

УДК 613.632+616—099

М. С. ГИЖЛЯРЯН, Ф. Р. ПЕТРОСЯН, А. С. КАЗАРЯН, В. В. БАЛЬЯН

ГОНАДОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 3,4-ДИХЛОРБУТЕНА

Установлено, что 3,4-дихлорбутен при однократной интоксикации обладает слабым гонадотоксическим свойством, а при хронической ингаляционной затравке в концентрациях $103,2 \pm 19,6$ и $193,0 \pm 14,9$ мг/м³—выраженным гонадотоксическим действием.

Производство хлоропрена из бутадиена сопровождается выделением ряда промежуточных соединений, в том числе 3,4-дихлорбутена (3,4-ДХБ). 3,4-ДХБ—бесцветная жидкость со специфическим неприятным запахом, температурой кипения 115°C. Хорошо растворяется в жирах и органических растворителях, плохо—в воде. В зарубежной литературе имеются единичные сообщения о токсических свойствах данного соединения [10]. Экспериментальные и клинические исследования [3, 4] указывают на гонадотоксическое действие на людей и лабораторных животных соединений, родственных 3,4-ДХБ (хлоропрен, гексахлорбутadiен и др.). Широкая перспектива получения хлоропрена из бутадиена и возможность контакта большого числа рабочих с выбросами этого производства определяют необходимость проведения исследований по оценке гонадотоксического эффекта 3,4-ДХБ.

Материал и методы

Изучалось гонадотоксическое действие 3,4-ДХБ в однократных опытах на уровне среднесмертельных доз и в двух сериях хронических опытов. В острых опытах крыс-самцов (по 10 особей в группе) подвергали ингаляционной затравке в концентрациях 190 и 415 мг/м³. В хронических опытах крыс (по 15 в группе) подвергали 2,5-месячной ингаляции в концентрациях $103,2 \pm 19,6$ и $193,0 \pm 14,9$ мг/м³. Срок затравки объясняется длительностью сперматогенеза у крыс (72 дня) и временем, необходимым для прохождения сперматозоидов через придаток семенника. Для изучения общетоксического действия 3,4-ДХБ поставили хронический опыт с 4-месячным сроком ингаляции в концентрациях $203,4 \pm 1,8$, $126,2 \pm 10,8$ и $14,5 \pm 0,58$ мг/м³. В этом опыте, кроме функциональных, интегральных и биохимических методов, применяли также патоморфологический и гистохимический методы. Ниже приводятся данные только морфологических исследований. В острых опытах на

морфологическое исследование брали органы животных, погибших или во время, или после экспозиции в течение ближайших 2—5 дней. В хронических опытах животных забивали декапитацией в конце экспозиции. В работе использовано 135 крыс (40 контрольных и 95 подопытных).

Гонадотоксическое действие 3,4-ДХБ оценивалось по функциональному состоянию сперматозоидов (осмотическая резистентность, длительность движения, процент мертвых сперматозоидов) и по количественным морфологическим показателям сперматогенного эпителия (индекс сперматогенеза, количество канальцев со слущенным сперматогенным эпителием, среднее количество нормальных сперматогоний, число канальцев с 12-й стадией мейоза) [5, 7, 8]. Кроме того, изучали массовые коэффициенты и патоморфологические изменения в семенниках. Для морфометрической оценки сперматогенного эпителия и патогистологических исследований после вскрытия подопытных и контрольных животных семенники фиксировали в 12% нейтральном формалине и жидкости Карнуа. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, по Браше на РНК, по Фельгену на ДНК [6]. Цифровой материал подвергали статистической обработке по методу Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При остром воздействии 3,4-ДХБ в семенниках микроскопически наблюдали полнокровие кровеносных сосудов, стаз, серозный отек, слабо выраженную дистрофию и некробиоз, а также снижение содержания РНК и ДНК в сперматогенном эпителии. Массовый коэффициент семенников был в пределах нормы. Исследования показали, что при острой интоксикации гонадотоксический эффект 3,4-ДХБ выражен слабо. Так, индекс сперматогенеза при затравке низкой концентрацией составлял $3,64 \pm 0,21$, у контрольных животных— $3,81 \pm 0,05$ ($P > 0,05$), при затравке высокой концентрацией— $3,4 \pm 0,13$ ($P > 0,05$). Количество нормальных сперматогоний уменьшалось соответственно до $19,7 \pm 2,86$ ($P < 0,05$) и $22,2 \pm 1,77$ ($P < 0,05$) против $27,16 \pm 0,42$ в контроле. Количество канальцев со слущенным эпителием увеличивалось до $3,53 \pm 0,78$ ($P > 0,05$) и $5,02 \pm 0,85$ ($P > 0,05$), в контроле— $1,84 \pm 0,22$. Выраженных нарушений функций сперматозоидов не отмечалось. Воздействие 3,4-ДХБ в указанных выше концентрациях (за исключением длительности движения сперматозоидов в концентрации 415 мг/м^3) не приводило к изменениям выбранных нами функциональных показателей.

Гистологически в хронических опытах (срок интоксикации 2,5 мес.) семенники претерпевали существенные изменения, что подтверждают результаты морфометрических исследований сперматогенного эпителия. В большинстве семенных канальцев наблюдали дистрофические, некробиотические и атрофические изменения зародышевого эпителия, появление «гигантских» многоядерных клеток. Межканальцевые перегородки в результате пролиферации интерстициальных и лимфоидных

клеток резко утолщены, оболочки кровеносных сосудов склерозированы. Содержание нуклеиновых кислот изменялось по-разному: в дистрофически и некробиотически пораженных клетках выявляются их следы, и, наоборот, многие сперматогонии, клетки Сертоли и «гигантские» клетки содержат в большом количестве РНК и ДНК. В первых двух сериях хронической 4-месячной затравки изменения в семенниках, по сравнению с 2,5-месячной интоксикацией, были выражены значительно. Наряду с описанными выше изменениями отмечали усиленную пролиферацию лимфоидных и гистиоцитоподобных клеток в межканальцевых перегородках, формирование многочисленных «окон» в семенных канальцах в результате гибели и слущивания зародышевого эпителия, усиленную пиронинофилию «гигантских» клеток, клеток Сертоли и сперматогоний.

При длительном воздействии 3,4-ДХБ гонадотоксическое действие выражено четко. Как видно из таблицы, у опытных животных наблюдается достоверное снижение индекса сперматогенеза и количества нормальных сперматогоний с одновременным увеличением числа канальцев со слущенным эпителием и канальцев с 12-й стадией мейоза. Последнее указывает на задержку размножения половых клеток, а в комплексе с другими количественными показателями—на нарушение сперматогенеза. Подтверждением нарушения сперматогенеза является также снижение содержания нуклеиновых кислот в зародышевом эпителии при острой и хронической интоксикации. Доказано, что синтез нуклеиновых кислот, которые содержатся в хромосомах, связан с митозом [1]. Отмеченное увеличение количества РНК в сперматогониях, клетках Сертоли и «гигантских» клетках при хронической затравке, видимо, объясняется защитно-приспособительной реакцией организма на длительное воздействие 3,4-ДХБ.

Хроническое воздействие 3,4-ДХБ вызывало сокращение времени подвижности сперматозоидов и понижение осмотической резистентности (таблица). Коэффициент массы семенников при концентрации $103,2 \pm 19,6$ мг/м³ увеличивался по сравнению с контролем.

В литературе имеются сообщения относительно специфического гонадотоксического действия ряда промышленных ядов. Так, И. В. Саноцкий и соавт. [9] установили, что органическая перекись трет-бутилперацетата вызывает изменения интегральных показателей в концентрации 0,15—0,6 мг/л, а его гонадотоксический эффект проявляется при концентрации 0,02 мг/л. Хлоропрен также обладает избирательным гонадотоксическим действием, и порог его влияния на репродуктивную функцию в 10 раз ниже порога общетоксического действия [4]. По данным М. В. Варданян и соавт. [2], дихлорбутадиен при концентрации на порядок выше порога хронического действия (14 мг/м³) оказывает гонадотоксическое действие. Полученные нами результаты также указывают на специфическое гонадотоксическое действие 3,4-ДХБ при хронической интоксикации. Так, при воздействии 3,4-ДХБ в концентраци-

ях $14,5 \pm 0,58$ и $126,2 \pm 10,8$ $мг/м^3$ существенных изменений в патоморфологической картине органов животных не отмечалось, многие физиологические и биохимические показатели были близки к норме, тогда как в семенниках имели место выраженные дистрофические, некробиотические и атрофические изменения сперматогенного эпителия.

Таким образом, результаты исследований функционального состояния сперматозоидов, количественных морфологических показателей сперматогенного эпителия и патоморфологических изменений семенников крыс указывают на выраженное гонадотоксическое действие 3,4-

Таблица

Морфометрические показатели сперматогенного эпителия и функциональное состояние сперматозоидов у крыс при хроническом воздействии 3,4-ДХБ

Показатели	Контроль	Концентрация в $мг/м^3$	
		193,0 $\pm$ 14,9	103,2 $\pm$ 19,6
Массовый коэффициент семенников	9,42 $\pm$ 0,11	9,34 $\pm$ 0,38	9,93 $\pm$ 0,21*
Индекс сперматогенеза	3,74 $\pm$ 0,06	2,44 $\pm$ 0,18*	2,39 $\pm$ 0,13*
Среднее число нормальных сперматогоний	23,23 $\pm$ 1,06	16,4 $\pm$ 2,52*	15,5 $\pm$ 0,58*
Число канальцев со слущенным эпителием	1,86 $\pm$ 0,64	10,16 $\pm$ 1,46*	10,23 $\pm$ 0,34*
Число канальцев с 12-й стадией мейоза	3,46 $\pm$ 0,47	5,13 $\pm$ 0,54*	5,63 $\pm$ 0,27*
Процент мертвых сперматозоидов	27,2 $\pm$ 2,7	31,1 $\pm$ 0,4	27,0 $\pm$ 1,7
Длительность движения сперматозоидов в минутах	320,7 $\pm$ 15,6	260,0 $\pm$ 25,5*	286,0 $\pm$ 12,0*
Осмотическая резистентность	3,5 $\pm$ 0,009	3,12 $\pm$ 0,12*	3,32 $\pm$ 0,13

Примечание. *—достоверное изменение.

ДХБ при хронической ингаляционной интоксикации. Полученные данные, а также показатели, характеризующие влияние 3,4-ДХБ на общее состояние экспериментальных животных и на развитие плода, будут использованы для обоснования санитарного стандарта этого соединения для рабочей зоны.

НПО «Наприт»

Поступило 2/VII 1980 г.

Մ. Ս. ԳԻՃԼԱՐՅԱՆ, Յ. Ի. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Վ. Վ. ԲԱԼՅԱՆ

3,4-ԳԻՔԼՈՐԻՆՈՒԹՅՆԻ ԳՈՆԱԴՈՏՈՔՍԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Սուր և խրոնիկ փորձերի պայմաններում ուսումնասիրված է 3,4-դիքլորբուֆենի ազդեցությունը արական սեռական բջիջների վրա: Պարզված է, որ 3,4-դիքլորբուֆենը միանվագ փորձերի պայմաններում ունի թույլ ազդեցություն, մինչդեռ խրոնիկ փորձերում՝ 103,2 $\pm$ 19,6 և 193,0 $\pm$ 14,9 $մգ/մ^3$ խտության մակարդակին բավականին արտահայտված ազդեցություն:

GONADOTOXIC EFFECT OF 3,4-DICHLORBUTEN

It is established that 3,4-dichlorbuten is characterized by weak gonadotoxic effect and in chronic inhalative hunting this property becomes significant.

ЛИТЕРАТУРА

1. Браше Ж. В кн.: Живая клетка. М., 1962, стр. 11.
2. Варданян М. В., Гижларян М. С., Хечумов С. А. Гигиена и санитария, 1976, 8, стр. 96.
3. Гаспарян Е. И. Автореф. дисс. докт. Ереван, 1969.
4. Давтян Р. М. В кн.: Токсикология и гигиена продуктов нефтехимии и нефтехимических производств. Ярославль, 1972, стр. 95.
5. Егорова Е. М., Иванов Н. Т., Саноцкий И. В. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. Л., 1968, 8, стр. 33.
6. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М., 1969.
7. Молнар Е. Общая сперматология. Будапешт, 1969.
8. Саноцкий И. В., Фоменко В. П., Сальникова Л. С. и др. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию. М., 1969.
9. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). М., 1970.
10. Bartisch H. et al. Arch. Toxicol., 1979, 41, 249—277