

# МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПЕРОРАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ЭТИЛЕН- И ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕЙ

*Е.В. Сиренко*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

## РЕЗЮМЕ

Установлена способность ТЖ «Роса», МК и МЦ в 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> ингибировать ОВП, процессы биоэнергетики и восстановительного синтеза, что сопровождается возникновением структурно-метаболических нарушений в ткани головного мозга, проявляющихся гемостазом, периваскулярным и перицеллюлярным отеком, деструктивными изменениями нейроцитов и снижением содержания в цитоплазме клеток РНК и углеводов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** головной мозг, дегидрогеназы, этилен- и пропиленгликоли

На основе смесей этилен- и пропиленгликолей производится широкий ассортимент тормозных, охлаждающих, гидравлических жидкостей, искусственных кож, клеев, лаков, полиуретанов, эпоксидных смол и т.д. Кроме того, данные вещества используются в фармацевтической промышленности при изготовлении пролонгаторов лекарственных средств, компонентов различных мазей, суппозиториях, солюбилизаторах труднорастворимых веществ, а также покровного и скользящего элемента в производстве таблеток. В современной научной литературе достаточно широко представлена информация о механизме биологического действия простых полиэфиров и данные об их токсичности, в то же время, существует достаточно большая группа многокомпонентных органических смесей, синтезируемых на основе этилен- и пропиленгликолей, не изученных в токсиколого-гигиеническом отношении. Отсутствие гигиенических регламентов и данных о токсикокинетических свойствах этих веществ требует составления прогноза их потенциальной опасности и определения недействующих доз. Целесообразным является выяснение характера влияния химического агента на ткани организма, так как способность ксенобиотика нарушать рост, морфологию, обменные процессы в тканях органов позволяет установить уровень его цитотоксичности и механизм биологического действия [1]. Результатом воздействия токсического агента может быть как повреждение клеточной мембраны, так и нарушение клеточных структур и динамики мембранозависимых ферментов, в том числе, дегидрогеназ, задействованных в синтезе макроэргических соединений и обеспечивающих процесс тканевого дыхания [2]. Следовательно, изучение морфофункционального состояния тканей,

окислительно – восстановительных процессов (ОВП) и окислительного фосфорилирования в условиях воздействия ксенобиотиков позволяет обосновать механизм их биологического действия, а также безвредные и недействующие уровни. Одним из этапов НИР «Научное обоснование биохимической модели структурно-метаболических нарушений в организме в результате воздействия вредных факторов, как прогностической основы диагностики донозологических состояний (№0199V001763)» было исследование влияния веществ на основе этилен- и пропиленгликолей на внутренние органы белых крыс.

Цель – определение характера морфологических нарушений и динамики ОВП в ткани головного мозга белых крыс при пероральном воздействии на организм смесей на основе этилен- и пропиленгликолей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – тормозная жидкость «Роса» (ТЖ «Роса») и промежуточные продукты ее синтеза: метилцеллозольв (МЦ) и метилкарбитол (МК). Хронический токсикологический эксперимент выполняли в течение 90 суток на крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г. Животные подвергались пероральной затравке веществами в 1/100; 1/1000 и 1/10000 ДЛ<sub>50</sub>, что составляло соответственно 0,16; 0,016 и 0,0016 г/кг для ТЖ «Роса»; 0,10; 0,01 и 0,001 г/кг для МК и 0,015; 0,0015 и 0,00015 г/кг массы животных для МЦ. Контролем служила группа интактных крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария и получавших перорально при помощи зонда питьевую воду по 1,0 мл. По истечении срока эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом, извлекали головной мозг, фиксировали 10%

нейтральным формалином, обезвоживали в спиртах и парафинизировали. Срезы ткани окрашивали пикрофуксином и гематоксилин-эозином [3,5]. Клеточные структуры исследовали с использованием электронного микроскопа ПЭМ-100. Для гистохимического исследования, после замораживания в жидком азоте, почки помещали в криостат (-18° С) и готовили срезы толщиной 10 мкм. В полученных препаратах определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ) и НАД·Н-дегидрогеназы, используя свойство солей тетразолия при восстановлении приобретать другую окраску. Оценку активности дегидрогеназ производили, учитывая количество гранул продукта реакции [4]. Содержание липидов определяли, окрашивая срезы суданом черным Б, углеводов – шифф-йодной кислотой, нуклеиновых кислот – галлоцианином по Эйнарсону [5]. Полученные данные обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента-Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ткани головного мозга крыс

регистрировали выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, расширение просвета сосудов с явлениями эритростаза и атрофические изменения эндотелия, проявлявшиеся уплощением и фрагментацией. Выявлены многочисленные кисты, дистрофические изменения нейроцитов: уменьшение клеток в размерах, образование перицеллюлярных пустот, явления коагуляции цитоплазмы, снижение числа рибосом, разбухание митохондрий и пикноз ядра. Содержание РНК в цитоплазме резко снижено, гликоген отсутствует.

Выявленные дистрофические изменения являются морфологическим выражением нарушения тканевого и клеточного метаболизма, обменных процессов в клетке, нарушения которых сопровождаются возникновением структурных повреждений и функциональной неполноценности ткани. Установленная альтерация является результатом компенсаторного напряжения адаптационных механизмов организма в условиях повреждающего действия ксенобиотика. Максимальные нарушения структуры клеток и ткани вызывала 1/100 ДЛ<sub>50</sub> МЦ, 1/10000 ДЛ<sub>50</sub> веществ не изменяла морфологию ткани головного мозга. Результаты исследования динамики активности ферментов представлены в таблице.

Таблица

Динамика активности ферментов в тканях органов белых крыс, (M±m)

Фермент	Орган	Доза веществ	Активность фермента (баллы)			Контроль
			МЦ	ТЖ «Роса»	МК	
ЛДГ	Головной мозг	1/100	1,3±0,03*	2,4±0,08*	2,5±0,04*	4,8±0,05
		1/1000	3,9±0,05*	3,7±0,04*	4,1±0,09	
СДГ	Головной мозг	1/100	1,5±0,3*	1,3±0,48*	2,1±0,24*	3,4±0,20
		1/1000	1,7±0,19*	2,4±0,30*	2,7±0,19	
МДГ	Головной мозг	1/100	1,1±0,14*	1,8±0,18*	1,6±0,23*	2,6±0,15
		1/1000	1,7±0,20*	1,9±0,19*	2,4±0,35	
Г-6-ФДГ	Головной мозг	1/100	1,3±0,30*	1,4±0,30*	1,5±0,16*	2,4±0,45
		1/1000	1,5±0,20*	1,6±0,15*	1,9±0,22	
$\alpha$ -ГФДГ	Головной мозг	1/100	0,5±0,37*	1,4±0,35*	0,9±0,30*	2,4±0,16
		1/1000	0,6±0,40*	1,7±0,26*	1,9±0,39	
НАД·Н-дегидрогеназа	Головной мозг	1/100	0,4±0,12*	0,8±0,19*	0,5±0,10*	2,6±0,20
		1/1000	0,6±0,15*	0,9±0,30*	0,7±0,15*	

Примечание: различия показателей достоверны, (p<0,05).

Установлено, что во всех случаях показатели активности ферментов в опытной группе были достоверно ниже контрольных значений. Степень выраженности нарушений зависела от дозы вещества, 1/10000 ДЛ<sub>50</sub> не оказывала влияния на показатели активности дегидрогеназ. Максимальное снижение активности ферментов вызывало воздействие 1/100 ДЛ<sub>50</sub> МЦ. Так, активность НАД·Н-дегидрогеназы снижалась в присутствии вещества в 6,5 раза; ЛДГ – в 3,6 раза; МДГ – в 2,3 раза; Г-6-ФДГ – в 1,8 раза;  $\alpha$ -ГФДГ – в 4,8 раза. На динамику СДГ в большей мере влияло воздействие ТЖ

«Роса» – вызывало снижение активности фермента в 2,6 раза сравнительно с контролем.

Результаты исследования ОВП согласуются с полученными в эксперименте структурно-функциональными нарушениями ткани головного мозга крыс. Вызванные воздействием исследуемых веществ деструктивные изменения клеточной мембраны и органелл сопровождались нарушением функциональной полноценности клетки, в том числе, ингибированием активности дегидрогеназ, обеспечивающих начальный этап тканевого

дыхания. Таким образом, длительное поступление в организм органических веществ на основе этилен- и пропиленгликолей вызывает хроническое напряжение адаптационных гомеостатических механизмов, которое может сменяться истощением компенсаторных возможностей, в том числе, ингибированием ОВП, окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания. Снижение активности ферментов, обеспечивающих получение клеткой свободной энергии и синтез АТФ способно приводить к нарушению морфофункционального состояния головного мозга, основного органа, обеспечивающего координационные и регуляторные функции ЦНС.

## **ВЫВОДЫ**

1. ТЖ «Роса», МК и МЦ в 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> в условиях хронического токсикологического опыта ингибируют ОВП, процессы биоэнергетики и тканевого дыхания, которые лежат в основе формирования структурно-метаболических нарушений в ткани головного мозга.
2. Вещества в 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> вызывают нарушение кровообращения, поликистоз ткани головного мозга, обуславливают возникновение пикноза ядер нейронов, набухания митохондрий и снижения числа рибосом, снижают содержание в цитоплазме РНК и углеводов. Патогенетическим звеном выявленных изменений является тканевая гипоксия.
3. 1/10000 ДЛ<sub>50</sub> ТЖ «Роса», МК и МЦ во всех случаях не оказывала влияния на структурно – функциональное состояние ткани мозга и активность дегидрогеназ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Проданчук Н.Г., Мудрый И.В., Кравчук А.П., и др. // Гигиена и санитария.- 2004. - № 3. - С. 24-28.
2. Розсаханова Л.М., Левицкий А.П., Макаренко О.А.//Одесский мед. ж. - 2004. - № 1(81). - С.24-29.
3. Микроскопическая техника / Под ред. Д.С. Перова. -М.:Медицина. - 1996. - 544 с.
4. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. -К.: Здоров'я. - 1967. - 286 с.
5. Palladi G.E. // J. Exp. Med. - 1957. - Vol. 92. - P. 285-298.