

А. С. КАЗАРЯН, М. С. ГИЖЛАРЯН, А. С. КАНАЯН

ТОКСИЧНОСТЬ ТРИХЛОРБУТАДИЕНА В ПОДОСТРЫХ ОПЫТАХ

При повторном введении через дыхательные пути установлена выраженная токсичность и политропность действия трихлорбутадиена. Способность накопления трихлорбутадиена в организме при введении через желудок слабо выражена.

Трихлорбутадиен (ТХБД) является основным мономером в производстве политрихлорбутадиена, имеющего широкую перспективу применения в клеевых композициях. Проведенные нами однократные опыты с трихлорбутадиеном указали на его довольно выраженную токсичность как при ингаляционном, так и внутрижелудочном путях введения [6]. Перспективность применения ТХБД в народном хозяйстве, а также отсутствие сведений о токсичности этого вещества при действии его низких концентраций выдвинули необходимость изучения его действия в условиях повторного поступления в организм животных.

Материал и методы

Действие паров 1.1.2 трихлорбутадиена 1,3 изучалось на белых крысах в концентрации на уровне $1/10$ СЛ₅₀—730, 0 ± 27 , 7 мг/м³ (контроль хроматографический). Под опытом находились 20 половозрелых беспородных белых крыс обоего пола при 20 контрольных. Животные затравлялись в 750-литровой камере динамическим способом, 4 часа в день, 5 дней в неделю в течение 65 дней. Показания брались через неделю после затравки и в дальнейшем через каждый месяц.

Статистическая обработка полученных данных производилась по критерию t-Стьюдента-Фишера (по [1]). Для оценки изменений в органах животных, затравленных ТХБД, мы применяли некоторые интегральные и специфические показатели. В качестве интегральных тестов избирали общее состояние животных, динамику веса, работоспособность (плавание) [4], потребление кислорода и весовые коэффициенты внутренних органов [8]. Для оценки функционального состояния печени применяли пробу с определением гиппуровой кислоты после нагрузки бензойнокислым натрием [2], бромсульфалеиновую пробу [12], а также определяли количество холестерина общего белка и его фракций [7].

Функцию почек оценивали по количеству суточной мочи, удельному весу ее и хлоридов в моче [11]. О состоянии крови судили по количест-

ву эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и лейкоцитарной формуле [10].

Функцию надпочечников изучали по эозинопенической реакции после стрессорного воздействия АКТГ (проба Торна; по [3]), а состояние центральной нервной системы—по суммационно-пороговому показателю [9].

Для выявления кумулятивного эффекта ТХБД мы использовали метод Ю. С. Кагана [5] и Лима и соавт. [13]. В опыт были взяты 3 группы крыс обоего пола по 10 особей в каждой. Начальная доза для обоих методов составляла 1/10 ДЛ₅₀. Вещество вводили в желудок в 0,2 мл рафинированного подсолнечного масла, контрольные крысы при этом получали только подсолнечное масло. Показателем токсичности служили общее состояние животных, смертность и динамика веса.

Результаты опытов

В ингаляционных опытах общее состояние животных в течение затравки заметно не отличалось от контрольных за исключением некоторого возбуждения в первые дни затравки и подавленности к концу экспозиции. Вес подопытных животных на протяжении всего эксперимента увеличивался, составляя к концу срока затравки $326,2 \pm 13,4$ при $269,7 \pm 11,7$ г у контрольных ($P > 0,05$).

Количество потребляемого кислорода при первом определении увеличилось— $135 \pm 6,6$ при $105 \pm 2,3$ мл/100 г в час в контроле ($P < 0,05$), к концу затравки наблюдалось некоторое снижение. Длительность плавания (работоспособность) у обеих групп животных оказалась примерно одинаковой—25,2 мин (подопытные) и 24,5 (контроль). При оценке функционального состояния печени установлены преимущественные изменения со стороны синтетической функции, в то время как экскреторная функция существенно не страдала (табл. 1).

Таблица 1

Показатели, характеризующие функциональное состояние печени при интоксикации ТХБД

Показатели	Опыт			Контроль	
	n	$M \pm m$	P	n	$M \pm m$
Гипп. кислота в моче (мг/мл)	9	$10,85 \pm 1,10$	$< 0,05$	10	$16,38 \pm 1,78$
Пок. задержки БСФ в крови	7	$3,09 \pm 0,33$	$> 0,05$	6	$3,71 \pm 0,41$
Общий белок в сыв. крови (%)	9	$7,416 \pm 0,226$	$> 0,05$	10	$7,854 \pm 0,166$
Альбумин-глобулиновый коэффициент (фон)	8	$0,60 \pm 0,025$	$> 0,05$	8	$0,61 \pm 0,075$
Альбумин-глобулиновый коэффициент в конце затравочного периода	7	$0,39 \pm 0,011$	$< 0,05$	7	$0,69 \pm 0,029$

При определении количества общего белка существенных изменений не выявили, но наблюдалось перераспределение в белковых фрак-

ниях с общей тенденцией к уменьшению альбуминовой фракции и увеличению глобулиновых.

Функциональные нарушения почек у подопытных животных характеризовались увеличением удельного веса мочи, что к концу срока затравки составляло $1,0241 \pm 0,006$ г при $1,0015 \pm 0,004$ г в контроле ($P < 0,05$). Это, вероятно, было обусловлено увеличением хлоридов в моче, что мы также обнаружили в наших опытах.

Количество хлоридов в моче на протяжении всего затравочного периода оказалось выше, чем у контрольных, составляя к концу затравки $0,520 \pm 0,035$ мг в 0,2 мл при $0,386 \pm 0,03$ мг у контрольных ($P < 0,05$). В крови наблюдалось снижение количества гемоглобина и эритроцитов, а также незначительный лейкоцитоз на протяжении всего затравочного периода (табл. 2). В лейкоцитарной формуле выявили нейтрофилоз и лимфопению, изменения со стороны других элементов крови носили волнообразный характер. Определение хлоридов в крови (по [3]) показало существенное его увеличение— $492,3 \pm 12,5$ при $407,0 \pm 7,7$ мг% у контрольных ($P < 0,05$).

Таблица 2
Состояние морфологического состава периферической крови у крыс, затравленных ТХБД

Показатели крови	Опыт			Контроль	
	n	$M \pm m$	P	n	$M \pm m$
Гемоглобин (г %)	10	$13,41 \pm 0,267$	$< 0,05$	10	$16,0 \pm 0,340$
Эритроциты (млн)	10	$4,01 \pm 0,082$	$< 0,05$	10	$4,89 \pm 0,270$
Лейкоциты (тыс)	10	$8,55 \pm 0,482$	$> 0,05$	10	$7,620 \pm 0,164$

О нарушении функции надпочечников свидетельствовала отрицательная проба Торна (ослабление эозинопенической реакции после введения АКГГ).

Изменения, наблюдаемые в центральной нервной системе, носили фазовый характер, некоторое уменьшение возбудимости в первой половине экспозиции сменялось повышением ее во второй. По окончании срока затравки подопытные и контрольные животные умерщвлялись декапитацией, внутренние органы взвешивались, выводились весовые коэффициенты, при этом было выявлено увеличение весовых коэффициентов печени и надпочечников, хотя достоверность этого сдвига при статистической обработке не подтвердилась.

При микроскопическом исследовании органов подопытных животных выявлено полнокровие и отек мягкой мозговой оболочки, цитоплазма нервных клеток гиперхромна, наблюдается вакуолизация, местами застойные явления. В печени выраженная дисконплектация балок, мелкие некротические очажки, строма отечна, сосуды полнокровны, наблюдаются мелкие периваскулярные лимфоцитозитарные скопления. В почках выраженные дистрофические изменения в канальцевом эпителии, сосуды полнокровны, имеется периваскулярный отек, отечна также строма. В сердце очаговые

дистрофические изменения; в легких периваскулярная и перибронхиальная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация; в селезенке увеличение числа лимфоидных элементов в красной и белой пульпе, гемодинамические расстройства; в надпочечниках—цитоплазма клеточных элементов пучковой зоны вакуолизована, наблюдается выраженное полнокровие мозгового вещества; в семенниках сосуды полнокровны, отмечается периваскулярный отек, распад интерстициальных клеток.

В опытах по определению способности ТХБД к кумуляции общее состояние животных в начале экспозиции было угнетенным с дальнейшей нормализацией. В течение 30-дневной затравки мы не наблюдали гибели животных, хотя при затравке по методу Кагана они получили 2,0, а по методу Лима и соавт.—6,3 ДЛ₅₀.

Более того, прирост веса животных, затравленных по методу Лима и соавт., происходил интенсивнее по сравнению с контрольными животными и животными, затравленными по методу Кагана.

Обсуждение результатов

Анализ данных повторных ингаляционных опытов, а также опытов по введению ТХБД в желудок позволяет заключить, что ТХБД обладает политропным типом действия, поскольку поражаются почти все исследованные нами органы и системы. По степени выраженности преобладают изменения в центральной нервной системе, паренхиматозных органах и крови, нарушения в этих органах наступают раньше и выражены отчетливее, чем в других.

Политропность действия ТХБД и хлорорганических веществ вообще указывает на то, что их действие осуществляется не на органном, а на клеточном уровне, поскольку у затравленных животных наблюдается нарушение функции не одного органа, а многих, с совершенно различными функциями. Так, например, биохимические механизмы функционирования нервной клетки резко отличаются от таковых гепатоцитов, эритроцитов или канальцевого эпителия почек. Как показали наши исследования, при интоксикации трихлорбутадиеном страдают функции всех этих клеток: изменение возбудимости, перичеселлюлярный отек, вакуолизация в нервных клетках, нарушение синтетической, выделительной, белковообразовательной функций печени и некротические изменения в гепатоцитах, дистрофические изменения канальцевого эпителия, периваскулярный отек и отек стромы почек, явления анемии и т. д. Нетрудно заметить, что все перечисленные изменения имеют некоторые общие черты, это явления околоклеточного отека, что, вероятно, обусловлено увеличением проницаемости клеточных мембран.

Анализируя литературные данные о действии хлорорганических веществ, в частности тетрахлоруглерода, на организм, легко заметить много общего в клинике отравления трихлорбутадиеном и тетрахлоруглеродом. Многочисленные исследования, посвященные выявлению механизма действия тетрахлоруглерода, показали, что он действует в основном на мембранные структуры клетки, инициируя переокисление не-

насыщенных жирных кислот, входящих в структуру мембран. При этом снижается активность многих ферментных систем в результате окисления их активных сульфгидрильных групп в дисульфидные. Это приводит к повышению проницаемости мембран, в том числе и эндоплазматических, с вытекающими отсюда последствиями: перичеселлюлярный отек, вакуолизация, быстрое старение и гемолиз эритроцитов и т. д.

По данным Виртшафтер и Кронина [15], большинство хлорорганических веществ в организме действует по свободно радикальному механизму, что для тетрахлоруглерода экспериментально доказано. С учетом данных Ван Дайк и Вайман [14], которые доказали наличие в эндоплазматическом ретикулуме ферментной системы, способной дехлорировать хлорорганическое вещество с образованием свободного радикала, можно предположить, что ТХБД в организме подвергается тем же превращениям. Свидетельством тому может служить увеличение неорганических хлоридов в крови и сходство данных, полученных в опытах с ТХБД и тетрахлоруглеродом, хотя в последнем случае явления были выражены значительно сильнее.

Любопытно отметить, что при введении в желудок ТХБД оказывается менее агрессивным, чем при ингаляции, о чем свидетельствуют его слабо выраженные кумулятивные свойства при введении в желудок. Это может быть обусловлено, с одной стороны, частичной инактивацией вещества при перемешивании с пищевой массой и в соках желудочно-кишечного тракта, с другой—индукцией микросомальных оксидаз смешанной функции, расположенных в эндоплазматическом ретикулуме гелатоцитов, с помощью которых осуществляется детоксикация чужеродных соединений.

Вероятно, печень обладает способностью нейтрализовать метаболиты ТХБД, превращая их в менее активные в биологическом смысле соединения, поэтому не наблюдается эффекта кумуляции даже после получения животными суммарной дозы на уровне $6,3 \text{ ДЛ}_{50}$.

Выводы

1. ТХБД обладает выраженной токсичностью и политропным действием.
2. Кумулятивные свойства ТХБД при введении в желудок выражены слабо.
3. Обладая политропным действием, ТХБД поражает преимущественно центральную нервную систему и паренхиматозные органы.

Ա. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ս. ԳԻՃԼԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԿԱՆԱՅԱՆ

ՏՐԻՔԼՈՐԲՈՒԹԱԴԻԵՆԻ ԹՈՒՆՈՏՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԵՆԹԱՍՈՒՐ ՓՈՐՁԵՐԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է 1,1, 2 տրիքլորբութադիենի 1,3-ի շնչական և ներստամոքսային ճանապարհով ապփոսակ առնետների օրգանիզմ ներթափանցելու ժամանակ առաջացած ախտաբանական երևույթները, ինչպես նաև օրգանիզմում կուտակվելու հատկությունը:

Պարզվել է, որ տրիքլորբութադիենը ենթասուր փորձերի պայմաններում նույնպես օժտված է բավականին արտահայտված թունոտոգենությամբ: Նրա ազդեցությունը կրում է պոլիտրոպ բնույթ, շնայած առավելագույն տոժում են կենտրոնական ներվային համակարգը և պարենխիմատոզ օրգանները:

Օրգանիզմում կուտակվելու հատկությունը ներստամոքսային ճանապարհով ներթափանցելու ժամանակ արտահայտված է բավականին թույլ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963, стр. 14.
2. Гаркави П. Г., Степанова Н. Г., Уланова И. П., Самойлова Л. М. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ, вып. 9. Л., 1966, стр. 5.
3. Гиттера А., Хейльмейера Л. В кн.: Справочник по клиническим функциональным исследованиям. М., 1966.
4. Елизарова О. Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М., 1971, стр. 87.
5. Казан Ю. С. В кн.: Принципы предельно допустимых концентраций. М., 1970, стр. 49.
6. Казарян А. С., Гижларян М. С., Азнаурян А. С. Ж. эксперим. и клинич. медицины АН Арм. ССР, 1975, 6, стр. 20.
7. Покровский А. А. Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969.
8. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., 1964.
9. Сперанский С. В. Фармакология и токсикология, 1965, 1, стр. 123.
10. Тодоров И. Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1968, стр. 268.
11. Шумская Н. И. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ, вып. 8. Л., 1966, стр. 5.
12. Уланова И. П., Авилова Г. Г., Тугаринова В. Н., Миклашевский В. Е. В кн.: Методы определения токсичности и опасности хим. веществ. М., 1970, стр. 189.
13. Lim R. K., Kink K., Glass H. G., Soag Echagus E. Arch int. pharmacodyn., 1961, 130, 3—4, 335.
14. Van Dyke R., Wineman C. Biochemical pharmacology, 20, 463, 1971.
15. Wirtschafter L. T., Cronyn M. W. Arch. Envir. Health., 1964, 9, 186.