

Кандидаты мед. наук *Е. А. Струевич* и *Б. Я. Экиштан*

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ХЛОРИРОВАННЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ НА ЭКЗОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

В последние годы широкое распространение в народном хозяйстве получают новые хлорорганические пестициды. Среди них внедряются в сельское хозяйство и эффективные нематоциды — смеси хлорированных пропена и изобутилены — препараты ДД и ДДБ. Это вызвало необходимость изучения токсических свойств препаратов ДД и ДДБ и их компонентов, а также разработки гигиенических нормативов содержания этих веществ в водоемах.

Ввиду тесной связи функций печени и поджелудочной железы в единой гепато-панкрео-дуоденальной системе несомненный интерес представляло исследование длительного действия малых доз хлорированных углеводородов на функциональное состояние поджелудочной железы. При гигиеническом нормировании хлорорганических препаратов в водоемах мы в 6-месячном хроническом эксперименте изучали в динамике влияние препаратов ДД и ДДБ, а также компонентов препарата ДД — 1,3-дихлопропена (1,3-ДХПена) и 1,2-дихлорпропана (1,2-ДХПана) на экзокринную функцию поджелудочной железы. ДД вводили перорально белым крысам в дозах — 3, 0,6 и 0,1 мг/кг; ДДБ — в дозах 6, 1,2 и 0,25 мг/кг, 1,3-ДХПен — в дозах 2,5, 0,5 и 0,1 мг/кг и 1,2-ДХПан — в дозах 3, 0,6 и 0,1 мг/кг. В сыворотке крови определяли активность ферментов трипсина и его ингибитора, липазы и амилазы.

Общим в действии всех 4 исследованных соединений было повышение активности трипсина у подопытных животных в течение всего эксперимента и снижение активности ингибитора (см. рисунок). Препараты ДД и ДДБ в дозах 3, 0,96, 6 и 1,2 соответственно вызывали 2 подъема активности трипсина на общем высоком уровне. Большая доза ДД вызывала такой подъем в 1-й и 3-й месяцы затравок до $4,65 \pm 0,81$ ед. ($P < 0,001$) и $6,42 \pm 0,93$ ед. ($P < 0,001$), а большая доза ДДБ — до $4,08 \pm 0,54$ ед. ($P < 0,001$) и $5,33 \pm 0,41$ ед. ($P < 0,001$) (контроль $1,32 \pm 0,25$ и $1,36 \pm 0,37$ ед. соответственно). При действии средних доз подъем наблюдался на 1-м и 5-м месяцах эксперимента: под влиянием препарата ДД до $3,35 \pm 0,49$ ед. ($P < 0,001$) и $4,21 \pm 0,51$ ед. ($P < 0,001$) и под влиянием ДДБ до $3,0 \pm 0,63$ ед. ($P < 0,001$) и $3,63 \pm 0,46$ ед. ($P < 0,001$) соответственно (контроль $1,32 \pm 0,25$ и $1,32 \pm 0,33$ ед.). Высокая активность трипсина сохранялась до конца хронического эксперимента, при этом наиболее выражено и при действии препарата ДД. Введение препаратов ДД и ДДБ в дозах 0,1 и 0,25 мг/кг не вызвало достоверных изменений в уровне активности трипсина у подопытных животных по сравнению с контролем; исключение составляло лишь некоторое повышение с 3-го месяца эксперимента при воздействии препарата ДДБ.

Активность ингибитора трипсина снижалась со 2-й недели затравок во всех группах подопытных животных под влиянием обоих препаратов. Самая низкая активность ингибитора отмечалась при действии большой и средней доз. Так, у крыс, затравляемых препаратом ДД, она составляла $103 \pm 6,18$ ед. ($P < 0,001$) и $120 \pm 7,19$ ед. ($P < 0,001$), препаратом ДДБ — $106 \pm 6,29$ ед. ($P < 0,01$) и $120 \pm 5,01$ ед. ($P < 0,001$), в контроле — $181 \pm 6,72$ ед. К концу эксперимента активность ингибитора несколько повышалась, однако продолжала оставаться достоверно низкой у животных, затравливаемых большой и средней дозами препаратов. Так, при действии ДДБ она составляла $131 \pm 5,05$ ед. ($P < 0,001$) и $160 \pm 16,9$ ед. ($P < 0,05$), а при действии ДД — $140 \pm 12,9$ ед. ($P < 0,01$) и $160 \pm 12,3$ ед. ($P = 0,02$), в контроле — $207 \pm 13,2$ ед.

Полученные результаты, таким образом, свидетельствуют о большом токсическом действии препарата ДД.

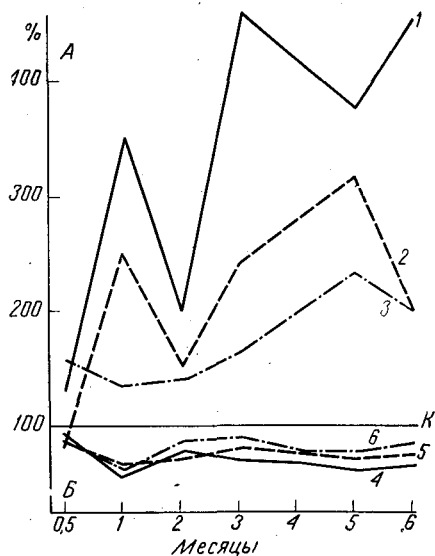
Изменения активности трипсина и его ингибитора при введении 1,3-ДХПена и 1,2-ДХПана отличались от таковых при действии препаратов ДД и ДДБ. С 1-го месяца затравок наблюдалось увеличение активности трипсина; она ступенчато нарастала, достигая максимума на 4—5-й месяц при постоянном дефиците ингибитора. В 1-й месяц затравок при введении 1,2-ДХПана в дозе 3 мг/кг активность трипсина составляла $3,68 \pm 0,96$ ед. ($P = 0,05$), в дозе 0,6 мг/кг — $2,67 \pm 0,32$ ед. ($P < 0,01$), в контроле — $1,38 \pm 0,37$ ед. На 4-м месяце эти изменения составляли $9,21 \pm 0,98$ ед. ($P < 0,001$) и $5,16 \pm 0,69$ ед. ($P < 0,01$) соответственно, в контроле — $1,74 \pm 0,55$ ед.

Под влиянием 1,3-ДХПена в дозе 2,5 мг/кг активность трипсина составляла в 1-й месяц эксперимента $2,88 \pm 0,59$ ед. ($P = 0,05$), в дозе 0,5 мг/кг — $2,68 \pm 0,7$ ед. ($P > 0,05$), в контроле — $1,38 \pm 0,37$ ед.; в 4-й месяц — $8,07 \pm 1,07$ ед. ($P < 0,001$) и $8,23 \pm 1,84$ ед. ($P < 0,001$) соответственно, в контроле — $1,74 \pm 0,55$ ед.

Наиболее низкая активность ингибитора трипсина отмечалась в конце эксперимента, на 5-м и 6-м месяцах затравок. При воздействии 1,2-ДХПана в дозе 3 мг/кг на 5-м месяце опыта она равнялась $128 \pm 6,13$ ед. ($P < 0,001$), в дозе 0,6 мг/кг — $138 \pm 6,08$ ед. ($P < 0,001$), в контроле — $230 \pm 1,61$ ед. В группах животных, затравливаемых 1,3-ДХПеном, активность ингибитора составляла $138 \pm 7,82$ ед. ($P < 0,001$) и $147 \pm 8,67$ ед. ($P < 0,001$), в контроле те же данные.

Из результатов исследований по определению действия компонентов препарата ДД на триптическую и антитриптическую функцию поджелудочной железы видно, что большим токсическим эффектом обладает 1,2-ДХПан.

При введении всех 4 соединений в течение всего хронического эксперимента наблюдалось увеличение активности липазы в крови, носившее волнообразный характер. Более значительным оно было при действии препаратов ДД и ДДБ, которые на 2-м и 4-м месяцах затравок вызвали 2 подъема активности липазы уже с первых дней эксперимента; оно продолжалось до конца опыта во всех группах животных. У животных, получавших препарат ДДБ в меньшей дозе (0,25 мг/кг), активность липазы начала повышаться только после 1-го месяца введения вещества и было менее выражено, чем при действии препарата ДД.



Изменение активности трипсина и его ингибитора при действии препарата ДД (в % к контролю).

К — контроль; 1 — 3 мг/кг; 2 — 0,6 мг/кг; 3 — 0,1 мг/кг; 4 — 3 мг/кг; 5 — 0,6 мг/кг; 6 — 0,1 мг/кг; А — изменение активности трипсина; Б — изменение активности ингибитора трипсина.

Это позволяет предполагать большее токсическое действие препарата ДД на липолитическую функцию поджелудочной железы.

Под влиянием 1,2-ДХПана и 1,3-ДХПана активность липазы крови оказалась достоверно повышенной в течение всего периода исследований только при введении больших доз обоих веществ (3 и 2,5 мг/кг соответственно). При этом более выраженное увеличение активности липазы выявилось под действием 1,2-ДХПана.

Что касается активности амилазы, то при действии всех изученных соединений на протяжении всего эксперимента отмечалась лишь некоторая тенденция к ее снижению.

Какие же механизмы лежат в основе обнаруженных нами изменений экскреторной функции поджелудочной железы? Увеличение активности трипсина под влиянием изучаемых веществ связано, на наш взгляд, с первичным нарушением проницаемости клеток поджелудочной железы, выходом трипсина в протоки железы и последующим «уклонением» его в кровь.

Активация трипсина в ткани и протоках железы может осуществляться первоначально с помощью цитокиназы (В. Е. Волков; И. Т. Абасов, и др.). Мы считаем возможным активирование трипсиногена самими токсическими веществами.

Выход активного трипсина в протоки железы и кровь сопровождается расходом имеющихся в железе и крови ингибиторов и вызывает в дальнейшем усиление синтеза ингибирующих белков.

В наших опытах ингибитор трипсина стойко держится на более низком по сравнению с контролем уровне; колебания его в основном не зависят от характера изменения активного трипсина. Это, очевидно, связано с тем, что одновременно происходит усиление синтеза белков, предохраняющих трипсин от инактивации, и возможными конкурентными отношениями этого белка и ингибитора, также относящегося к α_2 -глобулинам (Michalski; К. Н. Веремеенко и А. И. Кизим).

Увеличение проницаемости клеток под действием токсических веществ способствует повышению выходу в протоки железы и неактивной липазы, которая превращается в активную форму в присутствии трипсина. Поэтому наблюдаемое в течение всего эксперимента усиление активности липазы можно объяснить 2 этиологическими факторами — нарушенной проницаемостью клеточных мембран поджелудочной железы и повышенной активацией трипсиногена при одновременном дефиците ингибиторных белков.

Исследования активности ряда ферментов поджелудочной железы при действии хлорированных углеводов позволили получить дополнительные сведения о токсикодинамике изучаемых соединений и выделить ведущий компонент в смеси хлоруглеводородов препарата ДД—1,2-ДХПан.

Изучение эндокринной функции поджелудочной железы весьма перспективно в экспериментальных работах по выяснению действия факторов малой интенсивности с целью гигиенического нормирования химических веществ, в частности в водоемах.

ЛИТЕРАТУРА. Абасов И. Т. Клин. хир., 1964, № 6, с. 28.—Веремеенко К. Н., Кизим А. И. В кн.: Проблемы медицинской энзимологии. М., 1970, с. 287.—Волков В. Е. Клин. мед., 1965, № 9, с. 26.—Michalski R., Nagel W., Naturwissenschaften, 1966, Bd 53, S. 614.