

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАТОГЕННОГО И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕКСАХЛОРЕТАНА НА СИСТЕМУ "МАТЬ-ПЛОД"

М.А. Колокольникова, Т.В. Торопова, А.В. Павлова, В.В. Иванов

В ряду причин ухудшения состояния здоровья матери и будущего потомства немаловажную роль играет загрязнение окружающей среды химическими продуктами. Как следствие отмечается снижение рождаемости, рост количества случаев спонтанных аборт, рождение детей с пороками развития и т.д.

В связи с этим важное значение для регламентации содержания химических веществ во внешней среде приобретает исследование влияния их на систему "мать-плод" с выявлением отдаленных последствий (тератогенных, эмбриотоксических и др.).

Цель данной работы - выявление тератогенных и эмбриотоксических свойств гексахлорэтана (ГХЭ), установление пороговой и недействующей концентрации вещества, влияющей на эмбриогенез при ингаляционном его поступлении на уровнях, близких к пороговым.

Гексахлорэтан относится к галогенопроизводным углеводородам. Встречается в качестве побочного продукта $C Cl_4$, $C Se_2$. Применяется в составе нитроцеллюлярных пластмасс; в пиротехнических составах; как инсектицид; как глистогонное средство (фасциолин); в качестве дымообразователя.

Известно, что хлорорганические соединения поражают практически все паренхиматозные органы. Преимущественное поражение печени может проявляться интерстициальным гепатитом, жировой дистрофией, центрлобулярным некрозом, циррозом печени. Эти поражения часто сочетаются с недостаточностью почек, почечной дистрофией, поражением поджелудочной железы, миокарда, поражением центральной нервной системы, описаны случаи параличей черепно-мозговых нервов, невритов.

Поскольку чувствительность зародыша к эмбриотоксическому действию химического соединения зависит от стадии развития, то для более полного выявления возможного эмбриотоксического действия и установления пороговой и недействующей дозы вещества, влияющей на эмбриогенез, исследовался широкий диапазон уровней воздействия вещества при круглосуточном ингаляционном поступлении его в организм животных как в течение всей беременности (с I-го по 20-й) в дозах $0,0024 \text{ мг/м}^3$; $0,062$

мг/м³; 3,34 мг/м³, так и в различные ее периоды – доимплантационный (с I-го по 7-ой дни беременности) и постимплантационный (с 8-го по 16-ый), соответственно в дозах 1,8 мг/м³ и 1,61 мг/м³.

Динамическая затравка животных осуществлялась в камерах объемом 250 дм³. Контрольные животные находились в условиях динамической подачи чистого воздуха. Работа выполнена на нелинейных белых крысах. Всего для выяснения поставленных задач было использовано 160 животных, распределенных на 9 групп.

Для оплодотворения самок в стадии проэструс-эструс их подсаживали к самцам в соотношении 3:1. Первым днем беременности считали день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках.

На 20-й день беременности проводился анализ биологического материала. В яичнике подсчитывали число желтых тел, рассекали рога матки, определяли число мест имплантации, количество живых и погибших эмбрионов. Затем взвешивали и измеряли кранио-каудальные размеры плодов. Часть изучаемых плодов фиксировали в жидкости Буэна с дальнейшим исследованием по методу Вильсона в модификации Дибана с соавт. (1970), другую часть оставляли для изучения аномалий скелета по методу Даусона. Доимплантационную гибель определяли от числа желтых тел в яичнике, а процент погибших эмбрионов после имплантации от числа мест имплантаций.

После фиксации эмбрионов в жидкости Буэна в течение 7-15 дней исследовали состояние внутренних органов на серии срезов.

Полученные цифровые данные обрабатывались методами параметрической и непараметрической вариационной статистики. Экспериментальные группы животных сравнивались с параллельным контролем. Кроме того, оценивалась прибавка массы животных в течение всей беременности, измерялась масса плаценты с оболочками, масса органов матери (печени, селезенки, тимуса, легких, сердца, почек, надпочечников).

Анализ полученных данных показал, что введение беременным самкам гексахлорэтана в дозах 0,0024 мг/м³ и 0,062 мг/м³ в течение всей беременности не оказывает действия на развитие потомства.

Введение животным хлорорганического вещества в течение всей беременности в наибольшей дозе 3,34 мг/м³ характеризуется изменением эмбриональных показателей: увеличением постимплантационной смертности (в опытной группе $7,35 \pm 1,94\%$; в контрольной $1,96 \pm 0,89\%$, $P=0,013$)

и общей смертности (в опыте - $18,3 \pm 4,5\%$, в контроле - $6,72 \pm 3,15\%$), увеличением числа резорбций (в опыте - $0,79 \pm 0,21$, в контроле - $0,235 \pm 0,11$ усл.ед.), что указывает на эмбриотоксические свойства вещества.

Исследование плодов на внешние аномалии, состояние внутренних органов и состояние скелета не дало каких-либо значимых результатов, что говорит об отсутствии тератогенного действия вещества при данных условиях.

Учитывая, что гексахлорэтан, введенный в дозе $3,34 \text{ мг/м}^3$ в течение всего антинатального периода проявляет эмбриотоксические свойства, возникает необходимость установить, какой из периодов эмбриогенеза (до- или постимплантационный) наиболее чувствителен к действию хлорорганического вещества. Считая, что критические периоды более чувствительны к действию ядов, мы в 2 раза уменьшили дозу ГХЭ.

Анализ эмбрионального развития при воздействии веществом в периоды с I-го по 7-ой дни беременности в дозе $1,8 \text{ мг/м}^3$ и с 8-го по 16-й дни беременности в дозе $1,61 \text{ мг/м}^3$ не дал каких-либо статистически достоверных доказательств большей чувствительности того или другого периодов развития, вещество не проявило эмбриотоксических свойств.

По-видимому, эмбриотоксический эффект при введении гексахлорэтана с I-го по 20-й дни беременности объясняется отчасти кумулятивными свойствами изучаемого вещества и временным фактором, а также опосредованным общетоксическим влиянием вещества через материнский организм.

Исследование плодов по методу Дюбуа и Даусона не дало оснований полагать, что гексахлорэтан при данной форме эксперимента может вызывать аномалии развития.

Однако, при всех уровнях воздействия и условиях введения вещество оказывало влияние практически на все органы матери, что согласуется с данными литературы по влиянию других хлорорганических веществ на органы человека и животных.

Исследование ГХЭ выявило тропность ГХЭ к почечной ткани по показателям абсолютной и относительной массы. Действуя дозой ГХЭ $0,0024 \text{ мг/м}^3$, мы получили снижение абсолютной массы почек на $9,4\%$ по сравнению с контролем, а воздействие вещества в дозе $0,062 \text{ мг/м}^3$ привело к снижению абсолютной массы органа на $18,8\%$. При введении ГХЭ только в доимплантационный и в постимплантационный периоды отмечалось снижение

массы органа соответственно на 6,4% и на 2% по отношению к контролю, что указывает на роль временного воздействия в возникновении патологии.

Концентрация 0,062 мг/м³ привела к изменению абсолютной массы печени на 11,6% в сторону её снижения, абсолютной массы селезенки на 18,4%, что соответствует снижению относительных показателей по данным органам. Незначительно, но статистически достоверно снижаются масса легких и сердца при данном уровне воздействия.

Введение вещества в доимплантационный период приводит к уменьшению прибавки массы беременных животных на 19,1%, а также массы легких и печени.

Обобщая весь полученный материал можно заключить, что экспериментальное исследование ГХЭ при круглосуточной ингаляционной затравке в различных концентрациях тератогенных свойств вещества не выявило.

Эмбриолетальное действие препарата проявилось в концентрации 3,34 мг/м³, в основном за счет постимплантационной гибели при введении вещества в течение всей беременности. Здесь же отмечаются и изменения со стороны массы плодов.

Введение вещества в до- и постимплантационный периоды приводило к увеличению эмбриональной смертности, что указывает на роль временного фактора в возникновении этой патологии, вероятно, кумулятивных свойств ГХЭ. Со стороны материнского организма при действии этой концентрации наблюдаются изменения со стороны практически всех внутренних органов.

Снижение концентрации ГХЭ до 0,063 мг/м³ (т.е. в 53 раза) и ингаляция ГХЭ в этой концентрации в течение всей беременности к эмбриолетальным эффектам не приводили. Эмбриональная смертность отсутствовала как на доимплантационных, так и постимплантационных стадиях развития плодов. Тератогенные эффекты отсутствуют. Но при ингаляции ГХЭ в этой концентрации наблюдаются изменения со стороны материнского организма. Отличия несут показатели относительной и абсолютной массы внутренних органов крыс на 20-й день беременности.

Ингаляция ГХЭ в концентрации 0,0024 мг/м³ (в 26 раз меньше) в течение всей беременности также не привела к изменениям со стороны развивающегося потомства. Эмбриотоксического и тератогенного эффекта выявлено не было, но сохранились изменения со стороны материнского организма.

Изменения со стороны беременной самки проявляются при всех изученных концентрациях при круглосуточной ингаляции в течение всего периода беременности.

Таким образом, по результатам проведенного эксперимента гексахлорэтан не обладает тератогенными свойствами. Эмбриолетальный эффект ГХЭ проявился в концентрации $3,34 \text{ мг/м}^3$, что расценивается как пороговая концентрация по показателю смертности, а концентрация $0,062 \text{ мг/м}^3$ как недействующая.

Со стороны беременной самки изменения наблюдались во всех концентрациях и поэтому эмбриолетальный эффект нами расценен как проявление общетоксического эффекта ГХЭ на мать.