

Кандидаты мед. наук *Н. Г. Курьшева*, *Б. Я. Экиштат*, *С. С. Казанина*

К МЕХАНИЗМУ ГЕПАТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ 1,1,2,3-ТЕТРАХЛОРПРОПЕНА.

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Хронический эксперимент, проведенный нами на уровне доз $1/200$ и $1/1000$ ЛД₅₀, показал, что 1,1,2,3-тетрахлорпропен при длительном поступлении в организм обладает выраженным гепатотоксическим действием, вызывая нарушение мочевинообразовательной, экскреторной, белково- и гликогенсинтезирующих функций печени и снижению в ткани печени фермента глюконеогенеза—глюкозо-6-фосфатазы.

В данном исследовании были выяснены роль печени в метаболизме 1,1,2,3-тетрахлорпропена и влияние стимуляторов активности микросомальных ферментов на гепатотоксическое действие 1,1,2,3-тетрахлорпропена. Опыты проводили на беспородных белых крысах-самцах весом 200—220 г, которых разделили на 4 группы. В 1-ю группу вошли контрольные животные, крысам 2-й группы вводили внутривентриально фенобарбитал в дозе 100 мг на 1 кг веса в течение 2 дней; крысам 3-й группы вводили через зонд в желудок 1,1,2,3-тетрахлорпропен в дозе 535 мг/кг ($1/2$ ЛД₅₀) в виде масляного раствора; крысам 4-й группы — 1,1,2,3-тетрахлорпропен в той же дозе через сутки после последней инъекции фенобарбитала. Крыс забивали через 24 и 48 ч после введения 1,1,2,3-тетрахлорпропена. В каждый срок исследовали не менее 8 животных. В сыворотке крови определяли активность следующих ферментов: аланина — КФ 2.6.1.2 (АЛТ) и аспартата — 2.6.1.1 (АСТ) аминотрансфераз — по методу Reitman и Frenkel, сорбитолдегидрогеназы — КФ 1.1.1.14 (СДГ) с помощью оптического теста Варбурга, глюкозо-6-фосфатазы (КФ 3.1.3.9) в ткани печени — по Swanson. Для морфологических исследований печень животных фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Показатели активности ферментов сыворотки крови и ткани печени при остром отравлении 1,1,2,3-тетрахлорпропеном

Группа животных	Время от момента введения, ч	Число животных	АЛТ, мкг ПК на 1 мл сыворотки	АСТ, мкг ПК на 1 мл сыворотки	СДГ		Глюкозо-6-фосфатаза, мМР на 1 г печени
					ед. на 1 мл сыворотки	мМ субстрата на 1 л печени	
1-я	24	8	34±2,1	87±5,8	0,8±0,25	9,01±0,37	5,64±0,5
2-я	24	10	40,6±2,6	89±4,2	0,95±0,25	8,7±0,32	5,08±0,24
	24	9	86±14	108±15	71,0±14,5	8,3±0,58	5,15±0,34
3-я	48	8	$P_1 < 0,001$ 150±9,2	195±20	$P_1 < 0,001$ 87,0±10,7	6,1±0,33	3,88±0,06
			$P_1 < 0,001$ 348±24	$P_1 < 0,01$ 348±26	$P_1 < 0,001$ 226±24	$P_1 < 0,001$ 6,57±0,43	$P_1 < 0,001$ 2,82±0,51
4-я	24	8	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$	$P_2 < 0,02$ $P_3 < 0,02$
			313±20,3	346±29	72±6,5	3,07±0,3	3,0±0,14
	48	9	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,02$	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$

Примечание. P_1 , P_2 и P_3 — соответственно сравнение с 1, 2 и 3-й группами. ПК — пировиноградная кислота.

1,1,2,3-Тетрахлорпропен в дозе $1/2$ ЛД₅₀ через 24 ч вызывал по сравнению с контролем повышение в сыворотке крови активности ферментов АЛТ, АСТ, СДГ (см. таблицу). Спустя 48 ч гиперферментемия нарастала. Так, активность АЛТ в сыворотке крови увеличивалась в 2 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования и составляла 440% по отношению к контролю. Активность АСТ составила 200% относительно контроля, активность СДГ возросла с 61 ед. на 1 мл крови до 87. Через 48 ч наблюдалось достоверное снижение в ткани печени активности глюкозо-6-фосфатазы на 31%.

При гистологическом исследовании у большинства животных отмечались явления мелкокапельной жировой дистрофии печени. Только у 1 крысы из 5 развилась острая токсическая дистрофия с фокальными центрилобулярными некрозами без заметной жировой дистрофии.

Предварительное введение фенобарбитала вызвало резкое изменение токсичности 1,1,2,3-тетрахлорпропена. Так, из 32 крыс 4-й группы погибли 15, в то время как в 3-й группе погибли 3 крысы из 20. Причем ведущим в изменении токсичности явилось усиление гепатотропного действия 1,1,2,3-тетрахлорпропена. Как видно из таблицы, фенобарбитал, введенный внутривенно, сам по себе не вызывал значительных изменений активности изучаемых ферментов. Но при комбинации его с 1,1,2,3-тетрахлорпропеном отмечено значительно более интенсивное изменение активности всех изучаемых ферментов. Через 24 ч активность АЛТ у животных 4-й группы была в 4 раза выше, СДГ — в 3 раза выше, чем при той же дозировке 1,1,2,3-тетрахлорпропена в 3-й группе. Активность глюкозо-6-фосфатазы снизилась на 45%. Через 48 ч активность ферментов АЛТ, АСТ и глюкозо-6-фосфатазы была примерно на том же уровне (см. таблицу). В то же время активность СДГ снизилась в 3 раза, но лишь по сравнению с исследованием, проведенным через 24 ч после затравки. Параллельное исследование активности этого фермента в ткани печени показало резкое снижение его в этом органе: содержание СДГ в печеночных клетках было в $2 1/2$ раза ниже как по сравнению с контролем, так и с активностью фермента, через 24 ч СДГ содержится преимущественно в печени, концентрация ее в других органах весьма незначительна, и увеличение ее активности в сыворотке крови рассматривается как специфический показатель поражения паренхимы печени (Geglach; А. А. Покровский). Резкое увеличение активности СДГ, наблюдаемое через 24 ч после введения 1,1,2,3-тетрахлорпропена у животных, индуцированных фенобарбиталом, указывает на развитие глубоких некротических процессов в паренхиме печени. Это в свою очередь, по-видимому, привело к существенному снижению фермента в ткани печени и опосредственно в сыворотке крови через 48 ч после введения яда. Патоморфологические исследования подтверждают эти соображения. Так, через 24 ч в печени всех крыс этой группы наблюдалась картина острой токсической дистрофии со множественными центрилобулярными некрозами в фазе карioreкиса и плазмокоагуляции вокруг центральных вен. Далее следовал узкий пояс фуксифильной дегенерации гепатоцитов с карнопикнозом, на периферии дольки имелись явления вакуольной дистрофии. Все эти процессы развивались на фоне выраженной гиперемии.

Известно, что фенобарбитал избирательно стимулирует активность ферментов мембран эндоплазматического ретикулума печени, метаболизирующих чужеродные вещества (Remmer). При этом активизируется широкий спектр реакций гидроксиглирования, образования глюкоронидов и диэстерификации (Remmer и соавт.). По данным Orrenius, П. В. Сергеева и соавт., в индуцированной барбитуратами печени резко возрастает скорость метаболизма лекарственных веществ и ядов.

Это позволяет сделать заключение, что 1,1,2,3-тетрахлорпропен метаболизируется ферментами электронотранспортной цепи, локализованной в мембранах эндоплазматического ретикулула, так же как и четыреххлористый углерод, в более токсичный метаболит (Suarez и соавт.; Cornish и соавт.), накопление которого и приводит к повреждению мембранных структур клетки. Гепатотропное действие 1,1,2,3-тетрахлорпропена и его токсичность находятся в прямой зависимости от активности микросомальных ферментов. Так, в наших исследованиях та же доза 1,1,2,3-тетрахлорпропена ($1/2$ ЛД₅₀) оказалась абсолютно смертельной для крыс, которым предварительно вводили фенобарбитал из расчета 75 мг/кг в течение 5 дней.

В связи с возможностью воздействия 1,1,2,3-тетрахлорпропена на организм на фоне действия других ядов и лекарственных препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов, изучение биохимических механизмов их взаимодействия имеет важное значение для прогнозирования токсичности и опасности 1,1,2,3-тетрахлорпропена.

ЛИТЕРАТУРА. Покровский А. А. (ред.) — В кн.: Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969, с. 158. — Сергеев П. В., Ведерникова Н. Н., Майский А. И. и др. — «Фармакол. и токсикол.», 1973, № 3, с. 365—371. — Cornish H. H., Ling B. P., Barth M. L. — «Am. industr. Hyg. Ass. J.», 1973, v. 34, p. 487—492. — Gerlach U. — «Klin. Wschr.», 1957, Bd 35, S. 1144—1147. — Orrenius S. — In.: Cirrhosis and Other Toxic Hepatopathias. Skandia International Symposium 5th Alcoholic. Stockholm, 1971, p. 161—169. — Remmer H. — «Naunyn — Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.», 1959, Bd 237, S. 296—307. — Remmer H., Schenkman J., Estabrook R. W. et al. — «Molec. Pharmacol.», 1966, v. 2, p. 187—190. — Suarez K. A., Carlson G. P., Fuller G. C. et al. — «Toxicol. appl. Pharmacol.», 1972, v. 23, p. 171—177.

Поступила 12/1 1976 г.