

нарушенном экологических условий. Обычно быстрое созревание производителей приводит к ухудшению качества потомства и чаще всего к варлякообразованию.

Выявленные закономерности гаметогенеза у осетровых, выращиваемых в условиях Араратской долины, со всей убедительностью показали возможность создания в данном регионе маточного стада осетровых рыб в целях дальнейшего перехода на полносистемное осетроводство. При этом в указанных условиях можно обеспечить не только широкий спектр генофонда осетровых, но и приступить, наконец, к селекционным работам в контролируемой среде.

Исследования в этом направлении нуждаются в дальнейшем изучении особенностей сперматогенеза и оогенеза у более старших возрастных категорий, а также на других видах осетровых и особенно на гибридах. Нет оснований опасаться отрицательного влияния избыточного корма на генеративный обмен, поскольку за период гаметогенеза, особенно за длительный срок протоплазматического роста ооцитов, соотношение жировой и генеративной части гонад резко меняется в пользу последней [5].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бердичевский Л. С., Малютин В. С., Смоляков И. И., Соколов Э. И., Акимов Н. В., Кожарев А. В. Биологические основы осетроводства. 259—269, М., 1975.
2. Машлян Р. А., Аюлян А. М. и др. Тез. докл. ВНИИРХ. Методы интенсификации зарудового рыбоводства. 209—211 М., 1984.
3. Машлян Р. А. Товарное выращивание осетровых рыб в АрмССР (методические рекомендации). 2—23. Ереван, 1986.
4. Машлян Р. А., Легоза М. И. и др. Тез. докл. ЦНИОРХ, 209—211, Астрахань, 1986.
5. Персов Г. М. Тр. ЦНИОРХ, 3, М., 1971.
6. Трусов В. З. Тр. ЦНИОРХ, 4, М., 1972.

Поступило 25.V 1987 г.

Биол. ж. Армении. т. 40, № 10, 833—836, 1987

УДК 615.9

### ТОКСИЧНОСТЬ $\alpha$ -ХЛОРОПРЕНА (1-ХЛОРБУТАДИЕНА—1,3) В ОСТРЫХ И ПОДОСТРЫХ ОПЫТАХ

А. А. АРШАКЯН, М. С. ГИЖЛЯРЯН, Ф. Р. ПЕТРОСЯН, С. А. ХЕЧУМОВ  
НПО «Наирит», Ереван

**Аннотация** — Установлено, что  $\alpha$ -хлоропрен является сравнительно малотоксичным соединением. Как и остальные хлорзамещенные бутадены, он обладает ингибиторным действием с преимущественным поражением центральной нервной системы, печени и почек. Вещество слабо кумулирует в организме.

**Անոտացիա** — Գործիչ է, որ  $\alpha$ -քլորոպրենը հանդիսանում է համեմատաբար քիչ թունո միացություն: Ինչպես մնացած բոլոր քլորամեթիլենային բուտադիենները, այն ունի լուծարող ազդեցություն, առավելագույն ախտահարելով կենտրոնական նյարդային համակարգը, լյուարը, երկրամկները:  $\alpha$ -քլորոպրենը ունի քիչ կու- մուլացիոն հատկություն:

**Abstract** — L-chloroprene is a less toxic compound in relation to  $\beta$ -chloroprene. It has been established that L-chloroprene possesses polytropic effect, affecting central nervous system, liver and kidney. L-chloroprene slightly accumulates in rats organism.

*Ключевые слова.* хлорзамещенные бутадиены, острая и подострая токсичность.

Хлоропрен— $\beta$ -изомер 2-хлорбутадиена-1,3 ( $\beta$ -ХП) является основным мономером в производстве хлоропренового синтетического каучука. В отличие от него  $\alpha$ -изомер этого соединения— $\alpha$ -хлоропрен ( $\alpha$ -ХП) представляет собой побочный продукт указанного производства с ежегодным выходом около 3185 тонн, который утилизируется путем сжигания.

$\alpha$ -ХП—бесцветная жидкость со специфическим запахом, молекулярная масса 88,5, удельная масса 0,9506, температура кипения 68°C, упругость паров 137 мм рт. ст., растворимость в воде 0,05 г/л. В условиях производства рабочие контактируют с этим веществом как через дыхательную систему, так и через кожные покровы. Между тем в доступной литературе мы не встречали сообщений о токсических свойствах  $\alpha$ -ХП. Токсичность  $\beta$ -ХП подробно освещена в литературе, согласно данным которой это высокотоксичное соединение наркотического типа действия, обладающее эмбриотоксическим, гонадотоксическим, тератогенным и мутагенным эффектами.

В настоящем сообщении приводятся результаты изучения токсических свойств  $\alpha$ -ХП при однократном и повторном действии на организм животных.

*Материал и методика.* Работа проведена на 216 белых крысах, 102 белых мышках и 8 кроликах. Токсичность  $\alpha$ -ХП в острых опытах изучали при ингаляции, введении в желудок и нанесении на неповрежденную кожу. Ингаляционные опыты проводили на мышках в 20-литровых бутылках, а на крысах—750-литровых камерах при экспозиции соответственно 2 и 4 часа.  $\alpha$ -ХП вводили в желудок с 0,2 подсолнечного масла. Для определения среднесмертельного времени  $\alpha$ -ХП 2/3 хвоста крыс и мышей опускали в сосуд с веществом, термостатированный при 28—29°. При изучении местного действия 0,1 мл  $\alpha$ -ХП наносили на выстриженную кожу спины кролика и крысы (площадью 10—12 см<sup>2</sup>). На слизистую оболочку глаз наносили каплю вещества и следили за местной и общей реакцией кролика. Расчет среднесмертельных эффектов  $\alpha$ -ХП проводили по методу Прозоровского [3]. Пороги однократного действия  $\alpha$ -ХП определяли на белых крысах по суммационно-пороговому показателю, потреблению кислорода, работоспособности и гонадотоксическому эффекту. Определение корыча раздражающего действия и ощущения запаха проводили на людях-добровольцах.

Кумулятивные свойства  $\alpha$ -ХП изучали при 30-кратном введении его масляных растворов на уростах 1/5, 1/10, 1/20, и 1/50 ДЛ<sub>50</sub> [2].

Цифровые данные обрабатывали статистически и оценивали по критерию Т Стьюдента-Фишера [1].

По завершении острых и повторных опытов внутренние органы животных подвергали патоморфологическому исследованию.

*Результаты и обсуждение.* Клиническая картина острого отравления  $\alpha$ -ХП независимо от пути поступления вещества в организм была однотипна и характеризовалась возбуждением в начале и апатией в конце экспозиции. Непосредственно после начала затравки наблюдалось беспокойство, учащенное дыхание, через 30—45 мин слезотечение и слюноотечение. К середине экспозиции животные попадали в дремотное состояние с замедленным дыханием и расстройством координации

движения. При ингаляционной заправке, а также нанесении  $\alpha$ -ХП на кожу крыс и мышей смертельных случаев не наблюдалось. После перорального введения его животные погибали в первые 3 дня. Прирост массы подопытных крыс и мышей при ингаляции и нанесении на кожу не отличался от контроля. Показатели острой токсичности  $\alpha$ -ХП приведены в таблице.

Токсикометрические показатели  $\alpha$ -ХП в острых опытах

Параметры токсичности	$\alpha$ -ХП
ДЛ <sub>50</sub> , мг/кг, мыши	1080
крысы	3100
СЛ <sub>50</sub>	нет гибели
ТЛ <sub>50</sub>	нет гибели
Порог острого действия, мг/м <sup>3</sup> (интегральный)	670
Порог острого гонзодотоксического действия, мг/м <sup>3</sup>	670
Порог по запаху, мг/м <sup>3</sup>	7.9

При нанесении  $\alpha$ -ХП на неповрежденную кожу кроликов и крыс спустя 24 ч отмечали незначительное утолщение кожной складки и слабую гиперемию. Через 48 ч утолщение кожной складки было более выраженным, а цвет кожи приобретал слабо-розовый оттенок. В дальнейшем наблюдалось обратное развитие процесса и на 5-е сутки указанные изменения нормализовались. При нанесении  $\alpha$ -ХП в конъюнктивальный мешок глаза кролика за исключением слезоточения и слабого покраснения в первые два дня других изменений не отмечалось.

При гистологическом исследовании органов животных, подвергнутых острому воздействию  $\alpha$ -ХП в среднесмертельной дозе, установлены достаточно выраженные структурные изменения. В головном мозге выявлены различной интенсивности хроматолитиз нейронов, перикапиллярный и перичеселлюлярный отек, кариоцитолитиз клеток Пуркинье мозжечка. Указанные структурные изменения в головном мозге, а также достоверные изменения суммационно-порогового показателя позволяют говорить о нейротропности  $\alpha$ -ХП. В сердечной мышце обнаружены мутное набухание, глыбчатый распад отдельных миоцитов, снижение в них РНК и гликогена; в легких—утолщение межальвеолярных перегородок и стенок кровеносных сосудов; в печени—серозное пропитывание стенок сосудов, зернистая и жировая дистрофия, редко—некроз отдельных гепатоцитов, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация; в почках—одновременно дистрофические и некробиотические изменения канальцевого эпителия и клеток клубочков.

В опытах по изучению кумулятивных свойств  $\alpha$ -ХП при тридцатикратном введении доза 1/5 ДЛ<sub>50</sub> приводила к гибели 9, а доза 1/10—одного из 10 подопытных крыс. Дозы 1/20 и 1/50 ДЛ<sub>50</sub> не приводили к гибели животных. У крыс, подвергнутых действию  $\alpha$ -ХП в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub>, наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности гексеналового сна и уменьшению количества потребляемого кислорода. По-

лученные данные позволяют заключить, что  $\alpha$ -XII обладает слабым кумулятивным свойством.

При многократном введении  $\alpha$ -XII в дозах 1/10 и 1/20 ДЛ<sub>50</sub> в органах крыс выявлены гистоструктурные изменения, менее выраженные при последней дозе. Для большинства органов характерными были изменения сосудистых оболочек—плазматическое пропитывание, гомогенизация, склероз. В головном мозге наблюдались также хроматозис и перикеллюлярный отек нейронов; в печени—белковая и жировая дистрофия гепатоцитов; в почках—вакуольная дистрофия эпителиоцитов; в слизистой желудка—гибель и слущивание покровного эпителия, дистрофия железистых клеток фундальных желез, сдвиги в содержании мукрополисахаридов, указывающие на угнетение ферментативной функции желудка; в семенниках—дистрофия и некробиоз зародышевого эпителия, отек межканальцевых перегородок.

Анализ результатов исследований позволяет отнести  $\alpha$ -XII к ряду малотоксичных соединений. Судя по морфологическим данным,  $\alpha$ -XII обладает политропным действием. Низкий порог гонадотоксического действия, данные литературы об отдаленном эффекте  $\beta$ -XII [4, 5] указывают на возможность подобного действия  $\alpha$ -XII при отравлении низкими концентрациями в условиях длительного воздействия. Это тем более обоснованно, если учесть, что  $\alpha$ -XII содержит две ненасыщенные связи. А соединения с ненасыщенной связью при метаболизме образуют эпоксиды, обладающие, по многочисленным литературным данным, мутагенной активностью [6, 7].

Сравнительный анализ показателей токсичности  $\alpha$ - и  $\beta$ -хлоропропов указывает на существенное различие в биологической активности этих соединений, что лишней раз подчеркивает роль структурных особенностей в токсичности химических соединений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
2. Каган Ю. С., Станкевич В. В. В кн.: Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. 48—50, Уфа, 1964.
3. Прозоровский В. Б. Фармакол. и токсикол., 1, 115—120, 1962.
4. Сальникова Л. С., Автореф. канд. дисс., М., 1970.
5. Самоцкий И. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М., 1979.
6. Girelm G., Bouse G., Radean J. et al. Biochem. Pharmacology, 24, 2013—2017, 1975.
7. Hamminki K., Fack K., Vainio H. Archly Toxicol., 46, 277—285, 1980.

Получено 3.1 1986 г.