

С. Г. ГЕВОРКЯН

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО
ГЕРБИЦИДА—3-НИТРО-4-ОКСИБЕНЗИЛХЛОРИДА (ХМН)

Значительный подъем сельского хозяйства за последние годы в нашей стране и все увеличивающаяся из года в год программа производства сельскохозяйственных продуктов неразрывно связана с применением в широких масштабах химических средств органического синтеза для борьбы с вредителями, болезнями и сорной растительностью.

С целью изыскания новых более эффективных гербицидов для уничтожения сорняков на посевах люцерны в лаборатории ядохимикатов Института органической химии АН АрмССР был синтезирован новый гербицид—3-нитро-4-оксибензилхлорид (ХМН). Полевые испытания показали, что при опрыскивании посевов люцерны 30%-ной водной эмульсией технического препарата ХМН в дозе 30 кг/га полностью уничтожается повилика и тем самым значительно повышается урожайность люцерны.

Для токсикологических исследований мы получили три образца препарата. Расчеты доз производили на действующее начало. Химически чистый ХМН—желтое кристаллическое вещество с характерным фенольным запахом, температура плавления 70—72°, практически не растворяется в воде, растворяется в органических растворителях.

90%-ный технический препарат—это легкоплавкий твердый продукт желто-коричневого цвета, содержит примеси ортонитрофенола.

30%-ный технический препарат ХМН, который предлагается для внедрения в сельское хозяйство, представляет собой маслянистую жидкость темно-бурого или черного цвета, с запахом нефтепродуктов. Этот образец препарата содержит 30% 3-нитро-4-оксибензилхлорида (ХМН), 60% зеленого масла и 10% эмульгатора ОП-10.

Цель настоящей работы сводится к тому, чтобы дать конкретный ответ, можно ли препарат ХМН внедрить в практику сельского хозяйства в качестве гербицида без ущерба здоровью работающих. В доступной нам отечественной и зарубежной литературе данных о токсичности ХМН-а мы не нашли.

Для установления доз, характеризующих верхний параметр токсичности различных образцов ХМН-а, препарат вводили в желудок лабораторных животных. Каждая доза испытывалась на 7 белых крысах и 7 белых мышах обоих полов. Показателем токсичности служили летальность животных, их общее состояние и картина острого отравления.

В табл. 1 приведены величины доз, характеризующие верхний параметр токсичности различных образцов ХМН-а. Как видим, белые мыши более чувствительны ко всем образцам ХМН-а, чем крысы. Сопоставление величин среднесмертельных доз с доверительными границами показывает, что для белых крыс химически чистый и 90%-ный технический препарат ХМН-а обладают почти одинаковой токсичностью. Это значит, что другие примеси существенно не влияют на токсичность данного образца технического препарата.

Сопоставление величин LD_{50} химически чистого и 30%-ного технического препаратов ХМН-а показывает, что для белых крыс и мышей последний более токсичен. Следовательно, можно предположить, что другие химические вещества, находящиеся в техническом препарате (зеленое масло), значительно повышают токсичность общей смеси.

Таблица 1

Токсичность ХМН-а при однократном введении в желудок лабораторных животных

П р е п а р а т	Животное	LD_{100}	LD_{50}	ДМТ
Химически чистый	белые крысы	2000	$1740 \pm 94,0$	1300
ХМН	белые мыши	750	$605 \pm 45,0$	400
90%-ный технический препарат ХМН-а	белые крысы	2000	$1614 \pm 95,7$	1200
30%-ный технический препарат ХМН	белые крысы	1500	$1200 \pm 80,7$	900
	белые мыши	550	$380 \pm 40,8$	250

Зеленое масло получается при пиролизе нефти (бурое масло) и сухой перегонке каменного угля и представляет собой смесь высокомолекулярных многоядерных ароматических углеводородов. Его токсические свойства мало изучены.

По данным А. Г. Богдательевой и Д. Я. Вид [1], при однократном смазывании кожи кроликов зеленым маслом в дозе 0,5 г/кг резко снижается вес животных и значительно уменьшается количество эритроцитов, затем животное погибает. Д. С. Лейтман [4], исследуя состояние здоровья рабочих в производстве зеленого масла, у рабочих с большим стажем наблюдали рак кожи, гиперкератозы, бородавки и экземы. Он приводит данные в подтверждение тому, что зеленое масло обладает также фотосенсибилизирующим действием.

Литературные данные и наши исследования позволяют заключить, что более высокая токсичность 30%-ного технического ХМН-а обуславливается зеленым маслом, которое содержится в смеси вдвое больше (60%), чем ХМН (30%). Находящийся в 30%-ном техническом препарате эмульгатор ОП-10, будучи практически нетоксичным веществом [3], не может оказать существенного влияния.

При введении химически чистого и 90%-ного технического препаратов ХМН-а в желудок у животных развивалась сходная картина острого отравления. Введение препарата в желудок в летальных дозах вызвало кратковременное двигательное возбуждение, которое через 1—1,5 ч.

сменилось вялостью и дремотным состоянием. Постепенно общее состояние животных ухудшалось, через 6—8 ч. дыхание становилось более глубоким и редким, походка—шатающейся и плохо координированной; затем они вообще перестали двигаться. У некоторых животных наблюдался понос и частичное мочеиспускание. Животные погибали в течение 2—3 суток, а по мере уменьшения дозы—в более поздние сроки, но не позднее, чем через 9—11 суток после затравки.

При введении 30%-ного технического препарата ХМН у животных симптомы отравления развивались скорее и приводили к гибели животных в более короткие сроки после затравки. Через 3—6 ч. после затравки отмечались случаи гибели, а за 48 ч. большинство животных погибло. При воздействии раздражителя (в виде толчка) животные не двигались с места, а некоторые ползали при помощи передних конечностей. По истечении 3—6 суток часть крыс восстанавливала свою активность и реакцию на окружающие предметы, начинала есть, а через 8—10 дней после введения препарата уже не отличалась от здоровых.

Учитывая, что в условиях производства возможно попадание препарата на кожу и слизистые оболочки работающих, мы изучили возможность проникновения ХМН-а через неповрежденную кожу и слизистые оболочки животных. Так как химически чистый и 90%-ный технический препарат ХМН-а являются кристаллическими веществами и плавятся только при 70—72°, то мы были лишены возможности изучить их влияние на кожу. Изучение действия 30%-ного технического ХМН-а проводили на белых мышах путем погружения хвоста в препарат в течение 2 ч. Через 5—10 мин. после погружения хвоста мыши стали очень беспокойными. В первые часы после аппликации у большинства мышей замечалась общая вялость. Отмечалась резкая гиперемия хвоста. Развитие и характер симптомов общетоксического действия в общем были сходны с картиной отравления при введении препарата в желудок. На следующий день хвост мышей имел буро-красный, даже черный, копченый вид и на нем появились язвочки. У некоторых крыс хвост постепенно подвергался некрозу и выпал. В течение трехнедельного наблюдения из 20 мышей 8 погибли.

Четырем кроликам в конъюнктивальный мешок однократно вводили: двум кроликам по одной капле 30%-ного технического препарата, а другим по две капли зеленого масла (контролем служил другой глаз), в результате чего наблюдали значительную гиперимию и раздражение слизистых покровов глаза, особенно при нанесении зеленого масла. На следующий день у 3 кроликов отмечалось изъязвление слизистых покровов глаза и гнойное выделение. Через 15—20 дней эти явления у большинства животных проходили без лечения, а у одного—через 36—38 дней.

Эти данные дают основание прийти к заключению, что технические образцы ХМН-а легко проникают через неповрежденную кожу и слизистые оболочки животных и, кроме местного сильно раздражающего действия, оказывают и общетоксическое действие.

Были поставлены также опыты с сублетальными дозами препарата в условиях его многократного введения в желудок в течение 2 мес. Этой серией опытов мы пытались выявить кумулятивные свойства, а также изучить характер биологического действия препарата на организм теплокровных животных. Опыты проводили на белых крысах. I группе вводили в желудок химически чистый ХМН с эмульгатором ОП-10 в дозе 400 мг/кг ($1/4$ ЛД₅₀), II—водную эмульсию 30%-ного технического ХМН-а в дозе 300 мг/кг ($1/4$ ЛД₅₀), III—водную эмульсию зеленого масла в дозе 300 мг/кг; IV группа, которой вводили в желудок 10%-ную водную эмульсию ОП-10 в дозе 300 мг/кг, служила контролем. Все образцы препаратов вводились 20 раз. Расчеты доз производили на действующее начало.

В экспериментальном периоде у крыс I и IV групп каких-либо признаков отравления не отмечалось. У животных II и III групп после 2—4 введений уже отмечались симптомы интоксикации, которые нарастали со временем и приводили к гибели части подопытных животных. Симптомы отравления были более выраженными у животных III группы, которым вводили только зеленое масло. У этих животных отмечалось: вялость, потеря блеска шерсти, недержание мочи, понос, потеря веса по сравнению с исходными данными. Выживаемость крыс, многократно получивших исследуемые препараты, приведена в табл. 2.

Таблица 2

Выживаемость крыс, многократно получивших препараты

П р е п а р а т	Доза в мг/кг	Выживаемость к 30-у дню		Выживаемость к 60-у дню	
		количество	% к исходн.	количество	% к исходн.
Химически чистый ХМН	400	9	90	9	90
30%-ный технический препарат ХМН-а	300	7	70	5	50
Зеленое масло	300	6	60	3	30
ОП-10 (контроль)	300	10	100	10	100

Из приведенных данных видно, что при многократном введении наиболее токсичным оказалось зеленое масло, введение которого в дозе 300 мг/кг в течение 60 дней привело к гибели 70% крыс. Высокотоксичным оказался также 30%-ный технический препарат ХМН-а, 20-кратное введение которого в дозе 300 мг/кг привело к гибели половины испытуемых крыс. Сопоставляя данные, приведенные в табл. 2, можно утверждать, что как сравнительно высокая токсичность 30%-ного технического препарата ХМН-а, так и проявление его кумулятивных свойств обуславливается зеленым маслом.

У крыс этих групп до опыта и периодически во время эксперимента исследовали морфологический состав периферической крови, функциональное состояние центральной нервной системы, потребление кислорода, а также функциональное состояние печени.

Исследования показали, что у животных, которым многократно вводили 30%-ный технический препарат ХМН-а и зеленое масло, имеет место статистически достоверное снижение количества эритроцитов, содержания гемоглобина и значительный лейкоцитоз. Хотя снижение количества эритроцитов и лейкоцитов отмечается и у животных, которым вводили химически чистый ХМН, но оно носит более умеренный характер.

Исследования функционального состояния центральной нервной системы по методу суммации импульсов показали, что у крыс I, II и III групп имеет место закономерное снижение возбудимости центральной нервной системы.

У животных I, II и III групп в течение эксперимента закономерно снижается потребление кислорода. Это косвенно доказывает, что у подопытных животных имеет место нарушение нормального хода основного обмена веществ.

При многократном введении исследуемых препаратов нарушаются также нормальные функции печени, в частности ее синтетическая и антитоксическая функции. Об этом свидетельствуют данные о снижении выделения гипуровой кислоты с мочой, особенно у животных II и III групп.

В ы в о д ы

1. Химически чистый 3-нитро-4-оксибензилхлорид (ХМН) для лабораторных животных является слабоядовитым соединением.

30%-ный технический препарат более токсичен, чем химически чистый.

2. Кожно-резорбтивное действие 30%-ного технического ХМН-а резко выражено. При однократной аппликации, кроме местного сильно раздражающего действия, отмечалось общетоксическое действие и частичная гибель подопытных животных.

3. Способность химически чистого ХМН-а к накоплению эффекта слабо выражена, а его 30%-ный технический препарат обладает кумулятивными свойствами.

4. Исследования дали основание заключить, что сравнительно высокая токсичность и кожно-резорбтивное действие, а также кумулятивное свойство 30%-ного технического препарата ХМН-а обуславливается присутствием в смеси довольно большого количества более токсического вещества — зеленого масла.

5. Учитывая рекомендуемые методы и дозы применения 30%-ного технического ХМН-а в сельском хозяйстве, его кумулятивные свойства и кожно-резорбтивное действие, мы не рекомендуем широкое внедрение его в практику в качестве гербицида. Запрещается оно также санитарным законодательством СССР.

6. Авторам, синтезирующим гербицид ХМН в качестве растворителя или эмульгатора для приготовления технической смеси, предложено использовать менее токсичные соединения.

Институт эпидемиологии и гигиены
Министерства здравоохранения АрмССР

Поступило 30/VII 1964 г.

Ս. Գ. ԳԵՎՈՐԿՅԱՆ

ՆՈՐ ՀԵՐԲԻՑԻԴ 3-ՆԻՏՐՈ-4-ՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՔԼՈՐԻԴԻ (ԽՄՆ) ԹՈՒՆԱՔԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Առվույտի ցանքատարածությունների մոլախոտերի ոչնչացման նպատակով առաջարկված է նոր հերբիցիդ՝ 3-նիտրո-4-օքսիբենզիլքլորիդը (ԽՄՆ):

Թունաբանական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ քիմիական մաքուր ԽՄՆ-ը տաքարյուն կենդանիների համար քիչ թունավոր է: Փորձի տակ եղած սպիտակ առնետների 50%-ը սատկում է, երբ նրանց ստամոքսն է ներմուծվում 1740 մգ/կգ թունաքիմիկատ: ԽՄՆ-ի գոլորշիները առանձնակի վտանգ են ներկայացնում, քանի որ սովորական պայմաններում նա գործնականորեն չի գոլորշիանում:

Առաջարկվում է գյուղատնտեսության մեջ ներդնել ԽՄՆ-ի 30%-ոց տեխնիկական պրեպարատը, որը բացի հիմնական ազդող նյութից պարունակում է 60% կանաչ յուղ և 10% ՕՊ-10:

Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ 30% տեխնիկական պրեպարատի տոքսիկականությունը ավելի բարձր է քան քիմիական մաքուր պրեպարատին, ընդ որում առաջինը հակում ունի կուտակվելու օրգանիզմում:

Տեխնիկական պրեպարատը բավականին լավ է ներծծվում ամբողջականությունը չխախտված մաշկից, առաջացնելով ոչ միայն տեղական գոգոնիչ ազդեցություն այլ նաև ընդհանուր թունավորում և կենդանիների մահ: Մեր հետազոտությունները հաստատել են, որ 30%-ոց ԽՄՆ-ի վերոհիշյալ հատկությունները մեծ մասամբ պայմանավորված են նրա կազմում եղած կանաչ յուղով:

ԽՄՆ-ի տարբեր տոկոսանոց պրեպարատներով և մաքուր կանաչ յուղով կենդանիների բազմօրյա կերակրումը ևս հաստատում են այդ մտահանգումները: Այդ պատճառով էլ 30%-ոց ԽՄՆ-ի տեխնիկական պրեպարատը չպետք է լայնորեն ներդնել գյուղատնտեսության մեջ:

Առաջարկված է պրեպարատը սինթեզողներին նրա տեխնիկական խառնուրդների պատրաստման համար որպես լուծիչ կամ էմուլգատոր օգտագործել ավելի սպակաթ թունավոր քիմիական նյութեր:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Богдатева А. Г., Вид Д. Я. Вопросы экспериментальной биологии и медицины, 1951, 1, стр. 217.
2. Вредные вещества в промышленности, ч. I. Под общей ред. Н. В. Лазарева. М., 1957.
3. Гадаскина И. Д. Труды научной сессии, посвященной итогам работ 1955 г. Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний. 1958, стр. 183.
4. Лейтман Д. С. Советский вестник венерологии и дерматологии, 1933, 7, стр. 496.