

М. С. ГИЖЛЯРЯН

## К ТОКСИКОЛОГИИ ВЫСШИХ МЕРКАПТАНОВ

В проведенных ранее исследованиях по изучению токсичности додецил меркаптана и смеси меркаптанов  $C_7-C_{11}$  было установлено, что они обладают низкой токсичностью при ингаляционном воздействии и внутрижелудочном введении. Так, при действии паров указанных высших меркаптанов на крыс и мышей не удалось выявить признаков отравления ни во время двухчасовой экспозиции, ни после затравки в течение трехнедельного срока наблюдения. Внутрижелудочное введение ДДМ даже в дозе 7000 мг/кг не вызывало смертельных исходов у крыс.  $LD_{50}$  для мышей оказалось 4225 мг/кг (3069—5381); при введении смеси меркаптанов  $C_7-C_{11}$   $LD_{50}$  для крыс была 3300 (2842—3758) мг/кг, а для мышей—2025 (1579—2471) мг/кг.

При нанесении на кожу, указанные меркаптаны (в особенности  $C_7-C_{11}$ ) оказывали как выраженное местное, так и общетоксическое действие на подопытных крыс и мышей. Хотя при ингаляционном пути введения ДДМ и  $C_7-C_{11}$  не вызывали отравления у животных, тем не менее, при длительном влиянии на рабочих низких концентраций меркаптанов в условиях производства не исключалась возможность хронического их отравления.

Учитывая эту возможность, мы приступили к изучению токсичности высших меркаптанов в повторных опытах с концентрацией, на уровне насыщающей.

Опыты были поставлены на крысах обоего пола по 32 шт в каждой подопытной группе с 32 контрольными. Концентрации создавали расчетным способом заведомо выше насыщающих и составляли для ДДМ  $3,4 \pm 0,1$  мг/л, а для  $C_7-C_{11}$   $2,9 \pm 0,12$  мг/л. Затравки производились в камере, емкостью 750 л по четыре часа ежедневно.

Показателями токсического эффекта изучаемых веществ в наших опытах служили изменения — веса, потребления кислорода, способности центральной нервной системы животных к суммации подпороговых импульсов, активности каталазы крови, количества гиппуровой кислоты в моче и длительности течения сна у крыс, состояния функции надпочечников, процентного содержания гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, содержания сульфгидрильных групп в гемолизате, сыворотке и в органах, наконец работоспособности животных и весовых коэффициентов их органов.

Часть применяемых методов характеризовала общее состояние животных (вес, потребление кислорода, работоспособность и т. д.), другая же часть характеризовала функциональное состояние отдельных орга-

нов. Так, о состоянии центральной нервной системы судили по методу суммации импульсов, о состоянии антитоксической функции печени судили по количеству выделяемой через мочу гиппуровой кислоты и длительности гексеналового сна крыс, о функции надпочечников судили по изменению количества эозинофилов в крови после стрессорного воздействия и т. д.

По окончании срока повторных опытов (2 месяца) в определяемых показателях четко выраженных изменений, свидетельствующих о влиянии изучаемых веществ на организм экспериментальных животных не наблюдалось и потому продолжительность опытов была продлена еще на 3,5 месяца.

Определения вышеуказанных показателей у животных проводились через каждые 30—45 дней. Чтобы не травмировать всех животных при определении каждого показателя, так как в каждом отдельном случае берется кровь или дается нагрузка, что в свою очередь является неблагоприятным моментом, каждая группа животных разделялась на четыре подгруппы по 8 крыс в каждой подгруппе. У животных первых подгрупп определяли морфологический состав периферической крови и активность каталазы; у животных вторых подгрупп определяли количество гиппуровой кислоты, на самцах этих и четвертых подгрупп ставили гексеналовую пробу. У животных третьих подгрупп определяли количество сульфгидрильных групп в гемолизате и сыворотке крови; у животных четвертых подгрупп для определения функции надпочечников ставили пробу Торна, остальные показатели определялись у всех животных (потребление кислорода, суммация импульсов, вес, работоспособность и т. д.).

Из показателей интегрального характера, которые дают общее представление о состоянии животных в целом, являются вес и потребление животными кислорода. Оба показателя широко применяются в токсикологической практике. Определение веса и потребления кислорода производилось по утрам до затравки данного дня, перед кормлением животных. Полученные данные показали, что у подопытных животных наблюдается как отставание нарастания веса, так и некоторое снижение количества потребляемого кислорода. Последнее определялось прибором Миропольского, с целью сглаживания индивидуальных различий определение производилось у пяти крыс одновременно при экспозиции 10 мин. Затем был произведен перерасчет на 100 г веса за час. Групповой способ определения потребления кислорода позволяет: во-первых, ускорить процесс определения, во-вторых, получить данные со значительно меньшими вариациями, чем при индивидуальном трехминутном определении и, на наш взгляд, является более правильным, так как, в конечном итоге, высчитывается количество кислорода на 100 г веса за час; а известно, что чем больше экспозиция определения данного показателя, тем выше достоверность полученного результата.

В. В. Закусов еще в 1939 г. [1] выяснил, что суммация подпороговых импульсов является довольно чувствительным показателем, характеризующим состояние центральной нервной системы, ибо именно централь-

ная часть переноса импульса от чувствительного к двигательному нейрону и является наиболее лабильным участком в рефлекторной дуге. Применяя в наших опытах этот тест, мы получили данные, которые указывали на резко выраженное повышение возбудимости центральной нервной системы крыс, в частности, в опытах с ДДМ.

Известно, что одним из звеньев неспецифической защитной реакции организма на воздействие неблагоприятного фактора является надпочечник, стимулируемый гипофизом. В наших опытах функцию надпочечника определяли по интенсивности снижения количества эозинофилов после стрессорного воздействия [2]. В норме после стрессорного воздействия количество эозинофилов в крови снижается в среднем на 50%. При поражениях же надпочечников процент снижения эозинофилов бывает меньше 50. Для окраски эозинофилов пользовались краской Хинкельмана. В качестве стрессора применяли АКТГ марки «Рихтер», животные получали от 2 до 4 единиц в зависимости от индивидуальной чувствительности. Стрессор вводился под кожу в область брюшины, повторное взятие крови производилось через 3 часа после введения стрессора. Эозинофилы считали в камере Фукса-Фозенталя через 40 мин. после взятия крови. Проба ставилась по утрам всегда на сытых животных. Полученные при этом данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о снижении функции надпочечников под влиянием паров высших меркаптанов в хроническом опыте.

Таблица 1

Снижение количества эозинофилов у крыс, после стрессорного воздействия в опытах с высшими меркаптанами %

Сроки затравки	Додепил	$C_{II}-C_{II}$	Контроль
Средние исходные	46,5	50,5	50,5
Через 1,5 месяца	37,4	34,2	48,6
Через 3 месяца	40,0	31,0	47,5
Через 5,5 месяца	21,0	21,3	40,0

Для определения антитоксической функции печени мы определяли количество гиппуровой кислоты после предварительной загрузки бензопиокилем натрием (3) и применяли пробу с определением длительности гексеналового сна у крыс. Гексенал вводили крысам в виде 0,6% водного раствора из расчета 600 мг/кг в брюшинную полость. Регистрировали время наступления бокового положения и время выхода из этого положения.

Результаты опытов приведены на рис. 1 и 2, откуда видно, что анти-токсическая функция печени снизилась, о чем свидетельствует как снижение количества выделяемой через мочу гиппуровой кислоты, так и удлинение длительности гексеналового сна у крыс. Для выяснения возможности влияния высших меркаптанов на кровь животных исследовали морфологический состав периферической крови по общепринятой мето-

дике (процентное содержание гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов) и определяли активность каталазы по методу Баха.

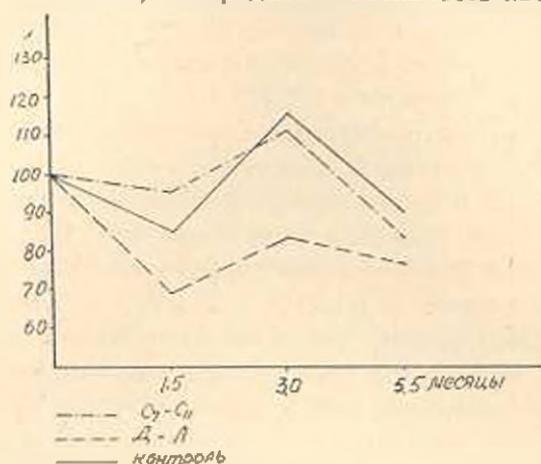


Рис. 1. Количество тиobarбитуровой кислоты у крыс в процентах к исходному уровню.

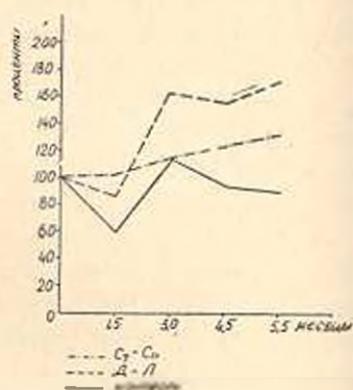


Рис. 2. Длительность гексаметилевого сна крыс в процентах к исходному уровню.

Результаты определения активности каталазы (рис. 3), показывают что у обеих подопытных групп животных наблюдалось снижение активности каталазы, что сильнее выражено в опытах с С<sub>1</sub>—С<sub>11</sub>. Со стороны остальных показателей, кроме некоторого лейкоцитоза, других изменений не наблюдалось.

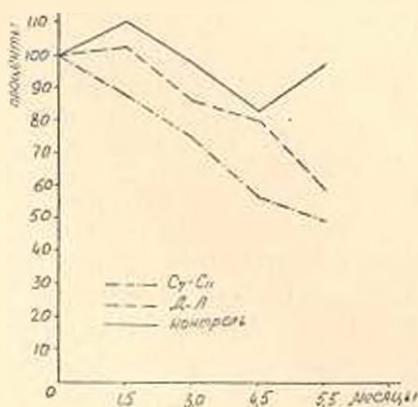


Рис. 3. Активность каталазы у крыс в процентах к исходному уровню.

Меркаптаны содержат в своей молекуле SH группу, через которую они входят в реакцию с другими веществами. В организме животных активность многих ферментов обусловлена содержанием в их белковой части активных сульфгидрильных (SH) групп, посредством которых осуществляется какой-либо ферментативный процесс.

В наших опытах было интересно выяснить, изменяется ли количество свободных SH групп крови (гемолизата и сыворотки) и некоторых органов при отравлении меркаптанами. Динамическое наблюдение за

количеством SH групп в гемолизате и сыворотке крови крыс, осуществленное методом аргентометрического титрования [4], не дало каких-нибудь отклонений, кроме незначительного их снижения в сыворотке крови крыс, затравленных ДДМ. Определение SH групп в гомогенатах некоторых органов (печени, селезенке, мозгу, почке) в конце затравки, указало на некоторое повышение SH групп в органах обеих подопытных

группы по сравнению с контрольными животными. Хотя разности средних величины оказались статистически недостоверны, тем не менее, отрицать закономерность этого явления вряд ли возможно, так как, во-первых, они повышены в обеих подопытных группах, а во-вторых, во всех определяемых органах.

Нам кажется, что повышение SH группы в тканевых гомогенатах, скорее всего, можно объяснить присутствием самих меркаптанов в этих органах, чем связать это с каким-либо нарушением в белковом обмене.

Работоспособность подопытных животных, определяемая по методу «принудительного» плавания, также была снижена у подопытной группы по сравнению с контрольной (рис. 4).

При вскрытии подопытных животных макроскопически выявлено некоторое потемнение цвета и увеличение размеров печени и селезенки, у части животных печень с выраженным мускатным рисунком. Остальные органы были в пределах нормы. Выведение весовых коэффициентов и сопоставление с таковыми контрольной группы животных не дало никаких закономерных отклонений.

При микроскопическом исследовании внутренних органов у подопытных животных обнаружено: нарушение кровообращения (преимущественно полнокровие) во всех органах с кровоизлиянием в легких и в мозговом веществе надпочечников; катарально десквамативный бронхит в легких; мутное набухание эпителиальных клеток канальцев в почках; пролиферация межтучной ткани в миокарде; резко выраженная белково-липидная дистрофия в печени; обеднение корковой части липидами в надпочечниках; периваскулярный и перинейролярный отек в мозгу.

При статистической обработке данных, кроме снижения активности каталазы в опытах с  $C_7$ — $C_{11}$  и работоспособности, остальные изменения в определяемых показателях были статистически недостоверны. Это обстоятельство, конечно не может отрицать закономерность наблюдаемых нарушений, ибо все они указывали на ухудшение состояния здоровья подопытных животных и повторялись несколько раз при определении данного показателя.

Таким образом, хронические опыты с высшими меркаптанами убедили нас в том, что они действительно обладают малой токсичностью и практически меньшей опасностью при их применении на производстве. С другой стороны, весь приведенный материал указывает на возможность хронического отравления рабочих при поступлении в их организм малых количеств высших меркаптанов и подчеркивает необходимость предотвращения их паров в воздухе производственных помещений.

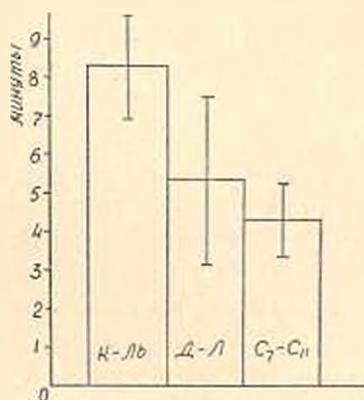


Рис. 4. Длительность плавания крыс в минутах.

## В ы в о д ы

1. Исследовалось действие на крыс насыщающих концентраций вышних меркаптанов в хроническом опыте. На протяжении 5,5 месячной затравки у подопытных животных наблюдалось:

- а) отставание нарастания веса, некоторое снижение потребления кислорода и работоспособности;
- б) снижение активности каталазы крови;
- в) снижение функции надпочечников;
- г) резко выраженный лейкоцитоз;
- д) снижение антитоксической функции печени.

Институт гигиены труда и профзаболеваний  
Минздрава АрмССР

Поступило 7.X 1964 г.

### Մ. Ս. ԳՅՈՋԱՐՅԱՆ

#### ՔԱՐՉԻ ՄԵՐԿԱՊՏԱՆՆԵՐԻ ԹՈՒՆԱՐԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

#### Ա մ փ ո Վ ի ո լ մ

Միանվագ փորձերի պայմաններում բարձր մերկապտաններ՝ զոդեցիլի և  $C_{11}$  խառնուրդի հազեցնող գոյորջինների ներշնչումը կենդանիների մոտ չի ստացացնում թունավորման երևույթներ:

Բանվորի օրգանիզմի վրա հիշյալ նյութերի վնասակար ազդեցության հնարավորությունը պարզելու նպատակով կատարված են հետազոտություններ սպիտակ առնետների վրա տեական (5,5 ամիս) փորձի պայմաններում, բոսորում մերկապտանների գոյորջինների խտությունը այդ փորձերում եղել է հազեցնող գոյորջինների մակարդակին: Կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ զոդեցիլի և  $C_{11}$  խառնուրդի գոյորջինները վնասակար ազդեցություն են թողնում ինչպես կենդանու ամբողջ օրգանիզմի (աճի դանդաղում, թթվածնի ծախսի որոշ իջեցում, աշխատունակության անկում), այնպես էլ առանձին օրգանների վրա (լյարդի ու մակերիկամի ֆունկցիայի անկում և այլն):

Վերահիշյալից բխում է, որ շնայած հետազոտված նյութերի ցածր թունոտությանը, նրանց ազդեցության վտանգն այնուամենայնիվ պահել է, ուստի և անհրաժեշտ է նորմավորել նրանց գոյորջինների խտությունը արտադրական շենքերի ողում:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Закусое В. В. Фармакология и токсикология, т. 2, в. 5, стр. 31, 1939.
2. Кябак М. Я. Практикум по эндокринологии, М., 1945.
3. Сяпина М. Я. Гигиена и санитария, 1, стр. 45—47, 1963.
4. Савиц Н. В., Яковлев В. А. Вопросы медицинской химии, т. 3, в. 2, стр. 121—128, 1957.