

УДК 618.3—008.6

М. С. ГИЖЛЯРЯН, М. В. ВАРДАНЯН, С. А. ХЕЧУМОВ

ВЛИЯНИЕ ДИХЛОРЕБУТАДИЕНА НА ЭМБРИОГЕНЕЗ
И РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМОК КРЫС

Дихлорбутадие́н (ДХБД) при концентрации на уровне порога однократного действия (51 мг/м^3) нарушает процесс развития эмбриона у беременных белых крыс.

При предварительной 2—3-месячной затравке крыс-самок ДХБД в концентрации 14 мг/м^3 репродуктивная функция страдала несущественно, хотя общая эмбриональная смертность у затравленных групп незначительно повышалась по мере возрастания срока затравки.

К настоящему времени накопилось значительное количество данных, свидетельствующих о том, что хлорорганические соединения и, в частности, хлоропрен (ХП) способны оказывать, наряду с общетоксическим, также эмбриотоксическое, гонадотоксическое и тератогенное действие [2—5, 7].

Ввиду перспективности применения дихлорбутадие́на (ДХБД) на производстве новых сополимерных СК и его сходства с ХП по физико-химическим свойствам и биологической активности представляет интерес выяснить возможность его эмбриотропного и гонадотропного действия.

Материал и методика

Опыты проводились на беспородных белых крысах. Беременность устанавливалась по обнаружению сперматозоидов во влагалищных мазках. Подопытные самки в разные сроки беременности затравлялись парами ДХБД в концентрации на уровне порога однократного действия по интегральным показателям ($51 \pm 1,2 \text{ мг/м}^3$). Крысы были разбиты на 8 групп по 8 в каждой. Первая группа затравлялась в 1—4-й день беременности, вторая — на 4—8-й, третья — 1—10-й, четвертая — 10—13-й, пятая — 15—19-й, шестая — 10—19-й, седьмая — 1—19-й и восьмая служила контролем. Самки вскрывались на 19-й день беременности.

Для выяснения гонадотропного действия ДХБД крыс-самок затравляли в течение двух и трех месяцев (концентрация ДХБД была на порядок выше порога хронического действия и составляла 14 мг/м^3), затем спаривали с интактными самцами и следили за эмбриональным развитием потомства.

Результаты опытов и обсуждение

Результаты опытов, приведенные в табл. 1, показывают, что доимплантационная гибель выше в группах, у которых затравка охватывает

Таблица 1

Влияние ДХБД в концентрации 51 мг/м³ на выживаемость эмбрионов при воздействии в разные сроки беременности

Дни воздействия	Доимплантационная гибель в %	Постимплантационная гибель в %	Выживаемость эмбрионов в %
1—4-й	20,3±4,66 P>0,08	15,2±4,65 P>0,05	67,5±5,45 P>0,05
4—8-й	12,5±3,7 P>0,05	25,8±5,20 P≈0,05	65,0±5,35 P>0,05
1—10-й	23,0±4,5 P>0,05	35,8±5,80 P<0,05	49,5±5,36 P<0,05
10—13-й	9,6±3,24 P>0,05	25,3±5,00 P≈0,05	67,5±5,15 P>0,05
15—19-й	9,3±3,15 P>0,05	15,4±4,07 P>0,05	76,7±4,52 P>0,05
10—19-й	16,2±4,68 P>0,05	38,5±6,70 P<0,05	51,5±6,55 P<0,05
1—19-й	26,4±4,72 P<0,05	37,5±6,02 P<0,05	45,9±5,35 P<0,05
Контроль	12,5±3,7	12,8±4,0	76,4±4,75

первые дни беременности (1—4-й, 1—10-й и 1—19-й). Постимплантационная гибель увеличена во всех группах, в которых затравка охватила чувствительные периоды развития эмбриона, а также всю беременность и ее первую или вторую половину.

Показатели, характеризующие состояние эмбрионов и плацент, указывают на то, что плаценты затравленных беременных крыс увеличены в весе и уменьшены в диаметре (табл. 2). Длина и вес эмбрионов также уменьшены, однако уменьшение веса статистически достоверно в группах, в которых затравка охватывает первую или вторую половину или весь период беременности; исключение составляет группа, затравленная в течение первых четырех дней беременности, в которой вес плодов также статистически достоверно снижен.

В опытах по исследованию гонадотропного действия дихлорбутадиена параллельно с тенденцией к некоторому повышению общей эмбриональной смертности (по мере увеличения продолжительности затравки самок до беременности) наблюдалось статистически достоверное увеличение веса эмбрионов, а также веса и размера плацент (табл. 3).

Изложенное выше свидетельствует о наличии у ДХБД эмбриотропного свойства в указанных условиях опыта. Причем, по данным табл. 1 и 2, наиболее чувствительным периодом к действию ДХБД можно считать 1—4-й день, поскольку это наименьший срок по продолжительности воздействия, при котором наблюдается, с одной стороны, увеличение доимплантационной смертности (недостоверность разности говорит скорее о малом количестве взятых в опыт животных), с другой, неудовлетворительное внутриутробное развитие оставшихся в живых эмбрионов, которые при рождении по весу и размерам достоверно отличались

Таблица 2

Влияние ДХБД (51 мг/м^3) в разные сроки беременности на вес и размеры эмбрионов и плацент

Дни воздействия	Эмбрион		Плацента	
	вес (в г)	длина (в см)	вес (в г)	диаметр (в см)
1—4-й	$1,85 \pm 0,025$ $P < 0,05$	$2,88 \pm 0,024$ $P < 0,05$	$0,45 \pm 0,012$ $P < 0,05$	$1,25 \pm 0,009$ $P < 0,05$
4—8-й	$2,09 \pm 0,029$ $P > 0,05$	$3,10 \pm 0,033$ $P < 0,05$	$0,56 \pm 0,009$ $P < 0,05$	$1,3 \pm 0,009$ $P < 0,05$
1—10-й	$1,99 \pm 0,036$ $P < 0,05$	$2,87 \pm 0,029$ $P < 0,05$	$0,49 \pm 0,011$ $P < 0,05$	$1,27 \pm 0,014$ $P < 0,05$
10—13-й	$2,14 \pm 0,005$ $P > 0,05$	$3,04 \pm 0,033$ $P < 0,05$	$0,51 \pm 0,013$ $P < 0,05$	$1,32 \pm 0,018$ $P < 0,05$
15—19-й	$2,18 \pm 0,02$ $P > 0,05$	$3,02 \pm 0,015$ $P < 0,05$	$0,47 \pm 0,013$ $P < 0,05$	$1,28 \pm 0,014$ $P < 0,05$
10—19-й	$1,92 \pm 0,048$ $P < 0,05$	$2,97 \pm 0,041$ $P < 0,05$	$0,57 \pm 0,026$ $P < 0,05$	$1,23 \pm 0,026$ $P < 0,05$
1—19-й	$1,80 \pm 0,031$ $P < 0,05$	$2,97 \pm 0,033$ $P < 0,05$	$0,47 \pm 0,014$ $P < 0,05$	$1,30 \pm 0,014$ $P < 0,05$
Контроль	$2,13 \pm 0,027$	$3,14 \pm 0,023$	$0,36 \pm 0,012$	$1,43 \pm 0,012$

Таблица 3

Внутриутробное развитие плодов, матери которых до беременности затравлялись ДХБД (14 мг/м^3) в течение 2 и 3 месяцев

Группы животных	Выживаемость эмбрионов (в %)	Общая эмбриональная смертность	Эмбрион		Плацента	
			длина (в см)	вес (в г)	диаметр (в см)	вес (в г)
Контроль	$79,5 \pm 4,56$	$20,5 \pm 4,5$	$3,08 \pm 0,031$	$2,14 \pm 0,031$	$1,4 \pm 0,014$	$0,46 \pm 0,015$
I	$76,0 \pm 5,82$ $P > 0,05$	$24,0 \pm 5,8$ $P > 0,05$	$3,06 \pm 0,037$ $P > 0,05$	$2,28 \pm 0,044$ $P < 0,05$	$1,49 \pm 0,014$ $P < 0,05$	$0,64 \pm 0,013$ $P < 0,05$
II	$72,2 \pm 4,55$ $P > 0,05$	$27,8 \pm 4,55$ $P > 0,05$	$3,08 \pm 0,032$ $P > 0,05$	$2,30 \pm 0,027$ $P < 0,05$	$1,53 \pm 0,013$ $P < 0,05$	$0,63 \pm 0,015$ $P < 0,05$

Примечание. I группа затравлялась 2 месяца, II — 3 месяца.

от крысят контрольной группы, в противоположность тем, матери которых также затравлялись в течение четырех дней, но в другие периоды беременности (4—8-й, 10—13-й, 15—19-й). Кроме того, из табл. 1 и 2 видно, что эмбриотропный эффект ДХБД усиливается при увеличении срока затравки. Это подтверждается показателями общей эмбриональной смертности и состояния плодов крыс, затравленных в течение первой или второй половины, а также всего периода беременности.

Немногочисленность литературных данных затрудняет представление о механизме действия дихлорбутадиена на репродуктивную функцию, однако имеющиеся сведения позволяют связать наблюдаемые явления с некоторыми биохимическими сдвигами в организме, имевшими

место при отравлении хлорорганическими соединениями и, вероятно, также дихлорбутадиеном.

По данным Ван Дайк и др. [9], в микросомах гепатоцитов существует ферментная система, способная дехлорировать хлорорганическое соединение, превращая остаток молекулы в свободный радикал. На свободнорадикальный механизм действия хлорорганических веществ указывают также Виртшафтер и Кронин [10].

Образующийся свободный радикал инициирует реакцию переокисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов биологических мембран, окисляя в том числе и легкоокисляемые соединения, к числу которых относится витамин А, играющий решающую роль в вопросе обеспечения нормальной функции воспроизводства потомства. В процесс, вероятно, вовлекается и витамин Е, роль которого как антиокислителя, в частности как предохранителя витамина А от окисления, хорошо известна [6, 8]. В результате усиленного расхода витамина Е его запасы, естественно, истощаются, что доказала в своей работе М. Л. Арутюнян в эксперименте с хлоропреном [1]. Дефицит витамина Е, с одной стороны, приводит к нарушению развития эмбрионов, вплоть до резорбции, с другой, обуславливает истощение запасов витамина А, что, в свою очередь, может стать причиной выкидыша, бесплодия, рождения слабого потомства, мертворождения и других нарушений развития эмбрионов, часть которых мы наблюдали в наших опытах [6, 8].

Что касается гонадотропного действия ДХБД, то в применяемых концентрациях (14 мг/м^3) он оказал слабый гонадотропный эффект, выражающийся в повышении общей эмбриональной смертности по мере увеличения продолжительности затравок крыс до наступления беременности. Статистически достоверное увеличение веса плодов в этих опытах, нам кажется, можно объяснить не благоприятным действием ДХБД, а скорее тем, что количество плодов на одну матку уменьшилось в результате повышенной общей эмбриональной смертности в предварительно затравленных группах крыс.

Таким образом, в указанных условиях опыта ДХБД обладает слабым гонадотропным и выраженным эмбриотропным действием.

Всесоюзный научно-исследовательский
и проектный институт
полимерных продуктов

Поступила 20/V 1976 г.

У. У. ԴԻՔԼՈՐԲԱԴԵՆ, Մ. Վ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ս. Ա. ԽԵՉՈՒՄՈՎ

ԴԻՔԼՈՐԲՈՒԹԱԴԻՆԵՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ
ՍԱՂՄԻ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ԵՎ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՄԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է դիքլորբութադիենի ազդեցությունը (51 մգ/լ³) հղիության ընթացքի և սաղմի զարգացման վրա, հղիության տարբեր ժամանակահատվածներում:

կահատվածներում հղի առնետներին թունավորելու պայմաններում: Բացի դրանից ուսումնասիրվել է դիբլորբութադիենի գոնադոտրոպ ազդեցությունը քրոնիկական շեմքից 10-ամսամ բարձր խտություն պայմաններում (14 մգ/մ³):

Հայտնաբերվել է միջնիմպլանտացիոն մահացության բարձրացում այն խմբերի մոտ, որոնց թունավորումը ընդգրկել է հղիության առաջին օրերը և հետիմպլանտացիոն մահացության բարձրացում այն խմբերի մոտ, որոնց թունավորումը ընդգրկել է հղիության զգալուն ժամանակահատվածները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арутюнян М. Л. Автореферат дисс. канд. Ереван, 1970.
2. Давтян Р. Н. В сб.: Токсикология и гигиена продуктов нефтехимии и нефтехимических производств. II Всесоюзная конференция. Ярославль, 1972, стр. 95.
3. Мелик-Алавердян Н. О. Генеративная функция яичников и эстральный цикл белых крыс при хронической хлоропеновой интоксикации. Ереван, 1967, стр. 163.
4. Сальникова Л. С. Автореферат дисс. канд. М., 1970.
5. Сальникова Л. С., Фоменко В. Н. Гигиена труда и профзаболеваний, 1973, 8, стр. 23.
6. Moor Th. В сб.: Факторы, воздействующие на плодовитость. М., 1970, стр. 26.
7. Oettingen W. J. Am. Hyg. and Toxicol., 1937, 19, 8, 349.
8. Thompson J. В сб.: Факторы, воздействующие на плодовитость. М., 1970, стр. 40.
9. Van Dyke R. A. Biochemical Pharmacology, 1971, 20, 463.
10. Wirtschafter Z. T., Cronyn M. B. Arch. Envir. Health, 1964, 9, 186.