

ВЛИЯНИЕ ПРОПИЛОВОГО ЭФИРА ПЕРФТОРВАЛЕРИАНОВОЙ КИСЛОТЫ НА
ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫА. П. Балов, В. К. Кротов, Л. П. Ларионов, Т. П. Пастухова,
А. Ф. Тонилев

Уральский медицинский институт

Органические соединения фтора представляют обширную группу соединений от малотоксичных фреонов до высокотоксичных фтороацетатов, отнесенных к боевым отравляющим веществам.

По данным [3, 4] синтезировано несколько десятков тысяч подобных органических соединений. Наиболее перспективными в плане широкого применения в народном хозяйстве представляются перфторированные соединения, которые используются как хладоагенты, пропелленты, диэлектрики, теплоносители, пламегасители, растворители, различные стойкие смазки и др.

Таким образом, сфера применения фторорганических веществ за последнее время резко расширилась, что способствовало увеличению числа лиц, соприкасавшихся с ними как в условиях производства, так и в быту и послужило в ряде случаев причиной профессиональных и бытовых отравлений.

Для предупреждения интоксикации на любой стадии производства и работы с фторорганическими соединениями необходимо давать оценку их токсичности, тем более, что каждое из этих соединений обладает отличными от других токсичными свойствами.

Задачей наших исследований явилось изучение влияния пропилового эфира перфторвалериановой кислоты (ПЭФВК) на метаболические процессы.

Ниже приводится фрагмент данных комплексной работы

по токсикометрическому исследованию ПЭФВК и определению предельно допустимой его концентрации в воздухе рабочей зоны.

Токсикологические исследования ПЭФВК включали следующие этапы:

1. Изучение острой токсичности ПЭФВК при однократном введении через рот и в течение 4 часов;

2. Определение порога вредного действия при однократном ингаляционном поступлении в организм.

3. Субхроническая токсичность ПЭФВК при ежедневной 4-часовой затравке в течение одного месяца.

Определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (КФ:2.6.1.1), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (КФ:2.6.2.2.) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (КФ:3.1.3.1.) в плазме крови проведено общепринятыми методами, разработанными Всесоюзным научно-методическим центром по лабораторному делу МЗ РСФСР [5].

Белки крови определяли биуретовым методом, мочевины - по цветной реакции с диэтилмонooksидом, хлориды - меркуриметрическим методом с индикатором дифенилкарбазон [5].

Исследования проводили на 3 группах животных (белые крысы) при 6-часовой затравке парами ПЭФВК: 1- 10 крыс, получавших ингаляцию ПЭФВК в концентрации 5500 мг/м³; 2 - 10 крыс, получавших ингаляционно 9500 мг/м³ и 3 группа - 10 крыс контрольных.

При определении концентрации гемоглобина обнаружено значительное снижение его содержания в контроле и во 2 группе, что свидетельствует о развитии постгеморрагической анемии, обусловленной заборои крови. Отсутствие снижения уровня гемоглобина в 1 группе животных, которая потеряла столько же крови, позволяет предположить о

специфическом действии малой концентрации ПЭФВ, при которой происходит значительный выброс крови из депо и костного мозга и формируется большая устойчивость к кровопотере.

Достоверное увеличение содержания мочевины (табл 1) после затравки обнаружено у животных 2 группы, однако при сравнении с контрольной группой различие концентраций незначительное.

Достоверность уменьшения активности ГГТП по сравнению с исходными данными отмечена в группе животных, получавших концентрацию ПЭФВ, равную 5500 мг/м³, однако эти изменения не выходят за пределы физиологических колебаний (табл 2).

Изменения активности ЩФ у опытных животных по сравнению с контрольными не обнаружено, за исключением 1 группы животных (табл 3).

Концентрация белка в плазме крови после однократной ингаляционной затравки не изменялась.

Имеющиеся изменения полностью восстановились через 2 дня после окончания затравки. Последующие наблюдения за состоянием животных в течение 8 дней не выявили каких либо отклонений от показателей контрольной группы.

Следующая серия экспериментов была посвящена изучению кумулятивных свойств ПЭФВ при ежедневном внутривентральном введении препарата, начиная с 1/10 ДЛ50.

(ДЛ50=20,890 мг/кг массы.) Исследования проводили в течение 28 дней при введении ПЭФВ нарастающими разовыми дозами в каждые последующие 4 дня с увеличением ее в 1,5 раза.

Из табл 4 видно, что у всех групп животных происходит повышение активности изучаемых ферментов. Известно, что повышение активности аминотрансфераз в сыворотке

Таблица 1
Концентрация мочевины в плазме крови, ммоль/л

Гр. жив.	Исходные данные	Гр. жив.	Опытные данные	Концентрация ПЭФВ, мг/м3
1	7,52±0,46	1	8,36±0,49	5500
2	3,67±0,39	2	8,69±0,96*	9500
3	9,63±0,61	1	8,36±0,49	5500
		2	8,69±0,96	9500

Примечание: в данной и последующей таблицах * - достоверность $P < 0,05$, Гр. жив - группы животных

Таблица 2
Активность ГГТп в плазме крови (МЕ)

Гр. жив.	Контроль	Гр. жив.	Опыт	Концентрация ПЭФВ, мг/м3
1	50,0±7,8	1	35,0±4,8*	5500
2	31,0±8,7	2	28,0±6,5	9500
3	27,0±9,0	1	35,0±4,8	5500
3	27,0±9,0	2	28,0±6,5	9500

Таблица 3
Активность щелочной фосфатазы в плазме крови, МЕ

Гр. жив.	Контроль	Гр. жив.	Опыт	Концентрация ПЭФВ, мг/м3
1	92,3±16,0	1	88,3±3,5	5500
2	81,6±5,6	2	67,0±9,5*	9500
3	85,0±15,0	1	88,3±3,5	5500
3	85,0±15,0	2	67,0±9,5	9500

крови наблюдается при поражении многих органов и тканей. Но наиболее резкие изменения активности АСТ наблюдаются при поражении сердечной мышцы, а АЛТ - при поражении печени. Однако анализ коэффициента де Ритиса ($АСТ/АЛТ$) позволяет заключить, что повышение активности аминотрансфераз обусловлено поражением в первую очередь печени. Причем, по-видимому, не страдает желчеобразование и желчевыделение, так как увеличения активности фермента ГГТП в сыворотке крови обнаружено не было.

Концентрация белка в плазме крови опытных животных снижается, причем у самцов это выражено в большей степени, чем у самок. Что касается содержания мочевины, то ее уровень у всех опытных животных выше, чем у контрольных (табл 5).

Достоверно уменьшается содержание хлоридов в крови у самок, но в целом концентрация хлоридов в опытной группе не изменяется.

Субхроническая токсичность ПЭФВ при ингаляционном введении исследовалась на 3-х группах животных при ежедневной 4-часовой заправке на протяжении одного месяца: 1 группа крыс подвергалась заправке в концентрации 5750 мг/м^3 , 2 группа - 319 мг/м^3 , 3 - группа контрольная. Измерение биохимических показателей проводили через каждые 14 дней.

Было показано, что концентрация гемоглобина существенно не изменилась ни в одной группе ни через 14, ни через 30 дней после заправки.

Постоянная ингаляция ПЭФВ в течение 14 дней привела к снижению содержания мочевины в плазме крови в 1 и 2 группах животных, особенно существенно у животных 2 группы (табл 6).

30-дневная заправка привела к достоверным изме-

Таблица 4
Активность аминотрансфераз в плазме крови, мкм ПВК

АСТ		АЛТ	
Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
3,48±0,08	3,94±0,1*	1,41±0,04	1,96±0,09*
3,58±0,1	4,10±0,17*	1,44±0,04	1,8±0,13*
3,38±0,12	3,81±0,1*	1,37±0,05	2,04±0,13*

Таблица 5
Концентрация белка, г/л и мочевины, ммоль/л

Гр.	Белок		Мочевина	
жив	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
общ.	101,5±0,97	93,0±1,45*	4,94±0,13	6,90±0,25*
самк.	101,8±1,60	94,3±2,20*	4,70±0,20	6,83±0,20*
самц.	101,3±1,34	88,2±1,17*	5,18±0,28	7,26±0,23*

Таблица 6
Концентрация мочевины, ммоль/л

Гр.	жив	М±м	Гр.	жив	М±м	Сроки ис- следования
1		10,48±0,2	1		8,52±1,0*	14
2		8,39±0,2	2		4,6±0,9*	14
3		7,6±1,2	1		8,52±1,0	14
			2		4,6±0,9*	14
1		10,48±0,2	1		8,8±0,76*	30
2		9,39±0,2	2		9,7±0,58*	30
3		9,9±0,88	1		8,8±0,76	30
			2		9,7±0,58	30

Таблица 7
Активность ГГТП, МЕ, в плазме крови

Контроль		Опыт 14 дней		Опыт 30 дней	
Гр.	жив	Гр.	жив	Гр.	жив
	М±м		М±м		М±м
1	15,0±1,0	1	23,0±4,6*	1	25,0±4,1*
2	19,0±1,4	2	15,0±2,0	2	48,0±7,0*
3	50,0±4,0	1	26,0±4,6*	1	25,0±4,1*
		2	15,0±2,0	2	48,0±7,0

нениям в содержании мочевины у животных 1 и 2 групп, но по сравнению с контрольной - изменения концентрации мочевины были незначительными (табл 6).

Активность ЩФ не изменялась ни через 14, ни через 30 дней после затравки.

14-дневная ингаляция ПЭФК приводила к снижению содержания общего белка в плазме крови только у животных 1 группы после продолжения затравки, а повторное определение концентрации белка через 30 дней после затравки показало отсутствие различий в контрольной и опытной группах животных.

Анализируя имеющиеся изменения показателей метаболизма, а именно, достоверное снижение у опытных животных содержания общего белка, увеличение содержания мочевины, изменение активности АСТ, АЛТ, ГГТП (табл 6, 7) можно предположить, что все эти отклонения могут быть обусловлены нарушением функции почек и печени. По-видимому, можно говорить о функциональных нарушениях, так как через 14 дней после прекращения затравки вышеуказанные изменения исчезали. Эти предположения подтверждаются тем, что через 30 дней после двухнедельной затравки также происходит нормализация обмена.

Важной задачей при изучении влияния ксенобиотиков на метаболизм является изучение путей обмена и обезвреживания в организме поступивших в него чужеродных веществ. Без этих сведений невозможна достаточно эффективная профилактика отравлений, их диагностика и, наконец, затруднена разработка методов лечения.

Сейчас в целом, а для некоторых ксенобиотиков в деталях, известны пути их метаболизма [1, 6, 7, 8].

Превращение липидорастворимых чужеродных соединений, а таковым является ПЭФК, катализируется ферментами глад-

кого эндоплазматического ретикулума, которые способны осуществлять окисление-восстановление или гидролиз ксенобиотиков [8].

Для ПЭФВК, по-видимому, наиболее приемлемой реакцией является гидролиз, который ведет к образованию пропанола и перфторвалериановой кислоты:

Пропиловый спирт, по всей вероятности, окисляется до пропионовой кислоты, а последняя проходит путь окисления кислот с нечетным числом атомов углерода.

Что касается перфторвалериановой кислоты, то она способна вступать в реакцию конъюгации с глюкуроновой кислотой (предпочтительнее), но и не исключена конъюгация с аминокислотами (гли и глу) и глутатионом.

Нельзя исключить, что ПЭФВК или продукты гидролиза способны вызывать активацию процессов микросомального окисления (по изменению активности ГГТII) [2] за счет увеличения содержания цитохрома P450 и активности НАДФ-цитохром-с-редуктазы. В литературе есть данные, что такими свойствами обладают хлорированные углеводороды [8]. Без знания путей метаболизма и характера образующихся при этом метаболитов невозможно прогнозировать механизм токсического действия ксенобиотика и особенно появление так называемых "отдаленных последствий" интоксикации.

Полученные данные позволяют в какой-то мере представить влияние ПЭФВК на обменные процессы и разработать меры по снижению их неблагоприятного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1973, 75с.

Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. И.: Медицина, 1981, 630с.

3. Гулицкий Н. Химия органических соединений фтора. Пер с чеш. под ред. Сергеева А. П. М.: Мир, 1961, 88с.

4. ГОСТ 12.1.007-76 "ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности."

5. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / Справочник. М.: Медицина, 1987, С. 186-215.

6. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. М.: Медицина, 1973, 23с.

7. Румянцева А. П., Тиунова Л. В., Остроумова Н. А. Метаболизм органических соединений жирного ряда: Итоги науки и техники. Серия: Токсикология. М., 1981, Т. 12, С. 65-116.

8. Тиунов Л. А. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных. Там же, С. 5-64.