

Т. И. НАЛБАНДЯН, М. С. ГИЖЛАРЯН

ДЕЙСТВИЕ 1, 2, 3, 4-ТЕТРАХЛОРБУТАНА НА ХРОМОСОМНЫЙ АППАРАТ БЕЛЫХ КРЫС

Исследована мутагенная активность 1, 2, 3, 4-тетрахлорбутана (ТеХБ) в хроническом опыте. Установлено, что ТеХБ вызывает повреждения хромосом главным образом хроматидного типа. Определен порог цитогенетического действия ТеХБ на уровне 5, 7 мг/м³.

В последнее время все чаще появляются сообщения об отдаленном действии химических веществ, в частности хлорзамещенных. Указывается на необходимость учета мутагенного, канцерогенного и других эффектов при разработке санитарных норм этих веществ для объектов внешней среды.

Приступая к разработке ПДК ТеХБ в воздухе рабочей зоны, мы попытались установить возможность и характер влияния этого соединения на генетический аппарат клетки млекопитающих.

ТеХБ является побочным продуктом в производстве хлоропрена из бутадиена, с которым возможен контакт большого числа рабочих.

В литературе имеются данные о токсичности целого ряда веществ, сходных по строению с ТеХБ (тетрахлорэтан, тетрачлорпропан, тетрачлорпентан и др.) [2, 4, 8], обладающих выраженной биологической активностью с преимущественным поражением паренхиматозных органов и центральной нервной системы. Имеются сведения о мутагенном действии ряда хлорорганических веществ, в частности, винилхлорида, хлоропрена, дихлорэтилена и др. [6]. Однако данных о мутагенной активности ТеХБ мы не нашли.

Материал и методы

Опыты проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 140—180 г. Затравку проводили в условиях ингаляции по 4 часа 5 дней в неделю в течение 4 месяцев.

Исследование возможного мутагенного действия ТеХБ проводили в двух сериях опытов: в концентрациях 9,1 мг/м³ (уровень порога хронического действия по общетоксическим показателям) и 2,3 мг/м³. ТеХБ был синтезирован в лаборатории № 21 НПО «Наирит», степень чистоты вещества определялась хроматографически и составляла 97,5%.

Крыс забивали после 24-часовой, 30 и 120-дневной затравки. Каждая группа животных состояла из 6 крыс-самцов. Контрольные животные отбирались из той же партии, имели сходные физиологические параметры и содержались в одинаковых условиях с опытными.

Хромосомный анализ проводился при помощи иммерсионной системы 10×90×1,6. Для анализа отбирались метафазные пластинки, содержащие не менее 39 хромосом, просматривалось по 50 клеток на каждое животное. Хромосомные aberrации учитывали согласно общепринятым методам [3]. Полученные результаты обрабатывали по критерию χ^2 [1]. Показателем повреждения хромосом служили aberrации в

клетках костного мозга белых крыс, выявляемые в метафазе по методу Ford, Wollan [7].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что TeXБ в концентрации $9,1 \pm 0,89 \text{ мг/м}^3$ достоверно увеличивает частоту хромосомных aberrаций при всех сроках воздействия, достигающих максимума к концу 120-дневного срока затравки.

Таблица
Результаты цитогенетического анализа клеток костного мозга белых крыс при ингаляционно-хроническом воздействии TeXБ

Срок забоя	Хромосомные aberrации, $M \pm m, \%$	
	Контроль	TeXБ
I серия	0,0	$9,1 \pm 0,89 \text{ мг/м}^3$
24 часа	$1,73 \pm 0,34$	$6,03 \pm 1,06^*$
30 дней	$1,73 \pm 0,34$	$7,13 \pm 0,72^*$
120 дней	$2,77 \pm 0,70$	$12,77 \pm 0,40^*$
Восстановительн. период	$1,03 \pm 0,67$	$7,53 \pm 1,13^*$
II серия	0,0	$2,3 \pm 0,26 \text{ мг/м}^3$
24 часа	$1,03 \pm 0,34$	$3,82 \pm 0,70^*$
30 дней	$1,36 \pm 0,70$	$2,76 \pm 0,34$
120 дней	$1,37 \pm 0,67$	$2,76 \pm 0,66$
Восстановительн. период	$1,37 \pm 0,67$	$1,71 \pm 0,67$

Примечание. $P > 0,05$.

Повреждения, вызванные TeXБ, представлены двумя типами aberrаций—хроматидными и хромосомными со значительным преобладанием процента хроматидных. Хроматидные aberrации представлены одиночными фрагментами разных размеров. Число хромосомных aberrаций также качественно однообразно, в большинстве случаев это парные фрагменты, изредка встречаются дицентрики.

При воздействии TeXБ в концентрации примерно на порядок ниже $2,3 \pm 0,26 \text{ мг/м}^3$ наблюдается статистически достоверное увеличение частоты хромосомных aberrаций у опытных животных лишь при 24-часовом сроке затравки. В дальнейшем количество перестроек несколько уменьшается и не подвергается изменению до конца хронической затравки. По всей вероятности, это объясняется либо повышением сопротивляемости организма, либо элиминированием aberrантных метафаз. Характер нарушений в указанной концентрации тот же, что и на порядок выше.

При анализе клеток костного мозга белых крыс не было обнаружено других структурных изменений хромосом, кроме вышеперечисленных, а также изменений хромосом в кариотипе.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о четко выраженной зависимости между концентрацией и эффектом исследуемого соединения, а также между концентрацией и временем воздействия,

что хорошо видно из данных первой серии опытов. Во второй серии эта связь ослабевает.

После завершения 4-месячной затравки одну группу крыс оставили на восстановление в течение 45 дней. Несмотря на то, что у животных, подвергнутых действию ТеХБ в концентрации $9,1 \pm 0,89 \text{ мг/м}^3$, количество хромосомных aberrаций за восстановительный период снижалось, тем не менее достоверность разности по сравнению с контрольными животными не исчезала, поэтому эту концентрацию можно считать повреждающей генетический аппарат.

При действии ТеХБ в концентрации $2,3 \pm 0,26 \text{ мг/м}^3$ к концу затравочного периода процент хромосомных aberrаций был несколько высок, однако статистической достоверности по сравнению с контролем не наблюдалось. К концу восстановительного периода процент хромосомных aberrаций снижался еще больше, приближаясь к показателям животных контрольной группы.

Приведенные данные свидетельствуют о мутагенной активности ТеХБ, что, судя по литературным данным, обусловлено метаболической активацией этого соединения. Так, Вонсе и соавторы [5], изучая химическую и биологическую активность ненасыщенных хлорорганических соединений, заключили, что они превращаются путем образования эпоксидов с дальнейшей внутримолекулярной перестройкой в соответствующие альдегиды, которые восстанавливаются в спирты и окисляются в кислоты. Наибольшую мутагенную активность обнаружили у эпоксидов, наименьшую — у спиртов, кислоты не обладали мутагенным действием.

Ikedo и соавторы [9] показали, что насыщенные хлорорганические соединения метаболизируются путем прямого гидроксилирования с образованием спиртов, дальнейшее окисление которых приводит к образованию кислот. Как видно, в последнем случае стадия эпоксидирования отсутствует, чем и объясняется менее выраженное мутагенное действие этих соединений.

Изложенные выше данные позволяют заключить, что исследуемое соединение обладает цитогенетической активностью при относительно высоких концентрациях, что полностью согласуется с данными литературы.

Порог по данному показателю находится между двумя испытываемыми концентрациями — $5,7 \text{ мг/м}^3$, т. е. почти на уровне порога общетоксического действия.

Результаты наших опытов совместно с показателями общетоксического действия ТеХБ явились обоснованием к установлению предельно допустимой концентрации его в воздухе рабочей зоны, рекомендованной на уровне $0,5 \text{ мг/м}^3$ и утвержденной МЗ СССР.

1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՔԼՈՐԲՈՒԹԱՆԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԲՐՈՄՈՍՈՄՅԻՆ ԱՊԱՐԱՏԻ ՎՐԱ

Ուսումնասիրված է տետրաքլորբութանի հնարավոր մուտագեն ազդեցությունը սպիտակ առնետների մոտ խրոմոսոմային փոփոխության պայմաններում: Ցույց է տրված, որ տետրաքլորբութանը $9,1 \pm 0,9$ մգ/մ³ խտության դեպքում ստուգիչ խմբի համեմատությամբ ավելացնում է քրոմոսոմային արեոացիաների հաճախականությունը: $2,3 \pm 0,26$ մգ/մ³ խտության դեպքում խրոմոսոմային արեոացիաների հաճախականությունը ավելանում է միայն թունավորումից 24 ժամ հետո:

Հաշվի առնելով այդ հանգամանքը $2,3$ մգ/մ³ խտությունը հաշվել ենք ենթադրաբար, իսկ շեմքային խտությունը համարել ենք երկու խտությունների միջինը - $5,7$ մգ/մ³:

T. L. NALBANDIAN, M. S. GIZHLARIAN

THE INFLUENCE OF 1,2,3,4-TETRACHLORBUTAN ON THE CHROMOSOMS OF ALBINORATS

The possible mutagenicity of 1,2,3,4-tetrachlorbutan in the chronic experimental conditions at the concentration levels of $9,1 \pm 0,89$ and $2,3 \pm 0,26$ mg/m³ has been investigated. It has been found out that these concentrations cause mainly chromatide type of chromosoms damage.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Беленький М. Л. В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963, стр. 33.
2. Лазарев Н. В. Вредные вещества в промышленности, т. I. М., 1954.
3. Метод учета хромосомных аберраций как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека. Методические указания. М., 1974.
4. Browning E. Toxicity of industrial organic sollients. London, 1937.
5. Bonse G., Urban Th., Reichert D. and Henschler D. Biochemical Pharmacology, 24, 1829—1834. Pergamon Press, 1975, Printed in Great Britan.
6. Fischbein L. I Halogenated unsaturated hydrocarbons. The Science of Total Environment, 1979, 11, 111.
7. Ford E. H., Wollan D. H. Exp. Cell. Res., 1963, 32, 2, 320.
8. Mant A. K. Brit. Med. J., 1953, 655.
9. Ikeda M. and Ohtsuji H, Brit J. Industr. Med., 1972, 29, 99, 104.