

УДК 615.9:612:17

А. М. Луканева, Г. А. Родионов

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИХЛОРКАМФЕНА И ЭПИХЛОРГИДРИНА НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Выяснение патогенетических звеньев в развитии патологических процессов, роли химических факторов окружающей среды может способствовать разработке профилактических мероприятий и дифференцированному лечению болезней сердца и сосудов.

Инсектицид полихлоркамфен (ПХК) и мономер эпихлоргидрин (ЭХГ), широко применяемые в сельском хозяйстве и в ряде отраслей промышленности, являются биологически активными веществами и при поступлении в организм с продуктами питания, водой, воздухом могут оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье людей [2, 3, 5—9]. Данные литературы свидетельствуют о накоплении ПХК в сердечной мышце и о влиянии его на развитие сердечной патологии [1, 4].

Мы проводили сравнительное изучение влияния полихлоркамфена и эпихлоргидрина на развитие одного из самых распространенных патологических состояний сердечно-сосудистой системы — атеросклероза.

Методика исследований

Экспериментальный атеросклероз воспроизводился классическим методом, предложенным Н. Н. Аничковым. Кроликам ежедневно на протяжении 3,5 месяцев перорально вводили холестерин в дозе 0,2 г/кг в растворе подсолнечного масла. ПХК и ЭХГ вводили ежедневно в дозах 1,2 и 17,2 мг/кг, что соответствовало $1/20$ ЛД₅₀ соответственно. Длительность опыта составляла 3,5 и 7—8,5 месяцев. Опытным животным вводили только ПХК и ЭХГ или препарат в сочетании с холестерином. Контролем служили интактные животные или кролики, получавшие один холестерин. Характер нарушений липидного обмена определяли изучением липидного спектра сыворотки крови методом тонкослойной хроматографии на силикагеле. Оценку функционального состояния миокарда проводили с помощью электрокардиографических исследований. Аорту и венечные артерии сердца подвергали патоморфологическому исследованию с применением обзорной окраски препаратов гематоксилин-еозином и суданом III, нильским голубым. Применялась микроскопия в поляризованном свете.

Результаты исследований

Анализ ЭКГ позволил прийти к заключению, что введение одного ПХК ($1/20$ ЛД₅₀) приводит к учащению сердечных сокращений и к снижению вольтажа зубцов желудочкового комплекса в грудном отведении V₄, ЭХГ ($1/20$ ЛД₅₀) — к изменению лишь отдельных показателей электрокардиограммы.

При введении кроликам одного холестерина наблюдается замедление атриовентрикулярной проводимости, увеличение электрической систолы, уменьшение амплитуды зубцов P и T, в стандартных отведениях — электрическая альтернация зубцов RS.

Совместное введение ПХК ($1/20$ ЛД₅₀) и холестерина вызывает учащение ритма сердечных сокращений, изменение конечной части же-

лудочкового комплекса. Введение ЭКГ (1/20 ЛД₅₀) в сочетании с холестерином вызывает урежение ритма сердечных сокращений, замедление атриовентрикулярной проводимости. У отдельных животных отмечаются нарушения возбудимости, проводимости, гипоксия миокарда.

ПХК и ЭХГ, вводимые в дозах, составляющих 1/100 ЛД₅₀, приводят к увеличению атриовентрикулярной проводимости, уменьшению электрической систолы и вольтажа отдельных зубцов ЭКГ. При индивидуальном рассмотрении электрокардиограмм обращает на себя внимание появление (в 50% случаев) дополнительного зубца S' в грудных отведениях, дополнительной волны U , зазубренность или двуфазность зубца T ($\mp$). При введении ПХК отмечается различная длина интервала $P-Q$.

При длительном воздействии ПХК (1/100 ЛД₅₀) с последующим присоединением холестерина наблюдается увеличение частоты сердечных сокращений, атриовентрикулярной проводимости, электрической систолы; амплитуда предсердного зубца P_{II} , V_1 увеличена, в грудных отведениях P заостренный. Желудочковый зубец T расщеплен или отрицательный, в стандартных, иногда в грудных отведениях появляется дополнительный зубец S' . В 90% случаев имеется электрическая альтернация зубцов RS .

При сочетанном введении ЭХГ (1/100 ЛД₅₀) и холестерина изменяются некоторые параметры ЭКГ. Атриовентрикулярная проводимость и электрическая систола увеличены. Амплитуда зубцов P_{III} , $V_{1,4}$, $T_{I,III}$, $V_{1,4}$ уменьшена. При индивидуальном рассмотрении ЭКГ каждого кролика наблюдаются изменения формы и величины предсердного зубца P_{II} , а V_F , V_4 , заостренность PV_4 , зубец T расщеплен или отрицателен (50% случаев), электрическая альтернация зубцов RS наблюдается у 90% животных во всех отведениях.

Таким образом, введение холестерина и совместное введение препаратов приводит к изменению целого ряда общих признаков ЭКГ (атриовентрикулярной блокаде I степени, изменениям миокарда обменного характера, дистрофическим изменениям мышцы сердца, коронарокардиосклерозу). При совместном введении препаратов наблюдается также нарушение проводящей системы сердца (блокада правой ножки пучка Гиса по типу Вильсона), нарушение возбуждения в предсердиях (деформация зубца P), повышение электропотенциала левого предсердия (высокий P_{II} , P_I зазубрен). При увеличении продолжительности введения ЭХГ до 8,5 месяцев с присоединением в последние 3,5 месяца холестерина частота сердечных сокращений, атриовентрикулярная проводимость и электрическая систола уменьшаются, вольтаж предсердных зубцов $P_{II,III}$, $V_{1,4}$, и зубцов $P_{I,II}$, V_4 увеличивается, углубляются зубцы S , появляется добавочный зубец S' , электрическая альтернация комплекса $ST-T$, зубец P_{II} высокий, остроконечный. Наблюдаемые признаки говорят о «перегрузке» правого желудочка.

Показатели липидного спектра сыворотки крови представлены в таблице, из которой можно сделать заключение, что совместное введение препаратов (1/20 ЛД₅₀) и холестерина приводит к более резким изменениям липидного спектра сыворотки крови, чем длительное введение меньших доз, соответствующих 1/100 ЛД₅₀.

Наблюдаемые гиперлипидемии свидетельствуют о нарушении липидного обмена. Совместное введение ПХК с холестерином вызывает гиперлипидемию с преимущественным увеличением холестерина и

Изменение показателей липидного спектра сыворотки крови

Срок введения	Статистические показатели	Фосфолипиды	Свободный холестерин	Свободные жирные кислоты	Триглицериды	Эстерифицированный холестерин
Интактные животные						
3,5 мес	$M \pm m$	$54,4 \pm 4,35$	$9,0 \pm 1,94$	$14,5 \pm 1,13$	0	$12,4 \pm 1,7$
При введении ПХК (1/20 ЛД ₅₀)						
3,5 мес	$M \pm m$	$28,36 \pm 8,12$	$7,2 \pm 1,89$	$83,4 \pm 12,0$	$18,6 \pm 7,0$	$14,0 \pm 2,59$
При введении холестерина						
3,5 мес	$M \pm m$	$57,7 \pm 9,2$	$21,4 \pm 8,07$	$67,25 \pm 31,6$	0	$91,1 \pm 22,7$
При введении холестерина и ПХК (1/20 ЛД ₅₀) (сравнение с ПХК)						
3,5 мес	$M \pm m$ p	$142,0 \pm 21,3$ <0,001	$53,4 \pm 10,2$ <0,001	$153,5 \pm 42,3$	$480,6 \pm 82,2$ <0,001	$94,6 \pm 10,8$ <0,001
(сравнение с холестерином)						
3,5 мес	p	<0,01	<0,05		<0,001	
Интактные кролики						
7 мес						
Исходные	$M \pm m$	$5,87 \pm 1,82$	$9,5 \pm 1,45$	$60,5 \pm 21,0$	0	$24,0 \pm 12,35$
7 мес	$M \pm m$	$101,5 \pm 6,55$	$15,25 \pm 4,13$	$21,76 \pm 12,2$	$49,5 \pm 27,7$	$7,0 \pm 3,9$
Сравнение с исходными	p	<0,001				
При введении ПХК (1/100 ЛД ₅₀)						
Исходные	$M \pm m$	$20,58 \pm 7,1$	$8,16 \pm 2,26$	$27,66 \pm 15,3$	$65,66 \pm 24,9$	$30,91 \pm 6,9$
7 мес	$M \pm m$	$44,53 \pm 13,5$	$10,25 \pm 2,74$	$43,0 \pm 9,5$	$142,0 \pm 66,2$	$80,66 \pm 3,2$
Сравнение с исходными	p					<0,001
При введении холестерина						
Исходные	$M \pm m$	$16,8 \pm 6,05$	$11,8 \pm 2,0$	$136,4 \pm 50,5$	0	$36,5 \pm 9,5$
3,5 мес	$M \pm m$	$138,0 \pm 9,45$	$66,5 \pm 14,7$	$119,0 \pm 24,2$	$2569,5 \pm 2500$	$183,2 \pm 62,3$
Сравнение с исходными	p	<0,001	<0,01			
При введении холестерина и ПХК (1/100 ЛД ₅₀)						
Исходные	$M \pm m$	$58,0 \pm 23,4$	$17,6 \pm 3,88$	$154,3 \pm 27,0$	$104,3 \pm 100$	$32,0 \pm 9,7$
7 мес	$M \pm m$	$131,62 \pm 26,6$	$44,81 \pm 8,45$	$116,85 \pm 38,7$	$3364,0 \pm 1270$	$42,96 \pm 29,4$
Сравнение с исходными	p		<0,02		<0,05	
При введении ЭХГ (1/20 ЛД ₅₀)						
Исходные	$M \pm m$	$32,66 \pm 5,65$	$5,0 \pm 0,97$	$31,50 \pm 2,58$	0	$44,83 \pm 3,55$
3,5 мес	$M \pm m$		$19,5 \pm 2,42$		0	$40,33 \pm 9,5$
Сравнение с исходными	p	$87,66 \pm 27,0$	<0,001	$35,66 \pm 10,8$		
При введении холестерина						
Исходные	$M \pm m$	$25,14 \pm 2,38$	$4,71 \pm 0,7$	$28,00 \pm 2,76$	0	$39,57 \pm 1,96$
3,5 мес	$M \pm m$	$75,66 \pm 11,6$	$42,83 \pm 1,67$	$73,66 \pm 17,1$	0	$72,6 \pm 12,6$
Сравнение с исходными	p	<0,01	<0,001	<0,05		<0,05

Продолжение табл.

Срок введения	Статистические показатели	Фосфолипиды	Свободный холестерин	Свободные жирные кислоты	Триглицериды	Эстерифицированный холестерин
При введении ЭХГ (1/20 ЛД ₅₀) + холестерин						
Исходные	$M \pm m$	30,0 ± 2,48	4,66 ± 0,62	35,58 ± 4,78	0	40,91 ± 1,77
3,5 мес	$M \pm m$	164,28 ± 34,0	42,0 ± 3,5	40,86 ± 9,35	0	156,28 ± 25,97
	p	< 0,01	< 0,001			< 0,001
При введении ЭХГ (1/100 ЛД ₅₀)						
Исходные	$M \pm m$	52,5 ± 10,8	8,66 ± 1,94	46,0 ± 12,4	0,33 ± 0,32	20,25 ± 5,17
7 мес	$M \pm m$	94,75 ± 32,7	12,0 ± 3,6	52,5 ± 9,2	130,5 ± 38,8	6,5 ± 3,15
При введении ЭХГ (1/100 ЛД ₅₀) + холестерин						
Исходные	$M \pm m$	57,16 ± 22,3	8,16 ± 2,58	127,3 ± 58,3	220,5 ± 141,0	20,0 ± 8,05
7 мес	$M \pm m$	150,8 ± 42,14	57,0 ± 14,0	102,0 ± 18,7	1423,9 ± 715	55,0 ± 24,8
	p		< 0,01			

триглицеридов. Воздействие ЭХГ приводит преимущественно к увеличению холестерина.

По существующей классификации гиперлипидемий, разработанной экспертами ВОЗ, ПХК можно отнести, по-видимому, к веществам, нарушающим липидный обмен по типу IIв, а ЭХГ — по типу IIа (по Фредриксону). Оба типа гиперлипидемий имеют наибольшее практическое значение при развитии атеросклероза. Зная характер нарушения липидного обмена при воздействии на организм разных химических веществ, можно рекомендовать определенные профилактические и лечебные мероприятия для предупреждения развития и лечения патологического процесса.

При патологоморфологическом исследовании установлено, что ПХК (1/20 ЛД₅₀) не вызывает заметных изменений в сердце и крупных кровеносных сосудах кроликов. Длительное введение в течение семи месяцев малых доз (1/100 ЛД₅₀) приводит к появлению в средней оболочке аорты участков деструкции и разрыхления (рис. 1). При этом у части животных отмечены очаговые кровоизлияния под эпикардом желудочков. Введение животным ЭХГ (1/20 ЛД₅₀) также не приводит к макро- и микроскопическим изменениям в аорте и венечных артериях сердца, однако спустя семь месяцев, введение 1/100 ЛД₅₀ вызывает в средней оболочке аорты вблизи интимы, помимо очагового разрыхления ткани, мелкие фокусы деструкции с отложениями извести (рис. 2), инфильтрацию гистиоцитарными клетками. В этих условиях опыта наблюдается также жировой метаморфоз стромы миокарда желудочков, периваскулярный отек и пролиферативный периваскулит (рис. 3), кровоизлияния под эпикардом.

Введение кроликам холестерина вызывает развитие в интима аорты характерных атеросклеротических изменений с образованием атероматозных бляшек, богатых нейтральными липидами и кристаллами холестерина, достаточно хорошо известных и не требующих отдельного описания. У части животных при этом характерные изменения появляются и в некоторых интрамуральных разветвлениях венечных артерий.

Совместное воздействие холестерина и ПХК (1/20 ЛД₅₀) приводит к относительно более значительным атеросклеротическим изменениям в интима аорты как по интенсивности атероматозного процесса, так и

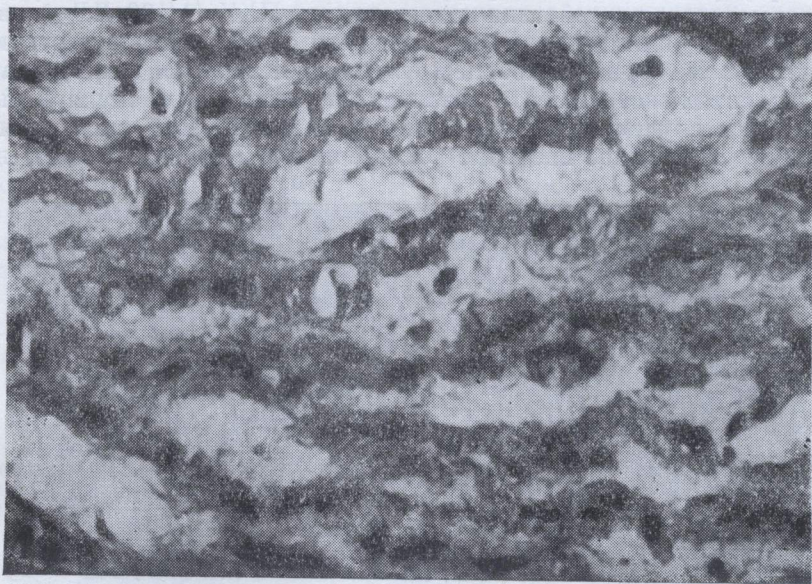


Рис. 1. Введение ПХК (1/100 ЛД₅₀) в течение семи месяцев. Участки разрыхления и деструкции в средней оболочке аорты.
Гематоксилин-эозин. $\times 300$.

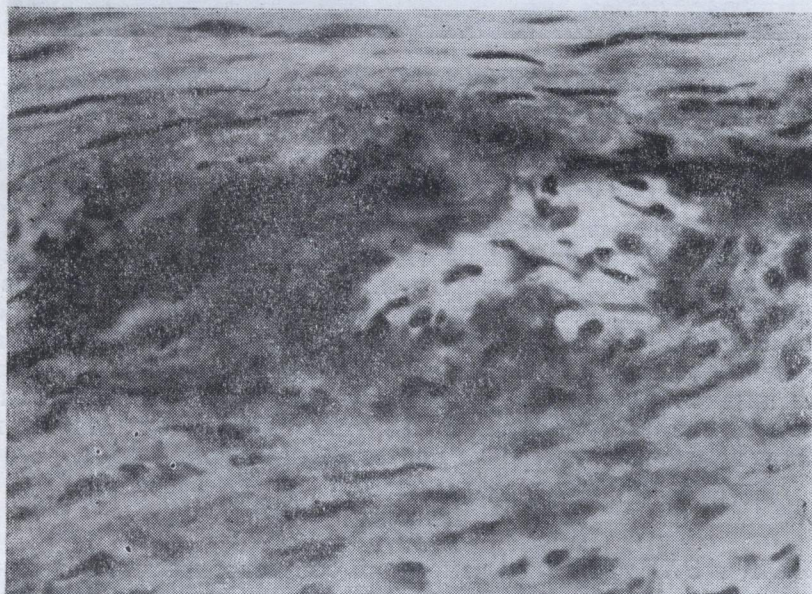


Рис. 2. Введение ЭХГ (1/100 ЛД₅₀) в течение семи месяцев. Участки деструкции в средней оболочке аорты с началом обызвествления и скоплением гистиоцитарных клеток.
Гематоксилин-эозин. $\times 300$.

его распространенности по протяжению сосуда. Спустя семь месяцев после совместного воздействия холестерина и ПХК (1/100 ЛД₅₀) наблюдаются также участки утолщения среднего слоя аорты с деструкцией эластических мембран и небольшой мелкоклеточной инфильтрацией. В этих условиях эксперимента развивается также периваскулярный отек в миокарде желудочков с очаговыми гистиоцитарными скоплениями в его строме. Сочетанное введение холестерина и ЭХГ (1/20 ЛД₅₀) вызы-

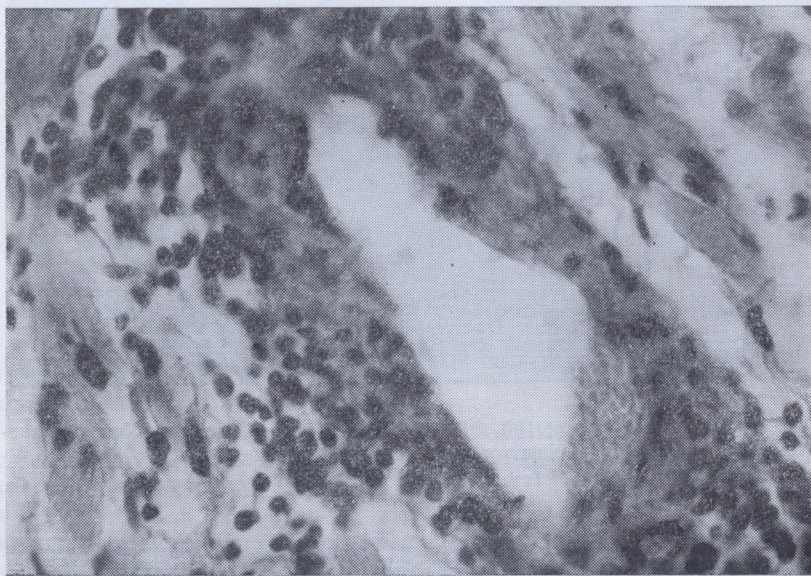


Рис. 3. Введение ЭХГ (1/100 ЛД₅₀) в течение семи месяцев. Ожирение стро-
мы и инфильтративно-пролиферативный васкулит в мышце левого желу-
дочка сердца.

Гематоксилин-эозин. $\times 300$.

вает развитие атеросклеротических изменений в аорте и венечных артериях сердца, мало отличающихся от наблюдаемых у контрольных кроликов, получавших только холестерин. Существенных различий в атеросклеротическом процессе не удается выявить и через семь месяцев после совместного воздействия холестерина и ЭХГ (1/100 ЛД₅₀). Спустя 8,5 месяцев при сочетанном воздействии препаратов наблюдалась некоторая интенсификация атеросклеротического процесса по сравнению с действием чистого холестерина. При этом сроке в двух опытах из 12 у кроликов наблюдался умеренно выраженный гидроперикард.

Выводы

1. ПХК и ЭХГ вызывают изменения биоэлектрических потенциалов сердца, а также патоморфологические изменения сердца и кровеносных сосудов. ПХК приводит к очаговым кровоизлияниям под эпикардом, желудочков, очаговым разрывам и деструкции средней оболочки аорты. ЭХГ обуславливает развитие в ней мелких очагов некроза с дистрофическим обызвествлением, а также воспалительной реакции сосудов миокарда, в виде преимущественно пролиферативного периваскулита.

2. Совместное воздействие ПХК и холестерина вызывает гиперлипотемию по типу IIв, а ЭХГ — по типу IIа (по Фредриксону), из-

меняет функциональное состояние центров, участвующих в регуляции деятельности сердца с преобладанием тонуса симпатической нервной системы, при действии ЭХГ — тонуса блуждающего нерва; вызывает диффузно-дистрофическое поражение миокарда токсической природы, метаболические изменения мышцы сердца. ПХК в сочетании с холестерином оказывает более резко выраженное влияние на сердце и сосуды, приводя к развитию более значительных и распространенных атеросклеротических изменений в интима аорты (1/20 ЛД₅₀).

Сочетанное введение ЭХГ и холестерина по сравнению с контролем не приводит к отчетливым патоморфологическим изменениям. Некоторые различия были выражены лишь через 8,5 месяцев.

3. ПХК и ЭХГ могут вызывать изменения в сердце и сосудах, в связи с чем на производство с использованием этих веществ не следует допускать лиц с выраженной патологией сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Бадаева Л. Н., Кисилева Н. И. Морфологические изменения нервных структур в организме матери и плода при действии полихлоркамфена. — Врачебн. дело, 1976, № 2, с. 109—113.
2. Гребенюк С. С. Влияние полихлоркамфена на функции печени. — В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. Киев, «Здоров'я», 1970, с. 166—169.
3. Кремнева С. П., Толгская М. С. Токсикология эпихлоргидрина. — В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. М., Медгиз, 1961, вып. 2, с. 28—41.
4. Луканева А. М., Рейсиг И. С. Некоторые показатели липидного обмена при экспериментальном холестериновом атеросклерозе и воздействии полихлоркамфена. — Актуальные вопросы гигиены применения пестицидов в различных климато-географических зонах. Ереван, «Айстан», 1976, с. 101—104.
5. Любенко П. Х., Стефанский К. С. О загрязнении растений полихлоркамфеном. — В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. Киев, «Здоров'я», 1969, с. 59—64.
6. Солоимская К. Л. Некоторые биохимические изменения при остром отравлении эпихлоргидрином. — Фармакол. и токсикол., 1967, 30, № 4, с. 487—489.
7. Спыну Е. И., Любенко П. Х., Стефанский К. С. Вопросы гигиены и токсикологии полихлоркамфена. — В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. Киев, «Здоров'я», 1970, с. 149—156.
8. Федянина В. Н. Изучение влияния на организм эпихлоргидрина и дефинилпропана. Автореф. канд. дис., Новосибирск, 1970. 16 с.
9. Фомина А. П. Биологическое действие эпихлоргидрина и его гигиеническое значение как фактора загрязнения атмосферного воздуха. — Гигиена и санитария, 1966, № 9, с. 7—11.

Всесоюзный институт гигиены и токсикологии
пестицидов полимерных и пластических масс

Поступила в редакцию
28.XII 1976 г.

A. M. Lukaneva, G. A. Rodionov

STUDY OF POLYCHLORCAMPHENE AND EPICHLORHYDRINE EFFECT ON DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS

Summary

The data are presented on intensification of the atherosclerotic process with its modelling under the effect of polychlorcamphene and epichlorhydrin, and this was established on the basis of functional and pathologomorphological studies.

All-Union Institute of Hygiene
and Toxicology of Pesticides,
Polymeric Materials and Plastics