

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ ТРУДА И ПРОФЗАБОЛЕВАНИЙ

На правах рукописи

А. Г. ПИНЕС

**МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ
НЕКОТОРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
НА ОБЩУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА**

(клинико-экспериментальное исследование)

756 — гигиена и профессиональные заболевания

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 1968.

Ванерин Нико-
наевне
том орой
исчине
стани
монанса
17.7.68

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ ТРУДА И ПРОФЗАБОЛЕВАНИЙ

На правах рукописи

А. Г. ПИНЕС

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ОБЩУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА

(клинико-экспериментальное исследование)

756 — гигиена и профессиональные заболевания

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 1968

Работа выполнена в Киевском научно-исследовательском институте гигиены труда и профзаболеваний.
Директор института — доктор медицинских наук Ю. И. Кудишев.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор Б. А. Кривоглаз, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Г. Г. Лысна.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Э. А. ДРОГИЧИНА.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник И. П. УЛАНОВА.

Отзыв о научно-практической значимости дает Московский научно-исследовательский институт гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана.

Автореферат разослан « » _____ 1968 г.

Защита диссертации состоится « » _____ 196 г.
на заседании Ученого Совета Института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР (Мейеровский проезд, дом 31).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института.
Ученый секретарь Совета, кандидат медицинских наук
Ю. Г. ШИРОКОВ

Следствием интенсивной химизации народного хозяйства, осуществляемой в нашей стране, является значительное увеличение производства и применения различных химических веществ, в том числе — токсичных для организма человека, и расширение круга лиц, с ними контактирующих. Поскольку концентрации токсических веществ в воздухе производственных помещений в настоящее время, как правило, невелики, клинические признаки воздействия их на организм работающих в большинстве случаев выражены нерезко. Преобладают неспецифические нарушения, сходные при воздействии различных ядов. В силу этого изучение общих закономерностей влияния токсических веществ на организм представляет значительный интерес для решения вопросов профилактики, ранней диагностики и терапии профинтоксикаций.

Одним из проявлений неспецифического действия токсических веществ на организм являются изменения его реактивности. Ведущие отечественные патофизиологи и клиницисты (Н. Н. Сиротинин, 1954, 1966; М. В. Черноруцкий, 1956; А. Д. Адо, 1957; С. М. Павленко, 1965; Д. Е. Альперн, 1965 и другие) усматривают биологическую сущность реактивности в приспособляемости к внешней среде. Реактивность рассматривается ими как свойство целостного организма, сформировавшееся в процессе длительной прогрессивной эволюции, в основе которого лежат такие относительно простые свойства живой материи, как раздражимость, возбудимость, чувствительность, а также способность к определенной реакции на внешние раздражители.

Представление о реактивности тесно связано с концепцией гомеостаза, ибо, как указывал Cl. Bernard (1878), «все жизненные процессы имеют только одну

цель: поддержание постоянства условий жизни в нашей внутренней среде — необходимый элемент нашей свободной и независимой жизни». С этой точки зрения, реактивность организма можно рассматривать как способность его к поддержанию гомеостаза в изменяющихся условиях внешней среды.

В формировании реактивности организма, геср.— в поддержании гомеостаза в нем, принимают участие все органы и системы. Ведущую роль в этом играют нервная (центральная и вегетативная), эндокринная (в особенности — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая) системы, а также система соединительной ткани. Это находит свое отражение в работах И. П. Павлова, Л. А. Орбели, А. А. Богомольца, W. Cannon, H. Selye и других.

Данные литературы свидетельствуют о том, что длительное воздействие токсических веществ на организм работающих, как правило, неблагоприятно сказывается на его реактивности. На это указывает, в частности, более высокий уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности рабочих «вредных» производств по сравнению с контрольными контингентами (И. Г. Фридлянд, 1957; В. А. Покровский, 1964). У работающих с токсическими веществами отмечается более частое возникновение и более тяжелое течение ряда непрофессиональных заболеваний, например, гипертонической болезни и туберкулеза легких у лиц «свинцовых» профессий (П. И. Хвиливицкая, 1937; А. М. Рашевская с соавт., 1966; И. Г. Фридлянд, 1966 и другие). Многочисленные исследования, преимущественно экспериментального характера, свидетельствуют о снижении иммунобиологической реактивности организма под влиянием вредных химических веществ (В. К. Навроцкий, 1960, 1965; А. П. Волкова, 1961; О. Г. Алексеева, 1964; А. В. Стояновский и Т. В. Рассказова, 1966 и другие). В литературе приводятся данные о том, что контакт с токсическими веществами вызывает нарушение регуляторных функций систем, несущих основную ответственность за поддержание гомеостаза в организме, и способствует отклонению от гомеостатических границ тех или иных «жизненно важных констант» (по П. К. Анохину, 1962). Сюда относятся расстройства нервной и гуморальной регуляции (Э. А. Дрогичина, 1954, 1964; X. Цолов, А. Батол-

ски, 1957; А. А. Модель, 1961; Л. Г. Охнянская, 1964; И. Г. Самедов, 1966 и другие), развитие гипофиз-адреналовой дисфункции (Н. А. Минкина, 1958; S. Andrzejewski, 1961; Е. И. Спыну, 1962; Е. К. Нурмаганбетов, 1962; Н. Л. Канер, 1963; В. Н. Думкин, 1968 и другие), диспротеинемические сдвиги (А. Granati et al., 1956; M. Müller et al., 1962; И. А. Гельфон и Л. А. Зорина, 1964; И. В. Павлова с соавт., 1965 и другие), изменения функционального состояния системы соединительной ткани (А. Я. Плещицер, 1931; Б. Г. Велькович, 1950; Z. Wirtschaper, M. Bischel, 1960 и другие).

Следует отметить, что в доступной литературе мы, за отдельными исключениями, не нашли попыток комплексного изучения влияния токсических веществ на различные показатели общей реактивности организма. Имеющиеся данные и их трактовка нередко носят противоречивый характер. Весьма немногочисленны клинические работы, посвященные данному вопросу.

В связи с этим перед нами была поставлена задача изучить и сопоставить изменения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, системы соединительной ткани, белкового и морфологического состава крови при воздействии на организм работающих свинца, ртути и комплекса хлорпроизводных метана (хлористый метил, хлористый метилен, хлороформ и четыреххлористый углерод). Результаты, полученные в ходе клинических наблюдений, было решено уточнить и дополнить с помощью специальных экспериментальных исследований. При этом имелось в виду обратить особое внимание на зависимость изменений реактивности от характера токсического вещества, на связь между изменениями нервной регуляции и других показателей реактивности, на возможные механизмы, лежащие в основе изменений общей реактивности организма под влиянием вредных химических веществ.

1. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В условиях стационара изучено состояние общей реактивности организма у 164 человек, из них подвергающихся воздействию свинца — 75, ртути — 61, комплекса хлорпроизводных метана — 28. Мужчин было 88, жен-

щин — 76. В возрасте до 40 лет было 111 человек, старше 40 лет — 53. Стаж работы с указанными веществами у 54 обследованных был от 1 до 5 лет, у 46 — 6—10 лет и у 64 человек — свыше 10 лет.

Концентрации изучавшихся токсических веществ в зоне дыхания работающих, как правило, были близки к предельно допустимым или немного превышали их. Лишь относительно небольшая часть обследованных подвергалась воздействию этих веществ в значительных концентрациях, превышавших предельно допустимые в 10 и более раз.

В зависимости от выраженности клинических проявлений токсического воздействия изучавшихся веществ все обследованные были распределены на две группы.

В первую группу вошло 122 человека с начальными проявлениями интоксикаций свинцом (51 человек), ртутью (51) и хлорпроизводными метана (20) в виде астении и вазовегетативной дистонии. В данной группе обследованных представилось целесообразным выделить две подгруппы. К первой подгруппе было отнесено 52 человека, у которых наблюдалась гиперстеническая форма астении, характеризовавшаяся преобладанием возбуждательного процесса в коре головного мозга в сочетании с повышением тонуса симпатической нервной системы. Вторую подгруппу составили 70 человек, клиническая картина заболевания которых характеризовалась преобладанием симптомов, присущих гипостенической форме астении. В основе ее, как известно, лежит ослабление процессов внутреннего торможения в коре головного мозга; наряду с этим отмечается преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В эту подгруппу вошли лица преимущественно с большим, чем в первой подгруппе, стажем работы в условиях воздействия токсических веществ. В соответствии с концепцией Э. А. Дрогичиной (1954, 1964), описанные выше формы астении рассматривались соответственно как первая и вторая фазы начальной стадии нейротоксического процесса. У лиц, работающих в контакте со свинцом и хлорпроизводными метана, чаще обнаруживалась гипостеническая форма астении; при воздействии ртути преобладала гиперстеническая симп-

Во вторую клиническую группу вошло 42 человека с выраженными формами интоксикаций указанными веществами, развившимися, как правило, на гипостеническом фоне. Выраженная свинцовая интоксикация (у 24 человек) протекала преимущественно в виде токсического полиневрита; в части случаев наблюдался токсический энцефалополиневрит либо токсический диэнцефалоганглионит. При выраженном меркуриализме (у 10 обследованных) на фоне резкой астенизации и вазовегетативной дисфункции обнаруживались симптомы ртутного эретизма и ртутный тремор. При выраженной интоксикации комплексом хлорпроизводных метана (у 8 обследованных) в клинической картине заболевания ведущее место занимали симптомы поражения гипоталамической области головного мозга.

Таким образом, клиническое течение интоксикаций у обследованных лиц характеризовалось преобладанием расстройств центральной и вегетативной нервной системы. У лиц «свинцовых» профессий наряду с этим нередко обнаруживались признаки сопутствующего поражения периферического отдела нервной системы. Изменения внутренних органов (сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, печень и проч.) выявлялись лишь у части обследованных и были нерезко выражены.

Для оценки состояния общей реактивности обследованных лиц, наряду с общеклиническим обследованием, проводилось изучение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, белкового и морфологического состава периферической крови, функционального состояния системы соединительной ткани. Полученные данные сопоставлялись с общепринятыми нормативами, а также с результатами обследования 22 практически здоровых лиц — контрольная группа. Состав контрольной группы по возрасту и полу был аналогичен составу основной группы.

При исследовании функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы определяли спонтанную суточную экскрецию с мочой 17-кетостероидов (17-КС) и 17-кетогенных стероидов (17-КГС) по методу G. Sobel et al., (1958), что позволяло судить о состоянии соответственно андрогенной и глюкокортикоидной функции коры надпочечников, производили подсчет абсолютного числа эозинофилов в периферической

крови (окраска по Хинклеману); для оценки наличных функциональных резервов коры надпочечников, ее реактивности ставили нагрузочные пробы с АКТГ и эфедрином (G. Thorn et al., 1948; A. Labchart, 1952).

Средние величины экскреции с мочой 17-КС у работающих в условиях воздействия свинца ($12,15 \pm 1,069$ мг/24 часа) и ртути ($12,07 \pm 1,254$ мг/24 часа) были в пределах нормы; при воздействии комплекса хлорпроизводных метана спонтанная экскреция 17-КС оказалась несколько повышенной по сравнению с контрольной группой ($17,87 \pm 1,808$ против $12,59 \pm 0,968$ мг/24 часа; $P < 0,02$).

Средние величины спонтанной экскреции 17-КГС были в пределах нормы при воздействии ртути ($16,29 \pm 1,822$ мг/24 часа) и хлорпроизводных метана ($19,68 \pm 2,406$ мг/24 часа). У лиц «свинцовых» профессий этот показатель оказался повышен ($22,55 \pm 2,056$ мг/24 часа против $16,63 \pm 1,200$ в контрольной группе; $P < 0,05$).

При анализе величин спонтанной экскреции кортико-стероидных метаболитов у отдельных обследованных лиц отклонения экскреции 17-КС от границ физиологических колебаний отмечены у 28,9% обследованных основной группы (в сторону увеличения экскреции у 18,4%, уменьшения — у 10,5%). Почти вдвое чаще наблюдались отклонения от нормы спонтанной экскреции 17-КГС — у 52,3%, обследованных (в сторону увеличения — у 40,9% и уменьшения — у 11,4%).

Весьма часто обнаруживалось снижение наличных функциональных резервов коры надпочечников при проведении нагрузочных проб. Так, инертная динамика экскреции 17-КС (отсутствие изменений после нагрузки) наблюдалась у 32,3% обследованных, а парадоксальная (уменьшение экскреции после нагрузки) — у 25,3%. Динамика экскреции 17-КГС носила инертный характер у 23,5% и парадоксальный — у 30,8% обследованных. В остальных случаях имела место адекватная реакция на нагрузку (увеличение экскреции кортико-стероидных метаболитов). В контрольной группе у большинства обследованных наблюдалась адекватная реакция на нагрузку, частота ее была достоверно выше, чем в основной (для 17-КС — $P < 0,01$ и для 17-КГС — $P < 0,05$). У работающих в контакте с хлорпроизводными метана адекватная динамика экскреции 17-КС после

нагрузок наблюдалась достоверно чаще, чем у лиц «свинцовых» и «ртутных» профессий (соответственно у 64,0 и 38,2% обследованных; $P < 0,05$). У работающих с токсическими веществами, в отличие от практически здоровых лиц, в значительной частоте наблюдались усиленные и ослабленные адекватные реакции на нагрузку. При этом у лиц «ртутных» профессий усиленные реакции наблюдались достоверно чаще, чем у работающих в условиях воздействия свинца и хлорпроизводных метана.

Обнаружена определенная зависимость характера динамики кортикостероидных метаболитов после нагрузок от фазы нейротоксического процесса: степень возрастания экскреции при адекватной реакции на нагрузку была наибольшей у лиц с начальными проявлениями хронической интоксикации в первой фазе и наименьшей у лиц с выраженными клиническими формами интоксикаций.

Была установлена известная зависимость между уровнем спонтанной экскреции кортикостероидных метаболитов и характером динамики ее после нагрузок. Адекватные реакции на нагрузку имели место при достоверно более низком уровне спонтанной экскреции кортикостероидных метаболитов, чем извращенные — парадоксальные и инертные — реакции (17-КС соответственно $10,26 \pm 0,971$ мг/24 часа и $15,58 \pm 0,739$ мг/24 часа, $P < 0,01$; 17-КГС соответственно: $12,99 \pm 1,409$ мг/24 часа и $24,93 \pm 1,441$ мг/24 часа, $P < 0,001$). Проведенное сопоставление позволило выделить 5 типов реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на токсическое воздействие (раздельно по изменениям андрогенной и глюкокортикоидной функций). Реакция I типа — нормальный или несколько повышенный уровень спонтанной экскреции с адекватной динамикой ее после нагрузки, что можно рассматривать как свидетельство интактности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в отношении токсического воздействия. Реакция II типа — адекватная динамика экскреции после нагрузок на фоне пониженного исходного содержания кортикостероидных метаболитов в моче — может указывать на известную степень адаптации к яду. При реакциях III и IV типов — соответственно инертная или парадоксальная динамика содержания 17-КС и 17-КГС

в моче после нагрузок на фоне повышенной (реже — нормальной) спонтанной экскреции — характеризует истощение резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового аппарата со снижением его адаптивной функции. О глубоком угнетении биосинтеза стероидов (как правило — андрогенов) в коре надпочечников свидетельствует реакция V типа — пониженная спонтанная экскреция в сочетании с парадоксальной или инертной динамикой ее после нагрузок.

Вспомогательное диагностическое значение имело определение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови. У большинства обследованных оно было в пределах нормы. Исключение составляли лица, подвергающиеся воздействию хлорпроизводных метана: у них отмечена достоверно повышенная по сравнению с лицами «свинцовых» и «ртутных» профессий частота отклонений от нормы в содержании эозинофилов в крови ($P < 0,01$).

Результаты пробы Торна свидетельствовали о снижении адрено-кортикальной реактивности при воздействии токсических веществ: достоверно чаще, чем в контрольной группе, обнаруживалась извращенная динамика содержания в периферической крови после нагрузок эозинофилов, общего количества лейкоцитов, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов. Нередко отмечалась диссоциация сдвигов в содержании отдельных элементов белой крови в первые часы и через сутки после нагрузки, что характеризовало заторможенную либо быстро истощающуюся реакцию коры надпочечников на стимуляцию. Весьма часто отсутствовал параллелизм в изменениях содержания различных элементов белой крови после введения АКТГ или эфедрина.

Обнаружена известная степень корреляции описанных нарушений с выраженностью клинической симптоматики и фазой нейротоксического процесса. Извращенная эозинопеническая реакция в первые часы после нагрузки достоверно реже обнаруживалась у лиц с начальными проявлениями интоксикации в первой фазе, чем во второй ($P < 0,01$). Через 24 часа после нагрузки эта зависимость находит свое отражение в более значительном падении содержания эозинофилов у лиц с начальными проявлениями интоксикаций в первой фазе, чем во второй. Аналогичным образом частота извращен-

ных реакций после нагрузок (по изменениям содержания в крови общего количества лейкоцитов, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов) также возрастала по мере прогрессирования клинических симптомов интоксикаций.

Исследование белкового спектра сыворотки крови производилось путем определения концентрации общего белка в сыворотке (рефрактометрически), соотношения белковых фракций и фракций липопротеидов (электрофорез на бумаге — А. Е. Гурвич, 1956; Е. Babei, 1962), а также суммарного содержания глюкотеидов (дифениламиновая реакция — Э. Г. Ларский, 1957).

Изменения белкового состава сыворотки крови у лиц работающих в контакте со свинцом, ртутью и комплексом хлорпроизводных метана, были весьма однотипны. У трети обследованных отмечалась тенденция к умеренному увеличению содержания общего белка в сыворотке крови; почти у половины обследованных наблюдались диспротеинемические сдвиги в виде гипоальбуминемии и гипергаммаглобулинемии со снижением альбумино-глобулинового коэффициента. Частота указанных нарушений в основной группе обследованных была достоверно выше, чем в контрольной ($P < 0,05$), однако различие средних величин оказалось несущественным. Отмечено также статистически достоверное ($P < 0,001$), но не выходящее за пределы физиологических колебаний повышение содержания α_2 -глобулинов в сыворотке крови работающих с вредными химическими веществами по сравнению с практически здоровыми лицами.

При сопоставлении изменений белкового спектра сыворотки крови с функциональным состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы было установлено, что гипоальбуминемия достоверно чаще ($P < 0,05$) сочеталась с парадоксальной либо инертной, чем с адекватной, динамикой экскреции 17-КС после нагрузок.

Взаимосвязь между изменениями белкового спектра сыворотки крови и фазами нейротоксического процесса установлена лишь в группе лиц «свинцовых» профессий. Так, в первой фазе начальной стадии свинцовой интоксикации концентрация общего белка оказалась несколько повышенной, при прогрессировании процесса она нормализовалась. Содержание в сыворотке альбу-

минов, которое в I фазе начальной стадии интоксикации было в пределах нормы, при выраженном сатурнизме достоверно снижалось.

Почти у половины обследованных обнаружено нарушение нормального соотношения фракций липопротеидов, как правило, в сторону увеличения относительного содержания β -фракции, достигавшего в среднем $76,15 \pm 1,327\%$ против $71,75 \pm 1,725\%$ в контрольной группе ($P < 0,05$). Степень дислиппротеинемии достоверно нарастала при прогрессировании клинических симптомов интоксикации: β/α -коэффициент при начальных проявлениях изучавшихся интоксикаций составлял в среднем $3,84 \pm 0,351$, при выраженных их формах — $6,49 \pm 0,964$ ($P < 0,002$).

Суммарное содержание в сыворотке крови глюкопротеидов у обследованных лиц отклонялось от нормы достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы ($P < 0,01$). Что касается средних величин, то различие их было несущественным. Интенсивность дифениламиновой реакции оказалась наибольшей во второй фазе начальной стадии нейротоксического процесса ($197,8 \pm 8,39$) и пониженной — при выраженных нейроинтоксикациях ($137,5 \pm 30,35$; $P < 0,05$).

Из гематологических сдвигов у обследованных лиц обращает внимание тенденция к некоторому понижению общего количества лейкоцитов в сопоставлении с контрольной группой, но не выходящему за пределы физиологических колебаний (соответственно: $6,07 \pm 0,132$ и $7,13 \pm 0,194$ тыс/мм³; $P < 0,001$). Наблюдалась также статистически достоверная в сопоставлении с контрольной группой тенденция к относительной нейтропении и лимфоцитозу ($P < 0,001$).

Лейкоцитарные реакции на пищевой раздражитель и введение эфедрина носили, как правило, патологический характер: у большинства обследованных наблюдались заторможенные, извращенные и инертные реакции.

Из изменений красной крови следует упомянуть тенденцию к эритро- и ретикулоцитопении при воздействии хлорпроизводных метана и к ретикулоцитозу у лиц «свинцовых» и в меньшей степени — «ртутных» профессий.

Скорость оседания эритроцитов была замедлена поч-

ти у трети обследованных, наиболее часто и значительно — в группе лиц, работающих в условиях воздействия хлорпроизводных метана — в среднем $4,1 \pm 0,35$ мм/час против $7,5 \pm 0,43$ мм/час в контрольной группе ($P < 0,001$). Скорость оседания эритроцитов при воздействии свинца ($7,1 \pm 0,56$ мм/час) и ртути ($6,7 \pm 0,64$ мм/час) существенно не отличалась от таковой у практически здоровых лиц. Отмечена тенденция к ускорению оседания эритроцитов при нарастании выраженности клинической симптоматики: у лиц с начальными проявлениями хронических интоксикаций в первой фазе РОЭ была достоверно ниже ($5,6 \pm 0,52$ мм/час), чем у лиц с выраженными формами изучавшихся интоксикаций ($7,2 \pm 0,51$ мм/час; $P < 0,05$).

Оценка функционального состояния системы соединительной ткани основывалась на исследовании ее сорбционно-поглощательной функции, а также на определении сосудисто-тканевой проницаемости.

Снижение сорбционно-поглощательной функции системы соединительной ткани (по данным пробы Лещинского—Кавецкого) отмечено у 50% обследованных. Оно было наиболее значительным у лиц «свинцовых» профессий. Установлено также нарастание степени угнетения сорбционно-поглощательной функции по мере прогрессирования токсического процесса: в первой фазе начальной стадии изучавшихся интоксикаций коэффициент кожной пробы QD составлял $12,8 \pm 1,14$, при выраженных интоксикациях — $9,7 \pm 0,77$ ($P < 0,05$).

Сосудисто-тканевая проницаемость, по данным пробы Е. Landis (1932), была повышена приблизительно у половины обследованных. Степень этого повышения была наибольшей при воздействии ртути; у работающих в контакте с хлорпроизводными метана выраженность и частота нарушений сосудисто-тканевой проницаемости были незначительны.

Таким образом, на основании проведенных в клинике наблюдений можно было прийти к выводу о том, что длительное воздействие изучавшихся токсических веществ на организм работающих оказывает неблагоприятное влияние на его реактивность. Изменения общей реактивности в известной степени коррелируют с выраженностью клинической картины интоксикации и фазой нейротоксического процесса.

Однако, для решения интересовавшего нас вопроса о влиянии вредных химических веществ на реактивность организма нельзя было ограничиться клиническими наблюдениями, поскольку обследованные лица подвергаются одновременному воздействию разнообразных, переплетающихся между собой факторов производственной среды и условий быта. Чтобы изолировать основной (токсический) фактор из сложной производственной обстановки и распознать механизмы, лежащие в основе нарушений общей реактивности организма, необходимо было дополнить клинические наблюдения экспериментальными исследованиями.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для моделирования интоксикации нами был избран один из представителей хлорпроизводных метана — хлористый метилен — вещество, широко применяемое в народном хозяйстве. В литературе подробно освещено влияние хлористого метилена на центральную нервную систему (И. П. Уланова, 1954, 1961; М. С. Толгская с соавт., 1961; Н. В. Дмитриева и Е. В. Кулишов, 1965); действие же его на другие органы и системы, участвующие в формировании общей реактивности организма, изучено недостаточно.

Было проведено 2 серии опытов на 50 белых крысах, подвергавшихся подострому и хроническому воздействию яда в ингаляционной камере.

В 1-ой серии экспериментальных исследований (подострый опыт) было изучено влияние на общую реактивность организма белых крыс хлористого метилена в концентрации $23,2 \pm 1,379$ мг/л в течение 3 недель при ежедневной шестичасовой экспозиции. Заметных клинических проявлений интоксикации не наблюдалось. Можно было лишь отметить некоторое торможение прироста веса тела в подопытной группе по сравнению с контрольной.

Изменения общей реактивности у подопытных жи-

При выполнении настоящего раздела работы мы пользовались любезной консультацией зав. отделом токсикологии института канд. мед. наук Е. Н. Буркацкой и зав. патоморфологической лабораторией профессора М. Б. Раппопорта, которым выражаем свою искреннюю признательность.

вотных носили фазный характер. В начале, на 7-ой день опыта, несколько снизилась спонтанная суточная экскреция 17-КС, достоверно чаще, чем в исходном периоде ($P=0,044$), обнаруживалась адекватная динамика ее после нагрузки АКТГ. Отмечалось также увеличение по сравнению с исходным фоном общего количества лейкоцитов в крови (с $11,56 \pm 1,231$ до $15,34 \pm 1,160$ тыс/мм³; $P < 0,05$) за счет лимфоцитов, содержание которых возросло с $68,6 \pm 2,37\%$ до $81,3 \pm 0,62\%$ ($P < 0,001$). Указанные изменения можно рассматривать как проявления мобилизации адаптационно-приспособительных механизмов.

К концу опыта (на 18—21-й день его) отмечалась нормализация указанных показателей. Не отмечено также существенных различий в белковом спектре сыворотки крови (общий белок, соотношение белковых фракций, суммарное содержание глюкопротеидов) и в состоянии сорбционно-поглощительной функции ретикуло-эндотелиальной системы (по интенсивности сорбции купферовскими клетками печени введенной внутрибрюшинно коллоидной краски) у подопытных и контрольных животных. Однако при холодовой нагрузке (охлаждение тела до ректальной температуры $22-21^{\circ}\text{C}$) у подопытных крыс, в отличие от контрольных, наблюдалась ослабленная эозинопеническая и усиленная лейкоцитарная реакции, отсутствовало заметное снижение содержания аскорбиновой кислоты и липидов в надпочечниках и содержания общего белка в сыворотке крови. Результаты холодовой пробы свидетельствовали, таким образом, о снижении компенсаторно-приспособительных возможностей организма, ввиду чего указанную нормализацию его реактивности следует считать «мнимой». Это подтверждалось и результатами проведенных нами патоморфологических исследований, при которых у подопытных животных нередко обнаруживалось венозное полнокровие внутренних органов, признаки жировой и белковой дистрофии печени и почек, изменение ширины отдельных зон коры надпочечников, гомогенизация цитоплазмы оксифильных клеток гипофиза.

Во 2-ой серии экспериментальных исследований (хронический опыт) изучалось состояние общей реактивности организма белых крыс при длительном (в течение 15 недель) ингаляционном воздействии хлористого ме-

тилена в концентрации $5,88 \pm 0,378$ мг/л (ежедневная экспозиция — 6 часов). Также, как и в подостром опыте, клинических признаков развития интоксикации у подопытных животных не отмечено, за исключением некоторого торможения прироста веса тела по сравнению с контрольной группой.

Изменения общей реактивности у подопытных крыс носили фазный характер: Через 1,5 недели от начала воздействия яда наступали изменения морфологического состава крови в виде лейкоцитоза (общее количество лейкоцитов возросло до $14,25 \pm 0,416$ тыс/мм³ по сравнению с $9,11 \pm 1,063$ тыс/мм³ в исходном периоде; $P < 0,001$), преимущественно за счет лимфоцитов.

Через 3 недели от начала опыта отмечалось нарастание содержания в крови эозинофилов, которое достигало максимума через 9,5 недель от начала опыта ($569,0 \pm 62,55$ в 1 мм³ против $366,2 \pm 71,70$ в контрольной группе, $P < 0,05$ и против $161,1 \pm 25,87$ в исходном периоде, $P < 0,001$).

Интенсивность эозинопенической реакции через 4 часа после введения АКТГ на протяжении опыта изменялась волнообразно: через 3 и 9,5 недель от начала опыта она была ослаблена, через 1,5; 5 и 14 недель — в пределах нормы. Через 24 часа после введения АКТГ эозинопеническая реакция нередко носила парадоксальный характер, у подопытных животных достоверно чаще, чем у контрольных ($P < 0,001$). Это свидетельствовало о быстрой истощаемости адренокортикальных резервов у крыс, подвергавшихся воздействию яда.

Спонтанная экскреция 17-КС по сравнению с контролем существенно повышалась после 5 недель от начала опыта ($103,6 \pm 13,47$ против $63,3 \pm 5,72$ γ/24 часа; $P < 0,02$) и после 9,5 недель опыта ($104,0 \pm 7,44$ против $75,8 \pm 5,71$ γ/24 часа; $P < 0,05$).

Динамика экскреции 17-КС в ответ на АКТГ-стимуляцию через 5—14 недель эксперимента у подопытных животных достоверно чаще, чем у контрольных, носила парадоксальный характер. Таким образом, в середине опыта имело место повышение спонтанной андрогенной активности коры надпочечников с одновременным снижением ее функциональных резервов.

К концу хронического опыта, также как и в подостром опыте, наступала «мнимая» нормализация изучавшихся показателей. О ее «мнимом» характере свидетельствовали результаты холодовой пробы, при которой у подопытных животных, в отличие от контрольных, отсутствовали достоверные изменения общего количества лейкоцитов в крови и содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках. При патогистологическом исследовании у них обнаруживались сосудистые расстройства в паренхиматозных органах, жировая и гидropическая дистрофия печени, расширение пучковой зоны коркового слоя надпочечников с накоплением в ее клетках повышенного количества липидов, вакуолизация цитоплазмы базофильных клеток аденогипофиза.

* * *

В результате проведенных в клинике исследований установлено, что характер изменений показателей общей реактивности, их направленность и степень выраженности несколько различаются в зависимости от стадии и фазы нейтротоксического процесса.

Установлен также фазный характер изменений функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; который находит свое отражение в смене одних типов реакции этой системы на токсическое воздействие другими, что отчетливо выявлялось в экспериментальных исследованиях в процессе динамического наблюдения за подопытными животными в течение опыта.

Обнаруженные изменения реактивности у лиц различных профессиональных групп в основных чертах однотипны, что свидетельствует о их неспецифическом характере. Вместе с тем имеются и некоторые особенности в изменениях реактивности при действии изучавшихся веществ, зависящие от присущих им химических и физико-химических свойств, от их токсикодинамики. Сюда относится способность свинца и ртути блокировать сульфгидрильные и другие реактивные группы тканевых и сывороточных белков. Что касается хлорпроизводных метана, то особенности в изменениях реактивности при их воздействии могут зависеть от их влияния на функциональное состояние гипоталамических центров и ретикулярной формации.

Развитие изменений общей реактивности организма при воздействии на него токсических веществ может быть обусловлено как «поломом» жизненно важных функций, так и явлениями «физиологической меры защиты против болезни» (И. П. Павлов, 1935).

В основе наблюдавшихся нами адрено-кортикальных нарушений лежит, надо полагать, общая адаптационная реакция, обеспечивающая приспособление организма к воздействию различных неблагоприятных факторов внешней среды, в данном случае — токсических веществ. Вместе с тем необходимо иметь в виду возможность вторичного развития изменений функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вследствие нарушений в других органах и системах в результате токсического воздействия. Сюда относятся расстройства функций центральной и вегетативной нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и проч. Нельзя также исключить возможность непосредственного воздействия ядов на ткань гипофиза и надпочечников и на гипоталамические центры с повреждением их структур и нарушением ферментативных процессов, обеспечивающих биосинтез гормонов.

В основе наблюдавшихся диспротеинемических сдвигов могут лежать элементы «полома», обусловленного нарушением белковообразовательной функции печени и ретикуло-эндотелиальной системы вследствие воздействия ядов на их клеточные и субклеточные структуры. Может играть роль и непосредственное взаимодействие яда с циркулирующими в крови белковыми молекулами. Изменения нормального соотношения белковых фракций сыворотки крови могут возникать и как проявление компенсаторно-приспособительных реакций (иммуннологических, направленных на поддержание постоянного онкотического давления и проч). Наконец, в основе диспротеинемии при воздействии токсических веществ могут лежать обусловленные этим воздействием нарушения нервной и эндокринной регуляции белкового гомеостаза.

Механизм развития обнаруженных гематологических сдвигов, а также изменений функционального состояния системы соединительной ткани также, по-видимому, связан как с непосредственным воздействием яда на соот-

ветствующий тканевой субстрат, так и с различными компенсаторно-приспособительными реакциями.

Таким образом, нам представляется обоснованным представление об изменениях общей реактивности, возникающих под влиянием токсических веществ, как о приспособительной, в широком смысле слова, реакции организма на токсическое воздействие. Под приспособительной реакцией при этом имеется в виду весь комплекс изменений («полом» и «защита»), отражающих биологическую сущность взаимоотношений организма и среды (И. В. Давыдовский, 1962).

Следует признать целесообразным внедрение исследований общей реактивности организма в практику диспансерного наблюдения за работающими в условиях воздействия вредных химических веществ. Выявление изменений общей реактивности у значительной части работающих на том или ином производстве в условиях контакта с вредными химическими веществами особенно в сочетании с другими проявлениями токсического воздействия свидетельствует о надпороговой интенсивности этого воздействия и диктует необходимость осуществления всего комплекса санитарно-технических и других мероприятий, направленных на оздоровление условий труда, в первую очередь — на снижение концентраций токсических веществ в воздухе производственных помещений.

Учитывая полученные данные о неблагоприятной динамике общей реактивности организма при профессиональных интоксикациях, следует считать целесообразным включение в комплексную терапию профинтоксикаций различных средств неспецифической терапии, оказывающих нормализующее влияние на общую реактивность организма.

В ы в о д ы

1. У лиц, подвергающихся воздействию токсических веществ (свинца, ртути, комплекса хлорпроизводных метана), на фоне клинических проявлений хронической интоксикации часто выявляются изменения различных показателей общей реактивности организма.

2. У большинства обследованных обнаруживаются нарушения функционального состояния гипоталамо-гипо-

физарно-надпочечниковой системы. Об этом свидетельствуют отклонения от нормы величин спонтанной экскреции метаболитов кортикостероидных гормонов то в сторону их повышения, то — понижения, значительная частота парадоксальных и инертных типов динамики экскреции этих метаболитов после нагрузок; часто отмечаемая извращенная динамика содержания элементов белой крови после тех же нагрузок; диссоциация показателей глюкокортикоидной и андрогенной функций коры надпочечников. Аналогичные сдвиги гипофиз-адrenalной активности обнаружены в экспериментальных исследованиях при подостром и хроническом воздействии хлористого метилена.

3. Выделено 5 типов реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на токсическое воздействие, отражающих либо сохранность адаптивной функции этой системы, либо разные степени ее угнетения. Как показали экспериментальные исследования, эти типы соответствуют различным фазам реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового аппарата на токсическое воздействие.

4. Изменения белкового состава сыворотки крови наблюдались у половины обследованных и заключались в относительной гипоальбуминемии и гипергаммаглобулинемии, а также в увеличении относительного содержания фракции β -липопротеидов. У трети обследованных обнаруживалась нерезкая гиперпротеинемия. Суммарное содержание глюकोпротеидов в сыворотке крови отклонялось преимущественно в сторону его понижения.

5. Гематологические сдвиги у обследованных в клинике лиц характеризовались тенденцией к лейкопении за счет нейтрофилов при относительном лимфоцитозе и к замедлению РОЭ. Патологический у большинства обследованных характер лейкоцитарных реакций на пирожковую и фармакологический раздражители отражал нарушение нейро-эндокринной регуляции системы крови. В эксперименте на животных установлен фазный характер гематологических сдвигов: в начале опыта — лейкоцитоз, преимущественно за счет лимфоцитов, в конце — нормализация лейкоцитарного состава крови.

6. Изменения функционального состояния системы соединительной ткани у обследованных лиц заключались в снижении сорбционно-поглощательной функции ее, а также в повышении сосудисто-тканевой проницаемости.

7. Применение в клинике и эксперименте метода функциональных нагрузок (пробы Лабхарта и Торна, исследование лейкоцитарных реакций на пищевой и фармакологический раздражители, холодовая проба) позволило в ряде случаев выявить недостаточность компенсаторно-приспособительных возможностей организма, возникавшую вследствие воздействия на него вредных химических веществ и не обнаруживавшуюся при исследованиях в статике.

8. Установлена определенная взаимосвязь между изменениями некоторых показателей общей реактивности и стадией и фазой нейротоксического процесса. Этим подтверждается известное положение о ведущей роли нервной системы в механизме изменений общей реактивности организма.

9. В основе изменений реактивности при воздействии на организм токсических веществ лежат как защитные, адаптационные реакции, так и явления «полома», обусловленного повреждающим воздействием яда на живой субстрат. Особенности взаимодействия этих двух факторов определяют фазный характер изменений реактивности.

10. Изменения общей реактивности однотипны при воздействии различных ядов и должны поэтому рассматриваться как проявления неспецифической приспособительной реакции организма. Некоторые различия в сдвигах реактивности у лиц отдельных профессиональных групп могут быть связаны с особенностями токсического действия изучавшихся веществ.

11. Результаты настоящей работы создают предпосылки для разработки методов диагностики и рациональной терапии профессиональных интоксикаций на основе применения средств, оказывающих нормализующее влияние на общую реактивность организма.

СПИСОК
ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ, ОТРАЖАЮЩИХ
СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Некоторые показатели гуморальной регуляции у лиц, подвергающихся длительному воздействию свинца (предварительное сообщение).
Гигиена труда. Межведомственный сборник. Киев, 1964, 179—185.

2. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лиц «свинцовых» профессий.
Вопросы гигиены труда (Материалы первого украинского республиканского совещания молодых гигиенистов труда). Киев, 1965, 71—73.

3. Состояние некоторых показателей общей реактивности при свинцовых интоксикациях.
Врачебное дело, 1965, 3, 93—96.

4. Состояние общей реактивности организма у лиц, подвергающихся воздействию токсических веществ (свинца, ртути, хлорпроизводных метана).
Институт гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. Конференция молодых научных работников. Тезисы докладов. М., 1965, 91—93.

5. К вопросу о неспецифическом действии ртути на организм работающих.
Гигиена труда. Межведомственный сборник. Киев, 1966, 180—183.

6. Общая реактивность организма у лиц, подвергающихся воздействию хлорпроизводных метана (с соавт.).
Гигиена труда. Межведомственный сборник. Киев, 1966, 203—206.

7. Влияние токсических веществ на функциональное состояние коры надпочечников.
Врачебное дело, 1966, 6, 100—103.

8. К вопросу о функциональном состоянии системы соединительной ткани у работающих с некоторыми токсическими веществами.

Вопросы гигиены труда и профпатологии в химической и машиностроительной промышленности. Тезисы докладов научной сессии Харьковского научно-исследовательского института гигиены труда и профзаболеваний, Харьков, 1966, 52—53.

9. К вопросу о влиянии токсических веществ на белковую формулу сыворотки крови (с соавт.).

Здравоохранение Белоруссии, 1967, 6, 52—

10. Влияние хлористого метилена на функциональное состояние коры надпочечников белых крыс.

Гигиена и токсикология. Материалы городской научной конференции молодых ученых-гигиенистов Киева, Киев, 1967, 244—246.

Основные положения диссертации доложены на:

1. 1-м Украинском республиканском совещании молодых гигиенистов труда (Киев, сентябрь 1965 г.).

2. Конференции молодых научных работников (Институт гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР). (Москва, ноябрь 1965 г.).

3. Научно-практической конференции по вопросам гигиены труда, посвященной 50-летию Великой Октябрьской социалистической революции. (Киев, ноябрь 1967 г.).

БФ 08425. 23.IX. 1968 г.

Зак. № 05253—350.

Издательство и комбинат печати «Радянська Україна».

Київ. Брест-Литовський проспект, 94.

