УДК 613.632

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИНИЛХЛОРИДА И 1,2-ДИХЛОРЭТАНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Дорогова В.Б., Журба О.М.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, e-mail: labchem99@gmail.com

Изучалось изолированное и совместное действие винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в условиях ингаляционного воздействия в экспериментах в концентрациях обоих веществ от 50 до 500 мг/м³. Выявлено общетоксическое действие, которое характеризуется нарушениями со стороны нервной системы и печени. В основе их лежат дезорганизация окислительно — восстановительных реакций, повреждение мембран клетом и дистрофические процессы. Канцерогенная активность винилхлорида и дихлорэтана в тех же концентрациях выявлена при воздействии высоких дихлорэтана в лёгких, при воздействии винилхлорида — в молочной железе, а также обнаружены лимфосаркома брыжейки и опухоль печени.

Ключевые слова: винилхлорид, дихлорэтан, токсичность, хронический эксперимент

THE COMBINED EFFECT OF VINYL CHLORIDE AND OF 1,2-DICHLOROETHANE AFTER PROLONGED ENTRY INTO THE BODY (LITERATURE REVIEW)

Dorogova V.B., Zhurba O.M

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches, Angarsk, e-mail: labchem99@gmail.com

Isolated and studied the combined effect of vinyl chloride and ethylene dichloride under inhalation exposure experiments the two substances in concentrations of 50 to 500 mg/m³. It revealed a general toxic effect, which is characterized by disorders of the nervous system and the liver. As they are based on the disorganization of the oxidation – reduction reactions, damage cell membranes and degenerative processes. Carcinogenic activity of vinyl chloride and ethylene dichloride in the same concentrations found when exposed to high dichloroethane in the lungs when exposed to vinyl chloride – in the breast, and found lymphosarcoma tumor of the liver and mesentery.

Keywords: vinyl chloride, 1,2-dichloroethane, toxicity, chronic experiment

В химической промышленности особую значимость приобрели производства винилхлорида (ВХ) и поливинилхлорида (ПВХ) в связи с использованием их в строительстве, пищевой промышленности, изготовлении игрушек и т.д.

В последние годы введены в эксплуатацию современные крупнотоннажные производства с использованием новых технологий, что обусловило формирование комплекса неблагоприятных производственных факторов [5]. Основными хлорорганическими загрязнителями в данном производстве являются винилхлорид (ВХ) и 1,2-дихлорэтан (ДХЭ) [8].

В период с 1975 года и по настоящее время опубликовано достаточное количество работ, посвящённых влиянию изолированного действия ВХ на организм животных и человека, и лишь в единичных работах затрагивались вопросы изучения влияния дихлорэтана [3, 7, 11]. Так, работа [4] посвящена исследованию ДХЭ в крови и внутренних органах животных и человека при острых отравлениях. Основное внимание уделено изучению поступления, распределения и выведения ДХЭ у крыс [11]. При анализе результатов экспериментов установлено, что концентрация ДХЭ в крови всегда превышала таковую во

внутренних органах, а соотношение уровня ДХЭ в крови и тканях являлось, как правило, постоянной величиной, характерной для каждого органа, независимо от дозы и способа введения вещества. Так, если принять количество ДХЭ за единицу, то содержание его в печени составит 0,8, в почках – 0,44, в сердце - 0,36, в надпочечниках - 0,34, в селезёнке и поджелудочной железе – 0.27. Авторы отмечают, что наименьшее количество ДХЭ обнаруживалось в тканях лёгких и составляло всего 0,05-0,10 от концентрации в крови, что связано с выделение вещества лёгкими. В последующих экспериментах авторами было доказано, что в лёгких при ингаляции задерживается от 90 до 60% ДХЭ. Основное количество неизменённого вещества выводится из организма с выдыхаемым воздухом в течение первых 4-5 часов. Через 1 сутки в тканях обнаруживаются следовые количества ДХЭ.

Начиная с 2001 года появились работы группы исследователей во главе с М.Ф. Савченковым, которые изучали комбинированное действие винилхлорида и дихлорэтана на организм животных [6, 9–10].

Хронический эксперимент по изучению изолированного и совместного действия ВХ и ДХЭ проведён на крысах-самцах в условиях ингаляционного воздействия.

Методология предусматривала комплексное, взаимосвязанное решение всех основных задач экспериментального изучения. Испытаны следующие концентрации: $BX = 50 \text{ мг/м}^3$ (47,8 ± 9,6) — 1-я группа; $ДX\Theta = 50 \text{ мг/м}^3$ (64,6 ± 10,6) — 2-я группа; $BX + ДX\Theta = 50 + 50 \text{ мг/м}^3$ (39,8 ± 9,8 и 58,5 ± 10,2) — 3-я группа; $BX + ДX\Theta = 50 + 500 \text{ мг/м}^3$ (39,2 ± 10,7и 512,5 ± 16,3) — 4-я группа; $BX + ДX\Theta = 500 + 50 \text{ мг/м}^3$ (396,4 ± 22,6 и 50,4 ± 4,1) — 5-я группа; контроль — 6-я группа.

Для оценки состояния экспериментальных животных были изучены интегральные показатели - динамика массы тела, двигательная активность и ориентировочная реакция, а также липидный обмен и пероксидаза, каталаза крови; состояние микросомального окисления – цитохрома P_{450} , цитохром В₅, мембранный белок, N – демитилазная и парагидроксилазная активность. Изучено содержание в липидах печени, гликогена, активность щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, моноаминоксидазы. Проведена световая микроскопия срезов лёгких, печени, почек, селезёнки, сердечной мышцы, приготовленных и фиксированных в 10% растворе нейтрального формалина кусочков ткани, залитых в парафин. Срезы окрашивались гематоксилин - эозином по Ван -Гинозу для выявления соединительной ткани. Электронно - микроскопические исследования проводили у животных после 4-х месячного воздействия, Установлено, что при длительном воздействии ВХ и ДХЭ происходит увеличение массы тела у животных 1-й, 4-й и 5-й групп. Зарегистрировано снижение двигательной активности и ориентировочной реакции животных, что свидетельствует о нарушении высшей нервной деятельности. В генезе этих поражений имеет место воздействие как ВХ, так и ДХЭ. Известно, что клиническая картина хронических интоксикаций BX обусловлена характером поражения стволовых структур мозга.

У других авторов [1, 3] при затравке ДХЭ зарегистрировано угнетение нервной системы. В динамике эксперимента наблюдали фазовые изменения содержания липилов крови и нарушение стабильности липопротеиновых комплексов. Это является характерным изменением при воздействии ВХ и ДХЭ. Выявлена дезорганизация ферментативных процессов (угнетение пероксидазных реакций, изменение активности каталазы крови), что позволяет предположить большую роль метаболических расстройств, что, несомненно, обусловлено совместным действием изучаемых веществ.

Гистохимические исследования позволили установить у всех групп животных увеличение липидов и снижение количества гликогена в печени, увеличение активности щелочной фосфатазы и в аналогичные сроки снижение активности сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и моноаминоаксидазы печени. В результате изучения микросомального гидроксилирования выявлены снижение содержания цитохрома P_{450} , волнообразные изменения цитохрома P_{57} , N- деметилазной активности и парагидроксилазной реакции.

Полученные результаты находят достаточно аргументированные объяснения, исходя из литературных данных о том, что один из предполагаемых путей метаболизма ДХЭ начинается с окисления, опосредованного цитохромом P_{450} . Watanabe P.G. считает, что процесс биотрансформации ВХ начинается с его окисления под действием микросомальной монооксигеназы. Вышеизложенные изменения являются «пусковым механизмом» дезорганизации окислительно — восстановительных процессов в организме животных.

При электронно – микроскопическом исследовании печени подопытных крыс, изменения ультраструктур гепатоцитов выявились во всех группах. При этом качественных различий проявления патологического процесса при изолированном и совместном поступлении в организм ВХ и ДХЭ не выявлено. Степень выраженности изменений нарастала при совместном действии BX и ДХЭ на уровне 50 мг/м³ по сравнению с изолированным их действием. В целом направленность изменений субклеточных структур печени в условиях эксперимента по степени возрастания токсического эффекта можно представить в следующем порядке: 1-2-3-5-4 группы. Через 1 месяц восстановительного периода у животных подопытной и контрольной групп наблюдалось уменьшение величины рассматриваемых показателей до практически одинаковых.

Совместное действие ВХ и ДХЭ в целом характеризуется более сильной ответной реакцией, чем в случае с изолированным действием этих веществ. Наибольший эффект через 2 мес. воздействия и в более ранние сроки (P_r 50% и P_r 100% соответственно, через 2 нед. и 2 мес. после начала воздействия) зарегистрирован у животных, подвергавшихся комбинированному воздействию концентраций ВХ (500 мг/м³) и ДХЭ (50 мг/м³), наименьший — при совместном действии концентрации по 50 мг/м³.

В целом результаты обработки дают основание ранжировать подопытные груп-

пы животных, подвергавшихся совместному действию BX и ДХЭ, по мере увеличения эффекта следующим образом: BX + ДХЭ = $50+50~\text{мг/м}^3 < \text{BX} + 500~\text{мг/м}^3 < \text{BX} + ДХЭ = <math>500+50~\text{мг/м}^3$. Особенно чётко это проявилось в ранние сроки наблюдения. Обеспечено усиление эффекта при увеличении длительности воздействия во всех группах подопытных животных, подвергавшихся комбинированному воздействию BX и ДХЭ.

Таким образом показано, что через 2 и 4 месяца после начала воздействия величины Р, полученные в эксперименте, практически совпадают с теми, которые должны наблюдаться при аддитивном действии. В тоже время доля прореагировавших на воздействие животных через 2 нед. эксперимента меньше рассчитанной величины. Это свидетельствует о том, что в начальные сроки имеет место менее, чем аддитивный эффект, а при увеличении времени воздействия он приближается к аддитивному. На основании полученных данных для всех сроков воздействия были построены модели дозовых зависимостей совместно действующих ВХ и ДХЭ.

При длительном ингаляционном изолированном и совместном воздействии ВХ и ДХЭ выявлено общетоксическое действие, которое характеризуется нарушением со стороны нервной системы, системы крови и печени. В их основе лежат дезорганизация окислительно-восстановительных реакций, повреждения мембран клеток, дистрофические процессы. Совместное действие ВХ и ДХЭ оценивается как аддитивное. В связи с этим при контроле воздушной среды следует ориентироваться на формулу суммационного эффекта. В дальнейших исследованиях изучали отдалённые последствия комбинированного действия ВХ и ДХЭ [10].

В 700-литровых камерах в динамическом режиме ВХ подавали из газовых баллонов через систему редукторов, ДХЭ – через гуськи путём испарения и сдува паров при ежедневном заполнении. Содержание ВХ и ДХЭ определялось ежедневно.

Опыты проведены на 48 самках беспородных крыс (по 8 животных в каждой группе) массой 190–210 г. Крысы с первого дня беременности ежедневно по 4 часа 5 раз в неделю подвергались воздействию ВХ и ДХЭ в следующих концентрациях: ВХ – 50 мг/м³ (1-я группа); ДХЭ – 50 мг/м³ (2-я группа); ВХ + ДХЭ = 50 + 50 мг/м³ (3-я группа); ВХ + ДХЭ = 50 + 500 мг/м³ (4-я группа); ВХ + ДХЭ = 500 + 50 мг/м³ (5-я группа). Контрольные животные (6-я группа) находились в аналогичных услови-

ях, но в зону дыхания животных подавался чистый воздух. Учитывались количество желтых тел, эмбрионов, мест имплантаций, резорбций, масса и размер плодов. Рассчитывалась предимплантационная и постимплантационная гибель.

При изучении канцерогенной активиспользовались ности в эксперименте 160 белых нелинейных крыс-самцов, которые были разбиты на 4 группы. Животные первых трёх групп подвергались воздействию BX и ДХЭ по 4 часа 5 раз в неделю в течение 4 месяцев в концентрациях: (1-я $BX + ДXЭ = 50 + 50 \text{ M}\Gamma/\text{M}^3$ группа); $BX + ДXЭ = 500 + 50 \text{ M}\Gamma/\text{M}^3$ (2-я группа); $BX + ДXЭ = 50 + 500 \text{ мг/м}^3$ (3-я группа); контроль (4-я группа). На протяжении эксперимента всех павших и забитых животных подвергали патологоанатомическому вскрытию. На 21-й день беременности самки были забиты с целью получения .эмбрионального материала. Анализ выявил у подопытных животных 3–5 групп увеличение количества желтых тел. Отмечено увеличение количества резорбций плодов. Если в 1–2 группах этот показатель имел тенденцию к повышению, то у самок 3-5 групп он статистически достоверно увеличился в сравнении с группой контрольных животных. Зарегистрировано статистически достоверное увеличение постимплантационной гибели зародышей у самок 3-й и 5-й групп, а также предимплантационной гибели у самок 4-й группы. Следовательно, ВХ и ДХЭ при комбинированном воздействии при концентрациях, значительно превышающих ПДК, обладают эмбриотоксическим действием.

Литературные данные по исследованию токсического действия ДХЭ противоречивы. Сообщалось, что ДХЭ обнаружен в тканях плода крысы после воздействия в концентрации 600 мг/м³ в течение 5 часов. Возовая М.А. [3] отмечает увеличение общей эмбриональной смертности и снижение массы тел потомства при воздействии ДХЭ (15 мг/м³, 4 ч. в сутки, 6 дней в неделю, в течение 4 мес.). Вместе с тем при его ингаляции в течение 60 дней перед спариванием и в течение беременности крыс (в концентрациях 101, 304 и 607 мг/м³, 6 ч. в сутки, 5 дней в неделю) не было обнаружено каких либо изменений со стороны потомства.

При воздействии ВХ на белых крыс в концентрации 4,8 мг/м³ эмбриотопный эффект, проявившийся нарушением проницаемости сосудов плода и функциональными нарушениями со стороны нервной системы, печени, периферической крови и изменением массы внутренних органов потомства [6].

Анализ данных, полученных в эксперименте, позволяет говорить об опоследованном действии BX + ДХЭ на плод. Вместе с тем, литературные данные свидетельствуют и о возможности непосредственного воздействия на организм потомства. Поэтому указанные вещества надо рассматривать как опасные не только в отношении влияния на репродуктивную функцию, но и для развивающегося потомства. При изучении канцерогенного эффекта в течение 2-х лет, отмечено, что поведение и внешний вид подопытных животных практически не отличались от контроля. Гибель животных наблюдалась во всех группах и зависела от спонтанных заболеваний и лишь в единичных случаях от развившейся опухоли.

Во всех группах животных выявлены новообразования различных органов. Первая опухоль была обнаружена на 4-10-й день от начала эксперимента в группе животных, подвергшихся воздействию концентраций $BX + ДXЭ = 500 + 50 \text{ мг/м}^3$. В основном большинство опухолей было выявлено при плановом забое животных на 613-712-е сутки от начала эксперимента. Опухоли у животных локализовались в различных органах, но в большей часть в молочной железе, лимфоузлах брыжейки и лёгких, и были представлены доброкачественными и злокачественными формами. У контрольных животных обнаружено 8,6% опухолей; в 1-й группе – 11,4%; во 2-й группе зарегистрировано 44,8 %; в 3-й группе – 33,3 % опухолей. Частота опухолеобразования у животных при воздействии ВХ + ДХЭ в концентрациях 50 мг/м³ практически не отличались от таковой в контрольной группе (11,4% и 8,6% соответственно) и в основном определялась доброкачественными опухолями молочной железы. В то же время, при воздействии ВХ и ДХЭ в больших концентрациях частота опухолеобразования значительно превышала аналогичный показатель в контрольной группе (р < 0,05). Больший эффект опухолеобразования наблюдался в группе животных, подвергавшихся воздействию BX. Спектр опухолей в этих группах был обширен, но в основном они были представлены единичными экземплярами. Обращает на себя внимание тот факт, что при воздействии высокой концентрации ДХЭ выявлено большое количество опухолей лёгких, а при воздействии BX – опухолей молочной железы и лимфосарком брыжейки, а также опухоли печени – гемагиосаркома. Последняя опухоль, по литературным данным, является характерной для ВХ. Следует отметить, что опухоли у животных зачастую были единичными и возникали в поздние сроки.

Таким образом, установлено, что ВХ и ДХЭ при комбинированном воздействии в концентрациях, значительно превышающих ПДК, обладают эмбриотоксическим действием. В связи с этим необходимо при контакте с ВХ и ДХЭ, начиная с момента установления беременности, переводить женщин на работу вне контакта с данными веществами. Исследования канцерогенного действия ВХ и ДХЭ при комбинированном их поступлении показали, что ВХ + ДХЭ в концентрациях на уровне 50 мг/м³ не индуцируют специфического и спонтанного канцерогенеза, а в концентрациях на уровне 500 мг/м³ статистически значимо увеличивают частоту опухолеобразования у белых нелинейных крыс, в том числе специфической для действия ВХ гемантосаркомы печени. Высокая концентрация ВХ оказывает более выраженный эффект, чем большая концентрация ДХЭ.

Список литературы

- 1. Антонюженко В.А. О профессиональной интоксикации винилхлоридом // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1968. N = 3. C. 50–52.
- 2. Быховский АВ., Дюбанкова Э.Н. Об опасности винилхлорида при алиментарном поступлении в организм человека // Гигиена и санитария. 1977. № 3. С. 70—74.
- 3. Вазовая М.А. Действие малых концентраций бензина, дихлорэтана и их комбинаций на инеративную функцию животных и развитие потомства // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1968.-N 3. C. 50–52.
- 4. Вазовая М.А., Малярова Л.К. К вопросу о механизме действия дихлорэтана на плод экпериментальных животных // Гигиена и санитария. 1975. № 6. С. 94–95.
- 5. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 62. 1,2-Дихлорэтан. Женева: Международная программа по химической безопасности, 1990. 80 с.
- 6. Глущенко В.И., Фоменко В.Н., Павленко Г.И. О токсичности винилхлорида в хроническом эксперименте // Гигиена труда и профессиональные заболевания. -1980. № 9. С. 44—46.
- 7. Какаровцева М.Г. Хлорэтанол (этиленхлоргидрин) один из токсических метаболитов 1,2-дихлорэтана // Фармакология и токсикология. 1978. N 1. C. 118—120.
- 8. Каспаров А.А. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Центр международных проектов ГЖНТ, 1986.-428 с.
- 9. Комбинированное действие винилхлорида и дихлорэтана при длительном поступлении в организм / Савченков М.Ф., Лемешевская Е.П., Катульский Ю.Н., Бенеманский В.В. [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2001. № 1. С. 23–26.
- 10. Отдалённые последствия комбинированного воздействия винилхлорида и дихлорэтана (экспериментальное исследование) / Лемешевская Е.П., Жукова Е.В., Савченков М.Ф., Бенеманский В.В. [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. -2001. № 3. С. 9-12.
- 11. Сопиков Н.Ф., Горшунова А.И. Изучение поступления, распределения и выведения дихлорэтана у крыс // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1979. № 46. С. 36—39.