитиоловой терапии.
3. Воздействие шестивалентного хрома вызывает гиалиноз и склероз почечной ткани.

Ա. Ա. ՍԱՐԿՅԱՆ, Գ. Հ. ԵՓՐԵՄՅԱՆ, Պ. Ս. ՍԻՄԱՎՈՐՅԱՆ

ՔՐՈՄԱՅԻՆ ԹՈՒՆԱՎՈՐՈՒՄՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԵՐԿԱՄՆԵՐԻ ՈՐՈՇ
ԲԻՈՔԵՄԻԱԿԱՆ ՈՒ ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ԵՎ ԴՐԱ
ԺԱՄԱՆԱԿ ՈՒՆԻԹԻՈՂԻ ԹԵՐԱՊԵՎՏԻԿ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Փորձարարական հետազոտություններից պարզվել է, որ քրոմային ինչպես սուր, այնպես էլ խրոնիկական թունավորումների հետևանքով, սպիտակ սունտների երկամյաներում առաջանում են ԱՆՖ-ազլային ակտիվության անկում, սուլֆհիդրիլային խմբերի ու ասկորբինային թթվի քանակների նվազում: Դա կախված է օրգանիզմ թույնի անցման ուղիներից և թույնի քանակից: Այդ տեղաշարժերին զուգընթաց նկատվում են նաև դաստրոֆիկ ու նեկրոտիկ փոփոխություններ երկամյանների անոթային ջանքում, միզային խողովակների էպիթելում, իսկ երկամյաներում՝ հիալինոզի և սկլերոզի երևույթներ:

Ունիթիոլի թերապևտիկ արդյունավետությունն արտահայտվում է նրանով, որ թույնի բացարձակ մահացու քանակներից նվազում է կենդանիների մահացման տոկոսը, կանոնավորվում են երկամյային հյուսվածքի ԱՆՖ-ազլային ակտիվությունը, սուլֆհիդրիլ խմբերի և ասկորբինային թթվի քանակները, մեղմանում են կառուցվածքային տարրերի ախտահարման նշանները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алявдин П. Я. Судебно-медицинская экспертиза, 1927, 6, стр. 42.
2. Ашбель С. И., Третьякова В. А. Врачебное дело, 1957, 1, стр. 6.
3. Ашбель С. И. В кн.: Гигиена, токсикология и клиника новых инсектофунгицидов. М., 1959, стр. 328.
4. Белоножко Г. А. Врачебное дело, 1957, 3, стр. 87.
5. Белоножко Г. А. Фармакология и токсикология, 1957, 3, стр. 69.
6. Белоножко Г. А. и Щепотин Б. М. В кн.: Гигиена, токсикология и клиника новых инсектофунгицидов. М., 1959, стр. 347.
7. Беляева Л. Н. В кн.: Вопросы гигиены труда, профпатологии и промышленной токсикологии. Свердловск, 1958, стр. 19.
8. Беляева Л. Н. и Ключина Л. В. В кн.: Материалы 12-й научной сессии Свердловского научно-исслед. института гигиены труда и профпатологии. Свердловск, 1961, стр. 46.
9. Бравер-Чернобульская Б. С., Белоножко Г. А. В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Киев, 1959, стр. 139.
10. Грушко Я. М. Дисс. докт. Иркутск, 1953.
11. Казак А. Дисс. докт. М., 1966.
12. Костигов Н. М. Фармакология и токсикология, 1958, 3, стр. 64.
13. Лазарев Н. В. В кн.: Справочник для химиков-инженеров и врачей, ч. II. Л., 1951, стр. 963.
14. Павлов В. Л., Кабаков Б. З. В кн.: Труды судебно-медицинских экспертов Украины. Киев, 1962, стр. 210.
15. Пеликан Е. В. Военно-медицинский журнал, 1854, 63, 4, стр. 27.
16. Файдыш Е. В. Дисс. канд. М., 1963.
17. Черкес А. И., Бравер-Чернобульская Б. С. Фармакология и токсикология, 1958, 21, 3, стр. 59.

18. Яглижский В. А., Шабанов А. М. Известия АН Казахской ССР (серия мед. наук), 1964, 3, стр. 70.
19. Berghaus H. Monatschr. Unfallheilkumb, 1955, 58, 9, 272.
20. Brard D. Toxicologie du chrome. Paris, 1935.
21. Lehmann K. D. Die Bedeutung der chromate für die gesundheit der Arbeiter. Berlin, 1914.
22. Fritz K. W., Roth F. Dtsch. Arch. Klin. Med., 1959, 6, 573.