

is shown that at this pathology the decrease of glutamate dehydrogenase activity takes place in mitochondrial fraction of the liver cells. The redistribution of the activity of this ferment in the subcellular fractions is observed.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Буянов В. М., Огнев Ю. В. Острый панкреатит. М., 1983.
2. Симаворян П. С. Труды Ереванского института усовершенствования врачей, 1972, вып. 5, с. 66.
3. Трахтенгеру М. И., Голиков П. П. Тер. архив, 1981, 53, с. 91.
4. Ellis G., Goldlerg D. M. et al. Amer. J. Clin. Pathology, 1978, 70, 2, 248.
5. Mills P. R. et al. Brit. Med. J., 1981, 283, 9, 754.
6. Möhr J. R. et al. Enzyme, 1971, 12, 99.
7. Tetsuya M. et al. Compar. Biochem. Physiol., 1986, 85B, 2, 393.

УДК 616.1:599.323

А. Р. ЕГИАЗАРЯН

### ДЕЙСТВИЕ ДЕСМЕДИФАМА И ФЕНМЕДИФАМА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ БЕЛЫХ КРЫС В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Изучалось действие десмедифама и фенмедифама на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и обменные процессы в миокарде белых крыс в хроническом эксперименте. Установлено, что при энтеральном и ингаляционном воздействии десмедифам и фенмедифам вызывают ряд сдвигов со стороны показателей ЭКГ и интегральной реографии, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время в сельском хозяйстве используются различные химические средства защиты растений. К числу применяемых гербицидов для борьбы с сорняками в посевах свеклы относятся десмедифам и фенмедифам, представляющие собой алкиловые эфиры арилкарбаминной кислоты. Возможности контакта с этими веществами лиц, занятых на производстве и в сельском хозяйстве, неуклонно растут. В этих условиях гигиеническое нормирование вышеуказанных веществ в объектах окружающей среды—воздухе рабочей зоны и воде водоемов становится актуальной задачей. Ранее проведенными исследованиями [1, 3—5] нами установлены параметры токсичности и опасности десмедифама и фенмедифама, выявлены характер и направленность их действия на организм в целом и на отдельные органы и системы. На основании проведенных исследований Минздравом СССР утверждены следующие предельно допустимые концентрации этих соединений в воздухе рабочей зоны и водоемах: для десмедифама—1 мг/м<sup>3</sup> и 5 мг/л, а для фенмедифама—2 мг/м<sup>3</sup> и 2 мг/л соответственно.

В настоящем сообщении изложены результаты экспериментальных исследований по изучению влияния десмедифама и фенмедифама на

функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и некоторые обменные процессы в миокарде.

### Материал и методы

Исследования по изучению влияния десмедифама и фенмедифама на СССР проведены в соответствии с требованиями методических указаний, утвержденных МЗ СССР [8], на белых беспородных крысах (по 8—10 особей в каждой группе) в условиях хронической (4 месяца по 4 часа в день, кроме субботы и воскресенья) ингаляционной затравки с последующим месячным восстановительным периодом. Испытывались токсические (десмедифам— $32,77 \pm 0,8$  мг/м<sup>3</sup>; фенмедифам— $22,37 \pm 2,94$  мг/м<sup>3</sup>) и пороговая (десмедифам— $6,12 \pm 0,16$  мг/м<sup>3</sup>) концентрации в хроническом эксперименте. Действие десмедифама и фенмедифама на организм белых крыс изучали также введением их в желудок в течение 6 месяцев: десмедифам—57,9 мг/кг (токсически действующая доза), 5,79 мг/кг (пороговая) и 0,579 мг/кг (недействующая); фенмедифам—100 и 10 мг/кг (токсически действующие дозы) и 1 мг/кг (пороговая).

Состояние СССР в условиях динамического воздействия десмедифама оценивали ежемесячно, а фенмедифама—на 45, 90 и 180-й дни опытов по изменениям биоэлектрической активности миокарда (показатели ЭКГ во II стандартном и IV грудном отведениях) и показателей, характеризующих состояние центральной гемодинамики (посредством интегральной реографии) [9]. Исследования СССР проводились в условиях нембуталового обезболивания (30 мг/кг внутривенно). Определены также биохимические показатели по истечении 2 и 4 месяцев, отражающие состояние макроэргических систем миокарда: аденозинтрифосфорная кислота—аденозинтрифосфатаза (АТФ—АТФ-аза) [10], креатинфосфат—креатинфосфокиназа (КФ—КФК-аза) [2, 6], а также активность лактатдегидрогеназы ((ЛДГ) [11]. Полученный материал подвергался статистической обработке по критерию t Стьюдента-Фишера [7].

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов хронического ингаляционного и энтерального воздействия десмедифама позволил установить, что он в средней концентрации  $32,77 \pm 0,8$  мг/м<sup>3</sup> в дозе 57,9 мг/кг вызывает ряд статистически достоверных изменений, свидетельствующих о развитии токсического эффекта у подопытных животных.

Наряду с проявлениями общетоксического действия выявлены также определенные изменения со стороны показателей, характеризующих функциональное состояние СССР. Однако анализ этих нарушений показал отсутствие закономерности и стабильности изменений по всем регистрируемым показателям (табл. 1). Так, если десмедифам в указанной выше концентрации спустя 30 дней после затравки вызывал замедление проводимости по всей проводящей системе сердца (удлинение интервалов P—Q, QRS, T—P на 8,6, 23,1, 77% соответственно, приводящее к увеличению длительности одного сердечного цикла—R—R на 45,6% и уменьшению частоты сердечных сокраще-



ний—ЧСС на 24,8%), то на 90-й день эксперимента отмечалось ускорение прохождения импульсов по проводящей системе сердца (укорочение интервалов T—P и R—R на 23,7 и 19,3% соответственно). На 60 и 120-й дни наблюдений достоверных сдвигов со стороны интервалов ЭКГ не наблюдалось, однако регистрировалось удлинение всех интервалов, что свидетельствует об угнетении проводящей системы сердца. В этой серии опытов обращают на себя внимание фазовые изменения вольтажа зубцов R, S, T с общей тенденцией к их

Таблица 1

Динамика некоторых показателей ЭКГ и интегральной реографии у белых крыс при хроническом ингаляционном воздействии десметифама в концентрации  $32,77 \pm 0,8$  мг/м<sup>3</sup>

Показатели	Группа животных	Сроки исследований (дни)		
		30-й	90-й	120-й
P—Q, сек	О	$0,038 \pm 0,0006^*$	$0,033 \pm 0,0008$	$0,039 \pm 0,002$
	К	$0,035 \pm 0,001$	$0,035 \pm 0,001$	$0,035 \pm 0,001$
QRS, сек	О	$0,016 \pm 0,0006^*$	$0,014 \pm 0,0008$	$0,016 \pm 0,0008$
	К	$0,013 \pm 0,0007$	$0,016 \pm 0,0007$	$0,016 \pm 0,0007$
T—P, сек	О	$0,16 \pm 0,013^*$	$0,074 \pm 0,004$	$0,124 \pm 0,019$
	К	$0,09 \pm 0,004$	$0,097 \pm 0,008$	$0,097 \pm 0,008$
R—R, сек	О	$0,23 \pm 0,0136^*$	$0,13 \pm 0,0032^*$	$0,20 \pm 0,02$
	К	$0,158 \pm 0,005$	$0,161 \pm 0,0098$	$0,158 \pm 0,008$
R во II отведении, мВ	О	$0,7 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,029^*$	$0,59 \pm 0,05$
	К	$0,57 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,042$	$0,53 \pm 0,084$
S во II отведении, мВ	О	$0,19 \pm 0,017$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,2 \pm 0,02$
	К	$0,22 \pm 0,031$	$0,26 \pm 0,014$	$0,2 \pm 0,014$
R/T во II отведении	О	$9,0 \pm 0,87^*$	$8,2 \pm 0,78$	$5,53 \pm 0,48$
	К	$5,68 \pm 0,62$	$6,68 \pm 0,76$	$7,29 \pm 0,7$
R в грудном отведении, мВ	О	$0,54 \pm 0,02^*$	$0,75 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,07$
	К	$0,77 \pm 0,04$	$0,936 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,058$
S в грудном отведении, мВ	О	$0,27 \pm 0,0043^*$	$0,25 \pm 0,017^*$	$0,47 \pm 0,03$
	К	$0,44 \pm 0,014$	$0,46 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,003$
T в грудном отведении, мВ	О	$0,075 \pm 0,008^*$	$0,11 \pm 0,008^*$	$0,13 \pm 0,019$
	К	$0,11 \pm 0,037$	$0,14 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,007$
МОК, мл/мин	О	$15,6 \pm 1,3$	$31,2 \pm 2,49^*$	$27,0 \pm 2,27$
	К	$18,4 \pm 1,43$	$23,0 \pm 1,88$	$24,7 \pm 0,71$
УОК, мл	О	$0,05 \pm 0,003$	$0,07 \pm 0,005$	$0,08 \pm 0,003^*$
	К	$0,05 \pm 0,004$	$0,061 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,003$
СиИ, мл/м <sup>2</sup>	О	$1,93 \pm 0,09$	$1,99 \pm 0,16$	$2,52 \pm 0,23^*$
	К	$1,60 \pm 0,14$	$2,01 \pm 0,17$	$1,85 \pm 0,12$
ЧСС, 1 мин	О	$293,3 \pm 20,2^*$	$450,0 \pm 9,9^*$	$330,0 \pm 29,1^*$
	К	$390,0 \pm 7,5$	$402,9 \pm 16,8$	$402,9 \pm 16,8$

Примечание. В табл. 1, 2, 3 включены преимущественно достоверно измененные показатели. \*—различия с контролем достоверны,  $P < 0,05$ . О—опытная, К—контрольная группы.

снижению во втором и грудном отведениях. Что касается гемодинамических нарушений, то они носили менее выраженный характер и сводились к однократному увеличению минутного и ударного объемов крови (МОК и УОК), систолического индекса (СИИ). Отмечаемое увеличение МОК, вероятно, обусловлено некоторым учащением ритма сердца (увеличение ЧСС на 11,7%), а увеличение УОК и СИИ, по-видимому, как увеличением кровенаполнения сердца (удлинение интервала Т—Р на 27,8%), так и урежением его сокращений (уменьшение ЧСС на 18,1%).

Энергетический обмен миокарда не был изменен: активность ЛДГ, АТФ-азы, КФК-азы, содержание АТФ и КФ не отличались от таковых у контрольных животных.

Хроническое энтеральное введение десмедифама в дозе 57,9 мг/кг спустя 60 дней выявило на ЭКГ у подопытных животных незначительное укорочение всех интервалов, что привело к уменьшению интервала R—R на 20,2% и увеличению ЧСС на 24,4%; через 120 дней после затравки наблюдалось замедление проводимости в атриовентрикулярном узле (удлинение P—Q на 12,5%), нарушение внутрижелудочкового проведения (комплекс QRS уширялся на 21,4%). К концу эксперимента (120-й день) было зарегистрировано однократное увеличение вольтажа зубца Т в грудном отведении на 68,7% при одновременном снижении соотношения R/T на 30%. В этот же срок отмечалось увеличение МОК и УОК примерно на 30%.

Концентрация и доза десмедифама на уровнях  $6,12 \pm 0,16$  мг/м<sup>3</sup> и 5,79 мг/кг, оказавшиеся пороговыми в хроническом эксперименте, вызывают слабовыраженные изменения показателей ЭКГ и интегральной реографии, которые носят преходящий характер, подчас не выходя за рамки колебаний параллельного контроля.

Среди проявлений токсического воздействия фенмедифама при его энтеральном поступлении в организм белых крыс в дозах 100 и 10 мг/кг определенное место занимают изменения в функциональном состоянии ССС. Анализируя изменения данных ЭКГ, можно отметить, что в дозе 100 мг/кг отмечается тенденция к укорочению интервала S—T, которая к концу опыта приобретает достоверный характер (табл. 2). К концу эксперимента регистрировалось также удлинение интервалов QRS, Т—Р, R—R на 17,6, 31,3, 23,0% соответственно; увеличение МОК, сердечного индекса (СИ), СИИ, ЧСС на 29,4, 16,1, 20,5, 14,3% соответственно. Со стороны зубцов отмечено понижение вольтажа зубца R на 30% и T на 24,5% во втором отведении и повышение соотношения R/T на 47% в грудном отведении. При энтеральном введении фенмедифама в дозе 10 мг/кг на 90-й день опыта отмечалась тенденция к замедлению проводимости по всей проводящей системе, приводящая к увеличению интервала R—R на 22,3% и урежению ЧСС на 16,3% (табл. 3). Наблюдалось также некоторое увеличение величины зубца R во втором и грудном отведениях, СИИ и УОК.

У крыс, подвергнутых затравке фенмедифамом в дозе 1 мг/кг и концентрации  $22,37 \pm 2,94$  мг/кг<sup>3</sup>, не выявлено существенных изменений со стороны показателей ССС.



Таблица 2

Изменение ряда показателей ЭКГ и интегральной реографии у экспериментальных крыс, подвергнутых хроническому пероральному воздействию фенмедифама в дозе 100 мг/кг

Показатели	Группа животных	Сроки исследований (дни)		
		45-й	90-й	180-й
QRS, сек	О	0,016 ±0,0007	0,016 ±0,014	0,014±0,0008*
	К	0,0144±0,0006	0,014 ±0,0007	0,017±0,0006
S—T, сек	О	0,011 ±0,0019	0,013 ±0,0008	0,012±0,0016*
	К	0,0142±0,0008	0,014 ±0,0014	0,016±0,0008
T—P, сек	О	0,099 ±0,008	0,123 ±0,009	0,088±0,0035*
	К	0,112 ±0,007	0,106 ±0,007	0,128±0,006
R—R, сек	О	0,16 ±0,003	0,187 ±0,01	0,154±0,0042*
	К	0,188 ±0,011	0,166 ±0,007	0,20 ±0,006
R во II отведении, мВ	О	0,42 ±0,035*	0,59 ±0,042	0,36 ±0,014*
	К	0,60 ±0,05	0,46 ±0,056	0,51 ±0,05
T во II отведении, мВ	О	0,071 ±0,007*	0,079 ±0,007	0,06 ±0,0081
	К	0,094 ±0,006	0,079 ±0,007	0,08 ±0,01
R/T в грудном отведении	О	10,8 ±1,13	9,86 ±1,4	10,2 ±1,08*
	К	8,0 ±0,97	8,83 ±0,97	6,94 ±0,56
МОК, мл/мин	О	20,1 ±0,8	20,9 ±0,93	25,5 ±0,83*
	К	18,0 ±0,69	19,2 ±1,47	19,7 ±0,98
СИ, л/м <sup>2</sup>	О	0,57 ±0,018	0,61 ±0,031	0,72 ±0,034*
	К	0,53 ±0,013	0,55 ±0,027	0,62 ±0,024
СИИ, мл/м <sup>2</sup>	О	1,55 ±0,0048	1,82 ±0,106*	1,85 ±0,094
	К	1,57 ±0,036	1,51 ±0,038	1,80 ±0,068
ЧСС, мин	О	368,6 ±16,8	342,8 ±17,1	394,3±8,4
	К	337,5 ±14,9	368,6 ±16,8	354,0±7,4

Таблица 3

Динамика некоторых показателей ЭКГ и интегральной реографии у белых крыс, подвергнутых хронической пероральной нагрузке фенмедифамом в дозе 10 мг/кг

Показатели	Группа животных	Сроки исследований (дни)		
		45-й	90-й	180-й
1	2	3	4	5
P—Q, сек	О	0,035±0,0018	0,037±0,0008*	0,038±0,0006
	К	0,036±0,0018	0,032±0,0007	0,036±0,0014
R—R, сек	О	0,163±0,0062	0,203±0,011*	0,20 ±0,009
	К	0,188±0,011	0,166±0,007	0,20 ±0,006
R во II отведении, мВ	О	0,56 ±0,068	0,48 ±0,056	0,67 ±0,04*
	К	0,6 ±0,05	0,46 ±0,056	0,51 ±0,05
R в грудном отведении, мВ	О	0,77 ±0,07	0,9 ±0,042*	0,95 ±0,062*
	К	0,63 ±0,074	0,62 ±0,08	0,77 ±0,076

1	2	3	4	5
УОК, мл	О	0,049±0,0025	0,061±0,0028	0,07 ±0,004*
	К	0,054±0,004	0,053±0,003	0,057±0,0027
СвН, мл/м <sup>2</sup>	О	1,51 ±0,066	1,80 ±0,046*	2,25 ±0,11*
	К	1,57 ±0,096	1,51 ±0,038	1,80 ±0,068
ЧСС, I мин	О	375,0±7,44*	308,6 ±17,1*	306,7±13,5*
	К	337,5±14,9	368,6 ±16,8	345,0±7,44

Таким образом, на основании проведенных исследований можно утверждать, что прослеживается определенная направленность действия исследуемых веществ на функциональное состояние ССС. Однако следует подчеркнуть, что отмеченные изменения возникают наряду с нарушениями других органов и систем, что позволяет говорить об отсутствии избирательного поражения ССС десмедифамом и фенмедифамом.

НИИ общей гигиены и профзаболеваний  
им. Н. Б. Акопяна МЗ Армянской ССР

Поступила 10/II 1989 г.

Ա. Ռ. ԵՂԻԱԶԱՐՅԱՆ

**ԳԵՍՄԵԴԻՖԱՄԻ ԵՎ ՖԵՆՄԵԴԻՖԱՄԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿԱՆ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՍԻՐՏ-ԱՆՈՒԹԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ**

Ներկայացված են դեսմեդիֆամ և ֆենմեդիֆամ հերբիցիդների ազդեցության հետևանքով սպիտակ առնետների սիրտ-անոթային համակարգում առաջացած ֆունկցիոնալ փոփոխությունների տվյալները:

Պարզված է, որ դեսմեդիֆամի և ֆենմեդիֆամի ինչպես ներստամոքսային, այնպես էլ ինհալացիոն ճանապարհներով օրգանիզմ ներմուծման դեպքում առաջանում են մի շարք տեղաշարժեր՝ էլեկտրասրտագրի և կենտրոնական հեմոդինամիկայի ցուցանիշների փոփոխություններ, որոնք բնորոշում են սիրտ-անոթային համակարգի վիճակը:

Վերահիշյալ տեղաշարժերը ոչ թե բնորոշական բնույթ են կրում, այլ հանդիսանում են ընդհանուր թունավոր ազդեցության դրսևորումներից մեկը:

A. R. EGI AZARYAN

**THE EFFECT OF DESMEDIFAM AND PHENMEDIFAM ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF ALBINO RATS IN THE CHRONIC EXPERIMENT**

In the present paper there are shown the results of the study of desmedifam and phenmedifam effect on the functional state of the cardiovascular system.

The interal and inhalatory effects of desmedifam and phenmedifam produce a number of shifts of the indices, characterizing the state of cardiovascular system: ECG and integral rheography changes. These changes are not of elective character but they manifest general toxic action.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабалян Э. А., Баграмян С. Б., Погосян А. С., Егиазарян А. Р., Сарьян А. В., Маркарян К. Л. Биол. журн. Армении, 1987, 40, 1, с. 62.
2. Гринио Л. П., Консисторум А. В. Вопр. мед. химии, 1964, 10, 1, с. 79.
3. Егиазарян А. Р., Бабалян Э. А. Рукопись депонирована в ВИНТИ 22.06.88, № 4930—В 88.
4. Егиазарян А. Р., Баграмян С. Б. В сб.: Первый съезд республиканского научного общества токсикологов. Ереван, 1986, с. 29.
5. Егиазарян А. Р., Дарбинян Г. В., Мартиросян Н. С. Там же, с. 30.
6. Кондрашов Н. М., Шноль С. А., Лесогорова Н. М. В кн.: Биохимия. М., 1965, с. 159.
7. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика. Л., 1974.
8. Принципы и методы экспериментальной оценки действия вредных веществ на сердечно-сосудистую систему. Методические указания. М., 1979, с. 12.
9. Шестаков Н. М. В сб.: Вопросы профессиональной патологии, т. 43. Рязань, 1972, с. 60.
10. Lowry O. H., Loper J. A. Biol. Chem., 1946, 114, 421.
11. Natelson S. Microtechniques of Clinical Chemistry, Springfield, 1961.

УДК 616.36:599+616.132

О. Д. МИШНЕВ, А. П. РАКША А. И. ЩЕГОЛЕВ,  
Н. П. ИСТОМИН, Н. А. СЕРГЕЕВА

### МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ СОБАК ПРИ ОККЛЮЗИИ ТЕРМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Проведено комплексное морфофункциональное исследование печени собак при острой окклюзии задних конечностей и после реваскуляризации. Определен морфологический субстрат печеночной недостаточности при временной ишемии конечностей. Полученные данные позволяют рассматривать обнаруженные изменения как циклические стадии шоковой реакции организма на ишемию конечностей и их реваскуляризацию.

В последние годы установлено, что при острых тромбозах и тромбоемболиях магистральных артерий нижних конечностей и в пост-ишемическом периоде после восстановления в них кровотока возникают нарушения печеночной функции [5, 7, 11]. У больных с выраженной степенью ишемии конечностей констатирована печеночная недостаточность [3, 9, 11, 16].

В доступной литературе нами не обнаружено сведений о динамике структурных и метаболических показателей печени от начала воздействия до развития печеночной недостаточности при острых окклюзионных поражениях магистральных артерий конечностей, что и определило цель настоящего исследования.

#### Материал и методы

Изучена печень 110 беспородных собак с моделью острой эмболизованной окклюзии трифуркации аорты и реваскуляризации [4]. Окклюзию аорты производили под местной анестезией, продолжительность ишемии конечностей—0, 3, 6, 9, 12 часов, реваскуляризация—2 часа после каждого срока ишемии. Эвтаназию осуществляли