



Биол. журн. Армении, 3 (62), 2010

ТОКСИЧНОСТЬ ДИМЕТИЛВИНИЛЭТИНИЛКАРБИНОЛА ПРИ ОДНОКРАТНОМ И МНОГОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Փ.Ր. ПЕТРОСЯН, Э.С. ВОСКАНЯН, В.С. ВОСКАНЯН, А.М. АГАБЕКЯН

ЗАО “Завод-Наирит”, Армянский гос.экономический университет

В однократных и многократных экспериментах на белых крысах и мышках карбинол обладает умеренно выраженной токсичностью кожно-зобным и слабо выраженным раздражающим действием на кожу. При его многократном воздействии выявлены слабо выраженные кумулятивные свойства.

*Диметилвинилэтинилкарбинол – однократное и многократное
воздействие – порог*

Կենդանիների վրա տարբեր ուղիներով միանվագ և բազմանվագ ներմուծելու պայմաններում կարբինոլը օժտված է չափավոր թունավորությամբ և վտանգավորությամբ, այդ թվում մաշկառեգործիկ և պոտենցիալ գոնադոտոքսիկ հատկություններով: Կարբինոլի տեղական գրգռիչ և կումուլյատիվ հատկությունները թույլ են արտահայտված:

Դիմեթիլվինիլէթինիլկարբինոլի միանվագ և բազմանվագ ազդեցությունը ռոդենտներին

Carbinol has moderate toxicity and danger in case of momentary input into animals in different ways, as well as shows body-rezorb and potential gonadotoxic abilities.

Locally irritable and cumulative abilities in carbinol are poorly manifested.

Dimetilviniletinilcarbinol – single and repeated experiments – threshold

Диметилвинилэтинилкарбинол (2-метилгексин-3-ен-5-ол-2; карбинол; $C_7H_{14}O$) является ненасыщенным винилацетиленовым одноатомным спиртом. Применяется в органическом синтезе для получения лекарственных препаратов, в частности препарата промедола. Широко известны клеи на основе карбинола, которые применяются в производстве оптико-механических и аналитических приборов.

Карбинол получается из моновинилацетилена и ацетона. В настоящее время в ЗАО “Завод-Наирит” функционирует опытно-промышленное производство карбинола.

Карбинол – бесцветная жидкость с характерным резким запахом, молекулярная масса 110,16, удельная масса 0,892 (20°), температура кипения $145^{\circ}C$, упругость паров 3,24 мм рт.ст., летучесть 19540 мг/м³, растворимость в воде 0,072 г/л, коэффициент преломления 1,4786, коэффициент распределения масло/вода 8928. Благодаря содержанию двойной и тройной связи, карбинол химически очень активное вещество, вступает в многочисленные реакции [4].

В литературе имеются данные о токсических свойствах карбинола [1, 2], однако эти эксперименты проведены с техническим карбинолом, содержащим 80% продукта, а также толуол, стабилизатор неозон Д, ацетон и др.

Целью нашей работы являлось изучение токсических свойств чистого карбинола при однократном и многократном воздействии его для сравнения с аналогичными данными технического карбинола и уточнения существующей ПДК этого соединения, установленной на уровне 0,05 мг/м³.

Материал и методика. Работа проведена на 206 белых крысах, 96 белых мышах и 5 кроликах. Токсичность карбинола в острых опытах изучали при ингаляции, введении в желудок и нанесении на неповрежденную кожу. Ингаляционные опыты проводили на мышах в 20-литровых тарах и на крысах – в 750-литровых затравочных камерах при экспозиции, 2 и 4 ч соответственно. Карбинол вводили в желудок с 0,2 мл подсолнечного масла. Для изучения кожно-резорбтивного действия 2/3 хвоста животных опускали в сосуд с исследуемым веществом, термостатированным при 28-29⁰С. При изучении местного раздражающего действия 0,1 мл карбинола наносили на выстриженную кожу спины кролика площадью 10-12 см². На слизистую оболочку глаз кролика наносили каплю вещества и следили за местной и общей реакцией животного. Расчет среднесмертельных эффектов карбинола проводили по методу Прозоровского [5]. Пороги однократного действия карбинола определяли на крысах по суммационно-пороговому показателю (СПП), потреблению кислорода, работоспособности, гексеналовому сну, активности микросомальных ферментов печени и гонадотоксическому эффекту. Определение порогов раздражающего действия и ощущения запаха проводили на людях-добровольцах.

Кумулятивные свойства карбинола изучали на крысах при 30-кратном введении в желудок его масляных растворов на уровнях 1/5, 1/10, 1/20 и 1/50 ЛД₅₀ [5]. Цифровые данные обрабатывали статистически и оценивали по критерию Стьюдента-Фишера [3]. По завершению острых опытов при повторной интоксикации внутренние органы животных подвергали патоморфологическому исследованию.

Результаты и обсуждение. При однократном введении в желудок крыс среднесмертельная доза (ЛД₅₀) карбинола составила 1250 мг/кг, а у мышей – 460 мг/кг. По этому показателю карбинол относится к III классу химических соединений (умеренно токсичные и умеренно опасные) [5]. Среднесмертельная концентрация (ЛК₅₀) карбинола в ингаляционных опытах для мышей рассчитана на уровне 6142 мг/м³. В аналогичных опытах насыщающая концентрация карбинола (19540 мг/м³) не вызывала гибель крыс. Среднесмертельное время (ЛТ₅₀) карбинола установлено для крыс на уровне 312 мин, что указывает на его умеренно выраженное кожно-резорбтивное свойство.

Карбинол обладает слабовыраженным местным раздражающим свойством. Так, внесение капли вещества в конъюнктивальный мешок глаза кролика вызывало беспокойство животного, слезотечение и проходящую гиперемию конъюнктивы. При нанесении карбинола на кожу спины кроликов, а также кожу хвоста крыс отмечена гиперемия кожи, проходящая через 4-5 дней.

Симптомы острого отравления независимо от пути введения карбинола идентичны. В начале экспозиции наблюдается шатающаяся походка с нарушением координации движения. Через час отмечались глубокое и замедленное дыхание, парез задних конечностей. Через 2-3 ч животные принимали боковое положение. Гибель животных наступала через 2-7 дней после введения карбинола.

При патоморфологическом исследовании органов животных, подвергнутых острой интоксикации карбинолом, выявлялись умеренно выраженные структурные нарушения. При этом в головном мозге наблюдались полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки и слабовыраженные дистрофические изменения нейроцитов коры. В печени, на фоне выраженных гемодинамических нарушений, обнаруживались белковая дистрофия, некробиоз и кариорексис многих гепатоцитов. В почках – слабовыраженная белковая дистрофия нефроцитов.

Пороговая концентрация однократного интегрального действия ($\text{Lim}_{\text{ac.sp.}}$) карбинола у крыс определялась на уровне 503 мг/м^3 – по снижению уровня потребления кислорода. Порог однократного гонадотоксического действия ($\text{Lim}_{\text{ac.sp.}}$) его у крыс-самцов оказался на уровне 250 мг/м^3 (по уменьшению концентрации сперматозоидов), что почти в 2 раза ниже порога острого интегрального действия. Это в целом указывает на возможность повреждения мужской репродуктивной функции при длительном контакте с этим токсикантом.

Пороги запаха и раздражающего действия карбинола у людей-добровольцев оказались на уровне, соответственно 286 и 640 мг/м^3 .

Исследование кумулятивных свойств карбинола при повторном 30-кратном внутрижелудочном введении крысам 1/5, 1/10, 1/20 и 1/50 ЛД_{50} , выявило слабовыраженную функциональную кумуляцию, которая характеризуется достоверным сокращением продолжительности гексеналового сна животных при дозе 1/5 ЛД_{50} , а также значимым повышением массовых коэффициентов печени, селезенки и тимуса в дозе 1/10 ЛД_{50} .

При патоморфологическом исследовании внутренних органов животных, подвергнутых повторной интоксикации карбинолом в дозах 1/5 и 1/10 ЛД_{50} наблюдались: в головном мозге – полнокровие; в миокарде – зернистая дистрофия кардиомиоцитов; в легких – утолщение межальвеолярных перегородок и пролиферация подэпителиальных лимфофолликулов, косвенно указывающих на частичное выведение яда через дыхательную систему; в печени – застойное полнокровие, лимфоидная инфильтрация вокруг сосудов и желчных ходов, реже – зернистая дистрофия гепатоцитов; в почках – полнокровие, отек и сморщивание сосудистых клубочков.

Сравнительный анализ результатов наших исследований и данных литературы [1, 2] показал, что технический, неочищенный карбинол обладает более выраженным токсическим эффектом, в том числе местным раздражающим действием, чем чистый 99%-ный (табл. 1). По ЛД_{50} у крыс и ЛК_{50} у мышей технический карбинол соответственно в 2 и 200 раз токсичнее чистого продукта, что мало вероятно, тем более в наших исследованиях при ингаляционном отравлении насыщающей концентрацией карбинола (19510 мг/м^3) гибель крыс не отмечена. С другой стороны, в составе технического карбинола содержатся в большом количестве толуол и ацетон, которые обладают слабовыраженными токсическими свойствами: толуол вызывает гибель мышей при концентрации $30\text{--}35000 \text{ мг/м}^3$, а ацетон – при 150000 мг/м^3 [1, 2]. Раздражающее свойство технического карбинола можно объяснить только наличием в его составе толуола.

Таблица 1. Токсикометрические показатели чистого и технического карбинола

Показатели	Технический карбинол [1, 2]	Чистый карбинол
ЛД_{50} , крысы, мг/кг	600	1250
ЛД_{50} , мыши, мг/кг	590	460
ЛК_{50} , мыши, мг/м ³	30	6192
ЛТ_{50} , крысы, мин	-	312
$\text{Lim}_{\text{ac.int.}}$, мг/м ³	-	503
$\text{Lim}_{\text{ac.sp.}}$, мг/м ³	-	250
Порог раздражающего действия, мг/м ³	-	640
Порог запаха, мг/м ³	-	286
Кумулятивное свойство	среднее	слабое

Таким образом, в острых опытах на животных при различных путях поступления в организм чистый карбинол обладает умеренной токсичностью. Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки, а также кумулятивные свойства этого вещества при многократном воздействии слабо выражены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вредные вещества в промышленности. Под ред. *Н.В.Лазарева, Э.Н.Левиной*. Том 1, М., с. 98-102, 381-382, 529-533, 1976.
2. *Измеров Н.Ф.* и др. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. Справочник. М., 1977.
3. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М., Высшая школа, 1980.
4. Назаров И.Н. Избранные труды. М., 1961.
5. Общая токсикология. Под ред. *Б.А.Курляндского, В.А.Филова*. М., 2002.

Поступила 10.09.2009.