

The Morphofunctional Characteristics of Parathyroid Glands in Conditions of Accidental Involution of the Thymus

On the background of accidental involution of the thymus in parathyroid glands of the rats there are revealed hyperplastic processes, accompanied by the increase of the enter of parathyroid hormone, which testifies to the intensified function of these glands.

ЛИТЕРАТУРА

1. Државецкая И. А., Државецкий Ю. М. В кн.: Итоги науки и техники. ВИНТИ, Физиология человека и животных, т. 27. М., 1983, с. 136.
2. Зильфян А. В. Дис. докт. Ереван, 1987.
3. Кемилева З. В кн.: Вилочковая железа, М., 1984, с. 125.
4. Когн С. В кн.: Механизмы иммунопатологии. М., 1983, с. 62.
5. Петров Р. В., Михайлова А. Д., Захаров А. А., Сорокин С. В. ВНИИМ, М., 1987, с. 67.
6. Moran J., Gorn C., Tuschmidt e. a. Endocrinology, 1981, 10, 6, 2264.

УДК 615.8+615.37:576.8

Б. Г. Хачатрян, Г. Ц. Асланян

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ ПАРАФЕНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА п-ХЛОРФЕНОЛА

Гербициды и регуляторы роста растений—производные фенокси-кислот—частично метаболизируют в соответствующие хлорфенолы (ХФ) [4, 5]. Наличие ХФ и их высокоопасных димеров в окружающей среде [8], неблагоприятные отдаленные эффекты действия на организм [2] указывают на необходимость оценки и гигиенического регламентирования как исходных препаратов, так и продуктов их трансформации.

Регулятор роста растений парафен (натриевая соль параклорфеноксиуксусной кислоты) и его метаболит п-ХФ ранее изучены нами в сравнительном плане по основным параметрам токсикометрии [1]. Целью настоящей работы явилось выяснение и сравнительная оценка мутагенной активности этих веществ в системе генетических тест-объектов.

Материал и методы

Опыты проводили на 360 беспородных крысах массой 160—180 г и на 240 линейных мышках-самцах СВАХС57В α /6 массой 20—30 г. При выборе вводимых количеств веществ учитывали их среднесмертельные дозы (LD_{50}), составляющие для исходного препарата при введении в желудок крыс 3735, мышей—1788 мг/кг, для метаболита—соответственно 407 и 367 мг/кг [1].

Мутагенные свойства препарата и его метаболита оценивали по:

- 1) способности веществ индуцировать генные мутации в тесте Эймса *Salmonella*/микросомы без и с метаболической активацией посредством

фракции S9 (микросомальная смесь), а также методом промежуточного хозяина с использованием указанных мышей-гибридов: эксперименты сопровождали позитивными контролями, индуцирующими мутации у соответствующих штаммов-тестеров—использовали циклофосфан (ЦФ), бензидин и др. [7];

2) цитогенетической активности в опытах *in vivo* на клетках костного мозга крыс и *in vitro* в культуре лимфоцитов периферической крови человека (хромосомный анализ на стадии метафазы)—препараты готовили по [10, 11], на наличие аберраций от каждого животного исследовали по 100 метафаз, в культуре лимфоцитов—200 метафаз;

3) доминантным летальным мутациям (ДЛМ) в половых клетках крыс-самцов путем учета гибели эмбрионов, смертности до и после имплантации [3].

Таблица 1
Результаты изучения мутагенного действия парафена и *n*-ХФ на *Salmonella typhimurium* в опыте с млекопитающим-посредником

Препарат, мг/кг		ТА 1534				ТА 1950			
		число выживших бактерий		число ревертантов, средн. в 1 мл	частота мутаций $\times 10^{-9}$	число выживших бактерий		число ревертантов, средн. в 1 мл	частота мутаций $\times 10^{-9}$
		среднее в 1 мл $\cdot 10^{-9}$	к контролю			среднее в 1 мл $\cdot 10^{-9}$	к контролю		
Контроль	H ₂ O	2,21	—	40	18,09	2,11	—	54	25,59
Парафен	357,6	2,46	1,11	66*	26,82	2,99	0,99	82*	39,23
	35,76	2,09	0,94	45	21,53	2,19	1,03	51	23,28
<i>n</i> -ХФ	73,4	2,28	1,03	49	21,49	2,19	1,03	57	26,02
	7,34	2,11	0,95	44	20,85	2,24	1,03	52	23,21
Бензидин	200	2,62	1,18	233*	83,93	—	—	—	—
ЦФ	500	—	—	—	—	2,11	1,00	146*	69,19

* —различие с контролем достоверно ($P < 0,05$).

Таблица 2
Частота аберраций хромосом в клетках костного мозга крыс и в лимфоцитах периферической крови человека при воздействии парафена и *n*-ХФ

Препарат, мг/кг		Клетки костного мозга крыс			Лимфоциты человека		
		количество изученных метафаз	всего аберраций	частота аберрантных метафаз, %	количество изученных метафаз	всего аберраций	частота аберрантных метафаз, %
Парафен,	747	700	31	$4,43 \pm 0,77^{**}$	200	14	$7,0 \pm 1,80^{**}$
	74,7	600	20	$3,33 \pm 0,73^*$	200	10	$5,0 \pm 1,54^*$
	7,47	600	10	$1,66 \pm 0,52$	200	7	$3,5 \pm 1,29$
<i>n</i> -ХФ,	81,4	600	26	$4,33 \pm 0,83^{**}$	200	11	$5,5 \pm 1,61^*$
	8,14	600	19	$3,16 \pm 0,71^*$	200	9	$4,5 \pm 1,46^*$
	0,81	600	9	$1,50 \pm 0,49$	200	4	$2,0 \pm 0,98$
Контроль	—	600	5	$0,83 \pm 0,37$	200	2	$1,0 \pm 0,70$

* — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$

Таблица 3

Частота возникновения ДЛМ в сперматогониях крыс
при воздействии парафина и п-ХФ

Показателя Препарат, мг/кг	Число беремен- ных са- мок	Число желтых тел	Число мест имплан- тации	Импан- тата на 1 самку	Количе- ство жи- вых эм- брионов на 1 сам- ку	Число резорб- ций на 1 самку	Гибель, %			Индуци- рованная гибель	
							до им- планта- ции	после имплан- таци	общая эмбрио- нальная		
Парафен	37,4	41	533	486	11,65	11,09	0,75	8,81 ±1,22*	5,81 ±1,01*	14,63 ±1,63*	8,34
	3,74	42	512	488	11,61	11,02	0,59	4,08 ±0,93	4,88 ±0,95	9,57 ±1,30	2,10
п-ХФ,	4,0	42	524	506	12,04	11,57	0,47	3,43 ±0,79	3,81 ±0,83	7,25 ±1,13	0,41
	0,4	43	545	519	12,06	11,58	0,48	4,77 ±0,91	3,85 ±0,82	8,62 ±1,20	1,88
Контроль	—	41	510	490	11,95	11,58	0,36	3,92 ±0,85	2,94 ±0,74	6,86 ±1,11	—

Результаты каждой серии экспериментов подвергали статистической обработке по соответствующему методу анализа [6, 7, 9].

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что парафен и п-ХФ не индуцировали генные мутации в опыте *in vitro* на всех использованных тестерных штаммах (ТА 1537, ТА 98, ТА 100) как в условиях метаболической активации, так и без нее. Парафен в опыте *in vivo* на высоком уровне воздействия на организм животных (1/5 ЛД₅₀, 357,6 мг/кг) привел к достоверному увеличению частоты генных мутаций типа сдвига рамки считывания генетического кода и замены пар оснований в молекуле ДНК на штаммах ТА 1950 и ТА 1534. В то же время п-ХФ в аналогичных условиях эксперимента не индуцировал увеличения частоты генных мутаций (табл. 1).

Парафен и п-ХФ в одинаковых относительных дозах (1/5 и 1/50 ЛД₅₀) индуцировали высокий уровень аберрантных метафаз и в костном мозге крыс, и в культуре лимфоцитов периферической крови человека, наблюдалась зависимость «доза-эффект» (табл. 2). Исходный препарат в отличие от своего метаболита проявил мутагенный эффект также в тест-системе ДЛМ в дозе 37,4 мг/кг (1/100 ЛД₅₀), выраженный в достоверном повышении общей, до- и постимплантационной гибели эмбрионов (табл. 3).

Таким образом, регулятор роста растений парафен индуцирует генные мутации в тесте промежуточного хозяина, оказывает существенный цитогенетический эффект в костном мозге и культуре лимфоцитов, а также увеличивает частоту ДЛМ в половых клетках животных. По-видимому, препарат обладает широким спектром мутагенной активности, что указывает на универсальность его эффектов на генном, хромосомном и геномном уровнях организации генетического аппарата. Метаболит п-ХФ проявляет примерно одинаковую по силе цитогенетическую активность, но не обладает столь широким спектром мутагенного действия. С этой точки зрения, исходный препарат следует рассматривать как более опасное соединение, чем сравнительно токсичный продукт его трансформации. Как показано ранее [1], парафен несколько превосходит п-ХФ по силе токсического действия на организм в хроническом эксперименте. Очевидно, парафен по подобию своих гомологов—солей 2,4-дихлорфеноксисуксной кислоты—в результате трансформации в окружающей среде может образовать токсичный и цитогенетически активный ХФ. Но опасность таких комплексов «пестицид-метаболит» может быть выявлена только на основе сравнительной оценки их компонентов по системе показателей, отражающих различные стороны биологической активности веществ. Знание сравнительной опасности исходного вещества и продукта его трансформации позволит определить коэффициент их биоэквивалентности, осуществить гигиеническую оценку суммарных остатков препарата и его метаболита в растительных объектах.

**ՊԱՐԱՖԵՆԻ ԵՎ ՆՐԱ ՄԵՏԱԲՈՒԼԻՏ ՊԱՐԱՔԼՈՐՖԵՆՈՒԼԻ ՄՈՒՏԱԳԵՆ ԶԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՀԱՄԵՄՍԱՏԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ**

Բույսերի աճի կարգավորիչ պարաֆենի և նրա մետաբոլիտ պարաքլորֆենոլի մուտագեն հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ելանյութը առաջացնում է գենային, բրոմոսոմային և գենոմային մուտացիաներ, իսկ համեմատաբար ավելի թունոնակ մետաբոլիտը՝ միայն բրոմոսոմային խաթարումներ: Այս առումով, ելանյութը գնահատվել է որպես ավելի վտանգավոր միացություն, քան նրա փոխանակության արգասիքը: Առաջարկվում է բուսական օբյեկտներում պեստիցիդների և նրանց մետաբոլիտների մնացորդները գնահատելիս հաշվի առնել բաղադրիչների համեմատական վտանգավորությունը:

B. G. Khachatryan, H. Ts. Aslanian

**Comparative Evaluation of Mutagenic Properties of Paraphen
and its Metabolite p-Chlorophenol**

The parent compound (plant growth regulator paraphen) was shown to have large spectrum mutagenic properties in host mediated assay test, rat bone marrow cells in vivo, human blood leukocytes in vitro and DLM-test (rat), while its comparatively more toxic metabolite p-chlorophenol produced only cytogenetic activity (chromosome aberrations).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Асланян Г. Ц., Аветисян А. В., Арутюнян С. А. и др. Ж. exper. и клин. мед. АН РА, 1985, 4, с. 339.
2. Константинова Т. К., Ефименко Л. П., Антоненко П. А. и др. В кн.: Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов, ч. II. К., 1981, с. 114.
3. Малащенко А. М., Егоров И. К. Генетика, 1967, 3, с. 59.
4. Мельников Н. Н., Волков А. И., Короткова О. А. Пестициды и окружающая среда. М., 1977, 5.
5. Нестерова Т. Л. Обзорная информация ВНИИГМИ-МЦД, серия 87, вып. 2. Обнинск, 1989.
6. Рекомендации по статистической обработке результатов экспериментально-токсикологических исследований (Совет по координации НИР МЗ СССР). М., 1965.
7. Фоништейн Л. М., Калинина Л. М., Полухина Г. Н. и др. Тест-система оценки мутагенной активности загрязненной среды (метод. указ.). М., 1977.
8. Ahlbory U. G., Thuberg T. M., Spencer H. C. CRC Critical Reviews in Toxicology, 1980, 7, 1, 1.
9. Dunnett C. W. J. Amer. Statist. Assoc., 1955, 272, 1093.
10. Ford E. H. Exp. Cell. Res., 1963, 32, 2, 320.
11. Hageford D. A. Stain. Techn., 1965, 40, 333.