

Канд. мед. наук В. Н. Семенова,
канд. биол. наук В. Н. Федянина О. В. Садовник, В. А. Копанев,
Е. В. Креслина

ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТИЛЕНХЛОРИДИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

В настоящем сообщении представлены данные изучения комплексного (перорального и ингаляционного) действия этиленхлоридина (ЭТХГ).

Опыты выполнены на крысах-самцах. Эксперимент длился 4 мес. Изучены сочетания ЭТХГ 0,05 мг/кг и 0,05 мг/м³ (1-я группа), 0,005 мг/кг и 0,01 мг/м³ (2-я группа). На фоне круглосуточного ингаляционного воздействия ЭТХГ (имитирующего поступление из атмосферного воздуха) животные ежедневно получали водные растворы указанного соединения.

Функциональное состояние организма подопытных животных оценивали по изменению массы тела, морфологическому составу крови, суммационно-пороговому показателю, условнорефлекторной деятельности, активности ферментов (аланин-амино-трансферазы, холинэстеразы, кислой фосфатазы, липазы, амилазы, трипсина, ингибитора трипсина), содержанию хлоридов, мочевой кислоты, β-липопротеидов в сыворотке крови, калий-натриевого обмена. О мутагенной активности ЭТХГ судили

по частоте хромосомных нарушений, регистрируемых на стадии поздней анафазы и ранней телофазы. Животных обследовали через 2 нед и каждый последующий месяц.

Для определения изозффективности уровней воздействия и характера комплексного влияния учитывали «процент эффекта» (В. Н. Семенова; Б. Я. Экштат и соавт.) и давали вероятностную оценку с применением критерия D² Махалонбиса (Б. Я. Экштат и соавт.; В. А. Копанев и О. П. Ударцева). Оценка комплексного действия основывается на сравнении фактических данных с ожидаемым аддитивным эффектом, который рассчитывается по формуле:

$$P_{\Sigma} = 1 - (1 - P_1) \cdot (1 - P_2),$$

где P₁, P₂ — вероятности эффекта действия яда (или относительная частота «процента эффекта», выраженная в долях единицы) при изолированном поступлении. Эта формула исходит из правила теории вероятности. При этом вероятность прояв-

Таблица 1

Вероятностная оценка действия ЭТХГ

Путь поступления	Доза	Показатели, характеризующие состояние		
		организма в целом	нервной системы	поджелудочной железы
Пероральный	0,005 мг/кг	0,17	0,90	0,04
	0,05 мг/кг	0,71	0,23	0,10
Ингаляционный	0,01 мг/м ³	0,95	0,60	0,85
	0,05 мг/м ³	0,99	0,99	0,999

ления двух зависимых событий равна произведению вероятности одного из них на условную вероятность другого.

При оценке действия указанными методами необходимо соблюдение одинаковых условий (сроки исследования, количественные и качественные признаки, вид и пол животных, динамика функционального состояния организма каждого животного).

У животных 1-й группы не выявлено изменений массы тела, картины периферической крови за исключением некоторого увеличения количества гемоглобина через 2 мес воздействия ($14,36 \pm 0,3$ г% против $13,17 \pm 0,19$ г% в контроле; $P < 0,01$). Функциональное состояние нервной системы характеризовалось повышением возбудимости в первые 2 мес с последующим снижением к концу затравочного периода. При функциональной нагрузке (пробе с угашением рефлексов) выявлено некоторое усиление внутреннего торможения. Комплексное поступление ЭТХГ на этом уровне вызвало возрастание количества β -липопротеидов в сыворотке крови в середине ($32,0 \pm 2,2$ ед. при $23,0 \pm 2,1$ ед. в контроле; $P < 0,01$), увеличение активности трансаминазы в конце эксперимента ($4,98 \pm 0,72$ ед. при $3,30 \pm 0,14$ ед. в контроле; $P < 0,02$), а также фазовое изменение активности холинэстеразы — снижение через 2 мес ($19,7 \pm 0,82$ ммоль при $23 \pm 0,61$ ммоль в контроле; $P < 0,01$) и повышение на 4-м месяце затравки

($28,0 \pm 1,62$ ммоль при $23,4 \pm 0,92$ ммоль в контроле; $P < 0,05$).

Изменение функционального состояния почек сопровождалось повышением уровня хлоридов в сыворотке крови через 2 нед ($99,9 \pm 4,0$ и $97,7 \pm 2,46$ мг-экв/л, в контроле соответственно $82,0 \pm 2,46$ и $82,3 \pm 1,94$ мг-экв/л; $P < 0,01$ и $< 0,001$) и мочевой кислоты на 3-м месяце эксперимента ($5,4 \pm 0,42$ мг% при $4,11 \pm 0,38$ мг% в контроле; $P < 0,05$). В это же время отмечено снижение количества ионов натрия в плазме при сохранении прежнего уровня в эритроцитах. Изменялось и содержание калия в плазме с 1-го месяца, причем в этот месяц повышение количества калия в сыворотке ($4,30 \pm 0,05$ мг-экв/л при $4,11 \pm 0,06$ мг-экв/л в контроле; $P < 0,05$) сопровождалось уменьшением его в эритроцитах ($371,0 \pm 5,0$ мг% при $397,0 \pm 9,64$ мг% в контроле; $P < 0,05$). У животных этой группы наблюдалось увеличение активности трипсина в сыворотке крови и снижение активности его ингибитора. Эти изменения были стойкими на протяжении всего эксперимента. В первой его половине изменялась активность липазы.

При одновременном поступлении с водой и воздухом ЭТХГ в дозе 0,005 мг/кг и концентрации 0,01 мг/м³ у животных происходило повышение содержания хлоридов в сыворотке крови через месяц эксперимента ($96,0 \pm 3,06$ при $82,3 \pm 1,94$ в контроле; $P < 0,01$), увеличение количества β -липопротеидов ($35,0 \pm 4,7$ против $23,0 \pm 2,1$ в контроле; $P < 0,05$) и активности трипсина сыворотки ($2,88 \pm 0,13$ МЕ при $2,14 \pm 0,07$ МЕ в контроле; $P < 0,01$) на 2-м месяце.

В табл. 1 представлены данные вероятностной оценки эффекта действия ЭТХГ при разных путях его поступления по совокупности тестов, характеризующих состояние организма подопытных животных в целом, а также некоторых систем и органов — за весь период интоксикации.

Сравнивая выраженность и характер нарушений при комплексном поступлении ЭТХГ с изменениями при изолированном воздействии, можно отметить, что тип комплексного действия зависит от уровня воздействия и меняется в динамике

Таблица 2

Токсическое действие ЭТХГ при комплексном и изолированном поступлении («процент эффекта»)

Длительность воздействия	Доза ЭТХГ				Оценка комплексного действия	Доза ЭТХГ				Оценка комплексного действия
	0,005 мг/кг	0,01 мг/м ³	0,005 мг/кг + 0,01 мг/м ³			0,05 мг/кг	0,05 мг/м ³	0,05 мг/кг + 0,05 мг/м ³		
			теоретический эффект	фактический эффект				теоретический эффект	фактический эффект	
2 нед	0	5,5	5,5	0	10	16,1	24,5	27,8	Аддитивность	
1 мес	0	5,5	5,5	5,5	0	27,8	27,8	44,4	Усиление	
2 мес	0	27,8	27,8	11,1	4,8	38,9	42,0	44,4	Аддитивность	
3 мес	0	11,1	11,1	0	8,3	27,8	34,0	22,2	Ослабление	
4 мес	0	5,5	5,5	0	7,7	22,2	28,2	22,2	Аддитивность	
По всем срокам	0	11,1	11,1	5,5	10,7	31,1	38,5	32,2	Ослабление	

интоксикации. Аналогичные данные получены при оценке характера комплексного действия с применением критерия D^2 Махалонобиса (табл. 2).

Сопоставление собственных данных с результатами, полученными другими авторами при изучении характера комбинированного действия химических веществ (И. И. Греков; В. А. Копанев; Л. П. Плугина; С. В. Суворов) позволило выявить наличие общих черт, в частности, неоднозначность типа действия. При цитогенетическом анализе клеток костного мозга крыс, подвергавшихся комплексному воздействию ЭТХГ, установлено досто-

верное повышение количества клеток с хромосомными нарушениями в случае обоих испытанных сочетаний ($4,2 \pm 0,27$ и $3,9 \pm 0,28\%$ при $2,9 \pm 0,14\%$ в контроле; $P < 0,01$ и $< 0,001$ соответственно). В основном наблюдаются aberrации хроматидного типа. При изолированном поступлении вещества с водой и воздухом на этих уровнях мутагенного эффекта не отмечено. Отклонение от суммарного эффекта можно, по-видимому, объяснить изменением активности систем восстановления первичных повреждений хромосом.

ЛИТЕРАТУРА

- Греков И. И. Гигиеническое и экспериментально-токсикологическое изучение производства ацетальдегида из этилена. Автореф. дис. канд. М., 1977.
- Копанев В. А. — В кн.: Медико-биологические и гигиенические аспекты краевых проблем Сибири. Омск, 1975, с. 14—16.
- Копанев В. А., Ударцева О. П. — В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды и оздоровления условий труда при развитии крупных промышленных комплексов в Сибири. М., 1977, с. 168—169.
- Плугина Л. П. — В кн.: Гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М., 1974, вып. 2, с. 123—126.
- Семенова В. Н. Изучение специфичности некоторых си-

- стемных поражений при интоксикации этиленхлоргидрином. Дис. канд. Новосибирск, 1975.
- Суворов С. В. — В кн.: Методы современной биометрии. М., 1978, с. 42—48.
- Экштат Б. Я., Федина В. Н., Павленко М. Н. — В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды и оздоровления условий труда при развитии крупных промышленных комплексов Сибири. М., 1977, с. 45—48.
- Экштат Б. Я., Гинзбург Э. Х., Копанев В. А. — В кн.: Гигиена труда и профилактика профессиональных заболеваний рабочих угольной и химической промышленности Сибири. М., 1977, с. 111—115.

Поступила 4/IX 1979 г.

EFFECT FROM ETHYLENE CHLOROHYDRIN ENTERING THE BODY BY TWO DIFFERENT ROUTES IN EXPERIMENT

V. N. Semenova, V. N. Fedianina, O. V. Sadovnik, V. A. Kopanев, E. V. Kreslina

The combined toxic effect from the title compound entering the body by inhalation and by ingestion has been stu-

died and found to vary with the level and duration of exposure.