

УДК 616.61:615.9

Г. Ц. АСЛАНЯН

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОТРАВЛЕНИИ ИНСЕКТИЦИДОМ БРОМОФОСОМ

Хроническое введение фосфорорганического инсектицида бромфоса в желудок белых крыс приводит к изменениям функционального состояния и структуры почек. Рекомендуется при медосмотрах изучение функции почек у работающих с бромфосом и другими фосфорорганическими пестицидами.

Как известно, почкам принадлежит ведущая роль в выведении фосфорорганических пестицидов (ФОП) и их метаболитов из организма [2, 10]. Подвергаясь в почках сложным процессам фильтрации, реабсорбции и т. д., ФОП оказывают влияние на их функцию и структуру. Выявлены различные нарушения деятельности почек при длительном поступлении некоторых ФОП (метафос, сайфос и др.) в организм лабораторных животных [2, 3]. У людей, работающих с ФОП и их комбинациями с другими пестицидами, обнаружены нарушения адаптационной и азотовыделительной функций почек [5].

Мы задались целью изучить степень и направленность изменений, а также чувствительность некоторых показателей, характеризующих состояние почек при хроническом воздействии на организм белых крыс одного из типичных представителей ФОП—инсектицида бромфоса (0,0-диметил-2,5-дихлор-4-бромфенил-тиофосфат).

### Материал и методика

Опыты ставили на белых крысах-самцах с исходной массой 110—120 г. Растворы концентрата эмульсии бромфоса вводили животным (по 6 особей на каждую дозу) перорально при помощи металлического зонда. В I серии опытов крысы ежедневно натошак получали препарат в дозах 70 и 28 мг/кг (1/20 и 1/50 ЛД<sub>50</sub>) в течение 4 месяцев, во II серии—10; 2 и 0,2 мг/кг (1/2, 1/10 и 1/100 Lim<sub>ac</sub>) в течение 9 месяцев.

Состояние почек оценивали по объему и активной реакции суточной мочи [9], ее относительной плотности [8], содержанию белка в моче [4], содержанию мочевины в сыворотке крови и суточной моче [4], клиренсу мочевины [9]. Перечисленные показатели изучали в динамике: в I серии через 15, 45 и 120 дней, во II—через 15 дней, 2, 5, 9 месяцев от начала затравок. По окончании опытов определяли относительную массу почек [7], в хроническом 9-месячном эксперименте проводили их гисто-

логическое исследование (на парафиновых срезах с окраской гематоксилин-эозином). Кроме того, в параллельных сериях опытов изучали антихолинэстеразные свойства бромифоса. Активность почечной холинэстеразы определяли по Hestrip (по [6]).

### Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов показали, что изменения функционального состояния почек проявляются в большей степени в начальном периоде интоксикации и более выражены при введении сравнительно высоких доз бромифоса в организм. При многократном введении препарата в дозах 70 и 28 мг/кг наблюдается снижение диуреза подопытных животных, которое достоверно не отличается от контроля, однако стойко сохраняется до конца эксперимента (табл. 1). Отмечается достоверное снижение относительной плотности мочи через 15 дней после введения бромифоса в дозе 28 мг/кг. Известно, что в норме существует определенная зависимость: снижение диуреза сопровождается увеличением относительной плотности мочи. Согласно полученным данным, указанная зависимость нарушается при введении обеих доз препарата через 15 и 45 дней от начала эксперимента. Введение бромифоса в дозах 70 и 28 мг/кг не приводит к существенным изменениям реакции мочи и содержания белка в моче.

Более выраженные изменения выявлены со стороны показателей, характеризующих азотовыделительную функцию почек. В I серии опытов отмечено значительное увеличение мочевины в сыворотке крови и снижение ее содержания в суточной моче. Эти изменения характерны для ренальной патологии [9]. Об этом свидетельствует также достоверное уменьшение коэффициента очищения (клиренс) мочевины через 15 и 45 дней от начала эксперимента. Достоверное увеличение мочевины в сыворотке крови сохраняется и через 4 месяца. Однако несущественное уменьшение мочевины в моче, а также недостоверное снижение клиренса мочевины свидетельствуют, по-видимому, о возможности развития компенсаторных сдвигов в почках.

На протяжении всего хронического эксперимента введение бромифоса крысам в дозах 10, 2 и 0,2 мг/кг не оказало существенного влияния на выделительную функцию почек: колебания объема и относительной плотности мочи у подопытных животных по сравнению с контролем были недостоверны. Величины реакции мочи и содержания белка в моче также не претерпевали сколько-нибудь заметных сдвигов. Вместе с тем, через 2 месяца после воздействия бромифоса в дозе 10 мг/кг содержание мочевины в сыворотке крови подопытных крыс составляло  $34,2 \pm 2,11$ , а в контроле— $26,3 \pm 1,58$  мг% ( $P < 0,05$ ). Наблюдалось также значительное снижение клиренса мочевины: в опыте указанная величина была равна  $2,55 \pm 0,29$ , в контроле— $3,54 \pm 0,29$  ( $P < 0,05$ ). Уменьшение мочевины в моче достоверно не отличалось от контроля, но стойко сохранялось в течение 9 месяцев. Очевидно, введение

Таблица 1

Результаты исследования функционального состояния почек крыс при многократном введении бромофоса в дозах 70 и 28 мг/кг

Сроки исследования (сутки)	Группа животных и доза	Объем мочи (мл)	Реакция мочи (рН)	Относительная плотность мочи (усл. ед.)	Содержание белка в моче (мг%)	Содержание мочевины в моче (мг/сут.)	Содержание мочевины в сыворотке (мг%)	Клиренс мочевины
15-е	контроль	6,2±0,8	6,5±0,18	1016±1,0	10,5±0,6	119±18,0	21,4±0,55	5,80±0,42
	70 мг/кг	6,1±1,0	6,7±0,16	1014±1,5	11,4±1,2	69,8±6,5	25,3±1,70	3,06±0,24
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
45-е	28 мг/кг	5,5±0,6	6,6±0,13	1012±0,6	10,3±0,8	60,5±9,7	24,8±1,35	2,75±0,35
	P	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,02	<0,05	<0,001
	контроль	7,4±0,9	6,8±0,23	1016±2,0	15,1±1,2	130±11,9	28,2±1,68	4,63±0,41
120-е	70 мг/кг	6,8±1,0	6,6±0,18	1014±1,3	16,0±1,7	95±7,2	34,9±0,91	2,83±0,14
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01
	28 мг/кг	6,9±1,1	6,5±0,15	1013,4±1,3	16,8±2,0	86±6,9	32,8±1,86	2,76±0,27
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	
120-е	контроль	10,4±1,0	7,1±0,24	1011±0,8	7,3±0,5	192±11,7	30,5±1,51	5,25±0,37
	70 мг/кг	8,3±0,8	7,0±0,25	1012±0,7	7,0±1,1	172±20,6	40,2±1,84	3,98±0,44
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
120-е	28 мг/кг	9,3±1,1	6,9±0,26	1013±1,0	7,8±1,5	183±16,9	37,1±2,10	4,24±0,40
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

сравнительно малой дозы бромофоса также сопровождалось снижением функциональной активности почек, в частности, в начале отравления.

Гистологическое исследование почек крыс, получавших бромофос в дозе 10 мг/кг, позволило выявить нерезко выраженные структурные изменения. У крыс, забитых через полтора месяца от начала опыта, наблюдалось неравномерное полнокровие почек, клетки эпителия извитых канальцев были набухшими, в некоторых из них отсутствовали ядра, в просветах отдельных канальцев имелись зернистые эозинофильные массы, местами наблюдался периваскулярный отек. Указанные изменения в менее выраженной форме отмечались также при введении препарата в дозе 2 мг/кг. В конце хронического эксперимента (9,5 месяцев) перечисленные структурные изменения отмечались у 1 крысы из пяти. У остальных животных в почках сохранилось лишь неравномерное полнокровие.

В конце I и II серий опытов было выявлено некоторое увеличение относительной массы почек: у крыс, получавших препарат в дозе 70 и 28 мг/кг—на 9,2 и 7,7%; при введении 10 мг/кг—на 9,4% ( $P < 0,05$ ). Вероятно, увеличение относительной массы почек, отражая происшедшие в них сдвиги, является результатом компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на поддержание постоянства внутренней среды организма.

Оценивая изменения функционального состояния почек под влиянием сайфоса, А. М. Медовар [3] рассматривает их как следствие нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции почек, связанного непосредственно со специфическим антихолинэстеразным действием препарата и накоплением ацетилхолина. Бромофос также обладает выраженным антихолинэстеразным действием. При многократном введении бромофоса в сравнительно высоких дозах (выше 1/50 ЛД<sub>50</sub>) наблюдалось угнетение холинэстеразы эритроцитов, сыворотки крови, головного мозга, печени и почек животных до 60—90%.

Достоверное изменение активности холинэстеразы отмечено также при введении малых доз препарата (при 10 и 2 мг/кг) в хроническом эксперименте. Результаты определения активности холинэстеразы в некоторых биосубстратах при введении бромофоса крысам в дозе 10 мг/кг представлены в табл. 2. Из данных табл. 2 следует, что наиболее ранним является угнетение холинэстеразы сыворотки крови и головного мозга (3-ьи сутки), поздним, но более выраженным—угнетение фермента в эритроцитах. Изменения активности почечной холинэстеразы несут незначительные.

Оценивая полученные результаты в сравнительном аспекте можно полагать, что изменения функционального состояния и структуры почек под влиянием бромофоса вызваны не только нарушением обмена ацетилхолина. Правомерность такого представления могут дополнить данные по изучению метаболизма бромофоса в организме крыс с помощью меченных атомов <sup>32</sup>P и <sup>3</sup>H [11], согласно которым после перорального введения препарата в моче животных обнаружено 3—5 метаболитов.

Среди последних основное соединение—дихлорбромфенол—лишено антихолинэстеразных свойств.

Согласно экспериментальным данным и ранее проведенным клиническим наблюдениям [1], при периодических медосмотрах работающих

Таблица 2

Активность холинэстеразы в биосубстратах (в мкг разрушившегося ацетилхолина в 1 мин) при введении бромфоса в дозе 10 мг/кг

Сроки исследования	Группа животных	Биосубстраты				
		эритроциты	сыворотка	мозг	печень	почки
3 сут.	контроль опыт P	103±5,2 109±5,6 >0,05	87±4,6 74±2,9 <0,05	750±24,5 614±31,6 <0,01	— —	33,7±4,4 29,0±5,8 >0,05
		121±6,1 134±7,9 >0,05	98±3,7 88±4,4 >0,05	912±26,6 766±28,6 <0,01	105,3±13 110±13,4 >0,05	26,4±4,1 21,9±5,7 >0,05
3 мес.	контроль опыт P	128±7,8 117±5,0 >0,05	92±3,7 61±3,8 <0,001	822±31,3 609±47,6 <0,01	119±12,4 97±12,7 >0,05	40,5±7,1 35,0±6,9 >0,05
		92±4,0 61±5,8 <0,01	66±4,4 52±3,3 <0,05	695±26,2 625±20,0 >0,05	99±7,6 121±6,4 =0,05	38,0±5,4 30,1±7,5 >0,05

с бромфосом и другими ФОР наряду с исследованием активности холинэстеразы и ее изоферментов в крови целесообразно применение почечных тестов, в частности, изучение показателей азотовыделительной функции почек.

Армянский филиал ВНИИ гигиены и токсикологии  
пестицидов, полимеров и пластических масс

Поступила 20/VI 1980 г.

## 2. 8. ԱՍԿԱՆՍԱՆ

### ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆՏՆՆԵՐԻ ԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ՖՈՆԿՑԻՈՆԱԿՎԻԶԱԿԻ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԸ ՖՈՍՖՈՐՐԳԱՆԱԿԱՆ ԻՆՍԵԿՏԻՑԻԴ ԲՐՈՄՓՈՍՖՈՍԻԿ ԽՐՈՆԻԿ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Սպիտակ առնետների ստամոքսը ֆոսֆորորգանական ինսեկտիցիդ բրոմֆոսի խրոնիկ ներմուծման ժամանակ հայտնաբերված է երկամների ֆունկցիոնալ վիճակի և կառուցվածքի փոփոխություններ: Պատրաստուկի համեմատաբար մեծ դոզաներով թունավորման վաղ շրջանում էականորեն խանգարվում է երկամների առտազատիչ ֆունկցիան. բարձրանում է միզանյութի մակարդակը արյան սիճուկում, նվազում է նրա պարունակությունը օրվա մեզի մեջ, իջնում է միզանյութի կլիրենսը: Հանդիսանալով հակախոլինէսթերազային նյութ, բրոմֆոսը փոքր դոզաներով ազդելիս չի ընկճում երկամների խոլինէսթերազի ակտիվությունը: Հավանաբար նշված փոփոխու-

թյունները պայմանավորված են ոչ միայն ացետիլխոլինի փոխանակության խանգարումով: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս բրոմոֆոսի և այլ ֆոսֆորորգանական պեստիցիդների հետ աշխատողների մոտ երիկամային ցուցանիշների ուսումնասիրության նպատակահարմարությունը:

H. Tz. ASLANIAN

## SOME INDICES OF KIDNEY FUNCTIONAL STATE IN ALBINO RATS DURING CHRONIC POISENING BY INSECTICIDE BROMOPHOS

The alterations of the kidney structure and functional state were revealed during the administration of organophosphorous insecticide Bromophos to albino rats by means of gavage.

Our results show the necessity of further studies of kidney tests, held during the medical examinations of the individuals working with Bromophos or other organophosphorous pesticides.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Болотный А. В., Алёхина С. М., Асланян Г. Ц. Гигиена труда и проф. заболеваний, 1979, 3, стр. 51.
2. Каган Ю. С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. М., 1977.
3. Медовар А. М. Автореф. канд. дисс. Киев, 1970.
4. Об унификации клинических лабораторных исследований. Приказ МЗ СССР, № 290. М., 1972.
5. Орлов Н. С. В сб.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, в. X. М., 1973, стр. 429.
6. Подильчак М. Д. В кн.: Клиническая энзимология. Киев, 1967, стр. 142.
7. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. М., 1964.
8. Шейбак М. П., Горбачева Р. З. Лабор. дело, 1973, 2, стр. 124.
9. Шумская Н. И., Карамзина М. Н. В кн.: Методы определения токсичности и опасности химических веществ (под ред. И. В. Саноцкого). М., 1970, стр. 199.
10. Eto M. Organophosphorous pesticides: Organic and Biological Chemistry. USA, Cleveland, 1976.
11. Stiasni M., Rehbindler D., Dechers W. J. Agric. Food. Chem., 1967, v. 15, 474.