

УДК 615.9:632.95

Ш. А. КОСЯН, В. Е. МАРКОСЯН, Л. С. САРКИСЯН, Р. А. МАНУКЯН

К ВОПРОСУ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ НОВОГО
ГЕРБИЦИДА 3-НИТРО-4-ОКСИБЕНЗИЛОВОГО ЭФИРА
2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ (НК-2)

Проведенные токсикологические исследования показали, что НК-2 по острой токсичности относится к числу среднеядовитых пестицидов, обладает выраженным кумулятивным действием. НК-2 оказывает токсическое влияние преимущественно на форменные элементы крови и иммунологические показатели организма. Местнораздражающим и кожнорезорбтивным действием не обладает.

НК-2 представляет собой желтое кристаллическое вещество, молекулярный вес—372,17, температура плавления—90°, в воде не растворяется, хорошо растворяется в ацетоне, во внешней среде мало устойчив. Предполагается применять в качестве нового гербицида в виде 40%-й суспензии для обработки полей овощных и технических культур. По своей химической структуре он напоминает гербициды группы 2,4-Д. Сведения о токсичности и гигиенических свойствах отдельных представителей этой группы приводятся в книге «Краткая токсикологическая характеристика пестицидов» [1]. По данным, приведенным в этой книге, DL_{50} отдельных гербицидов 2,4-Д для белых мышей и крыс колеблется в пределах 300—3700 мг/кг. В картине интоксикации препаратами 2,4-Д превалируют признаки поражения нервной системы и крови.

Учитывая дальнейшую перспективу производства и применения гербицида НК-2, мы задались целью провести подробное токсико-гигиеническое испытание.

Ранее проведенными исследованиями [2] установлено, что НК-2 по острой токсичности относится к числу среднетоксичных пестицидов (DL_{50} для белых крыс равна 1000 ± 170 мг/кг). Изучение кумулятивных свойств показало, что НК-2 является потенциально опасным ядом. Коэффициент кумуляции $1/5 DL_{50}$ равен 2,748, а $1/20$ —0,842.

При однократных и многократных нанесении на кожу животных и погружении их хвоста в масляный раствор препарата в течение 4 часов наличия признаков раздражения кожи и общей интоксикации (кожнорезорбтивное действие) не было обнаружено.

Картина острой интоксикации у животных характеризуется первоначальным возбуждением и последующим угнетением. В дальнейшем наблюдается ряд признаков поражения нервной системы и паренхиматозных органов (парезы и параличи конечностей, кровавое выделе-

ние из носа и желудочно-кишечного тракта, точечные кровоизлияния почек и легких, белковая и жировая их дистрофия). В подострых опытах первая неделя затравки протекала с признаками общего угнетения, затем наступала стадия мнимого улучшения. В дальнейшем состояние животных резко ухудшалось, животные погибали в выраженном кахектическом состоянии при наличии признаков парезов и параличей конечностей. В подострых опытах нами изучен ряд показателей интоксикации. Результаты исследования некоторых показателей интоксикации представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Изменение некоторых показателей организма белых крыс при подострой затравке их НК-2 на уровне 1/20 ДЛ₅₀

Показатели	Группы животных	Недели затравки		
		I	II	III
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Эритроциты в млн/мм ³	контрольная опытная P	5,55±0,37 3,83±0,31 =0,001	5,41±0,46 3,66±0,33 =0,001	5,26±0,59 4,097±0,38 =0,01
Лейкоциты в тыс/мм ³	контрольная опытная P	12,1±3,0 5,95±1,69 =0,001	10,1±2,45 6,56±1,11 =0,05	10,1±1,0 7,62±0,83 =0,05
Гемоглобин в г%	контрольная опытная P	12,4±0,74 11,4±1,2 =	12,6±0,85 10,0±0,67 =0,01	11,0±0,56 9,6±1,16 =0,01
Интенсивность тимоловой мути в условных единицах	контрольная опытная P	2,26±0,22 4,59±1,65 =0,01	2,21±0,29 3,1±0,77 =0,05	2,36±0,14 3,04±0,54 =0,02
Активность холинэстеразы (по количеству NaOH)	контрольная опытная P	0,197±0,031 0,254±0,02 =0,01	0,21±0,062 0,22±0,069 =	0,24±0,027 0,27±0,059 =
Хлориды в крови	контрольная опытная P	0,255±0,036 0,278±0,024 =	0,22±0,0165 0,235±0,044 =	0,201±0,028 0,227±0,023 =0,05

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что НК-2 в подостром опыте поражает преимущественно форменные элементы крови. Так, например, число эритроцитов крови у контрольных животных через одну неделю после начала опыта составляло $5,55 \pm 0,37$, а у животных, получивших 1/20 ДЛ₅₀, $3,83 \pm 0,31$ млн/мм³ ($P=0,001$). Через две недели эти цифры соответственно составляли $5,41 \pm 0,46$ и $3,66 \pm 0,33$ млн/мм³ ($P=0,001$).

Из табл. 2 следует, что в конце второй недели затравки число лейкоцитов у контрольных животных составляло $9,7 \pm 0,51$, а у подопытных, получивших 1/5 ДЛ₅₀, $5,4 \pm 1,79$ тыс/мм³ ($P=0,001$). Существенное снижение наблюдалось также со стороны гемоглобина ($P=0,01$).

Таблица 2

Изменение некоторых показателей организма белых крыс при подострой их затравке НК-2 на уровне 1/5 ДЛ₅₀

Показатели	Группа животных	Недели затравки	
		I	II
		$M \pm m$	$M \pm m$
Эритроциты в млн/мм ³	контрольная опытная Р	6,05 $\pm$ 0,38 5,75 $\pm$ 0,75 —	5,6 $\pm$ 0,51 4,22 $\pm$ 1,1 =0,01
Лейкоциты в тыс/мм ³	контрольная опытная Р	10,94 $\pm$ 1,07 10,33 $\pm$ 2,07 —	9,7 $\pm$ 0,51 5,4 $\pm$ 1,79 ≤0,001
Гемоглобин в г%	контрольная опытная Р	12,1 $\pm$ 0,58 12,0 $\pm$ 0,98 —	13,3 $\pm$ 1,1 10,5 $\pm$ 4,8 =0,01
Интенсивность тимоловой мути в условных единицах	контрольная опытная Р	2,16 $\pm$ 0,28 2,73 $\pm$ 1,03 —	1,8 $\pm$ 0,22 3,66 $\pm$ 3,0 =0,05
Активность холинэстеразы (по количеству NaOH)	контрольная опытная Р	0,14 $\pm$ 0,29 0,104 $\pm$ 0,018 =0,05	0,154 $\pm$ 0,023 0,166 $\pm$ 0,03 =0,05
Хлориды в крови	контрольная опытная Р	0,146 $\pm$ 0,02 0,190 $\pm$ 0,016 =0,001	0,19 $\pm$ 0,031 0,225 $\pm$ 0,021 =0,05

Наряду с количественными сдвигами со стороны форменных элементов крови отмечался также ряд качественных изменений эритроцитов и лейкоцитов. Со стороны эритроцитов отмечался анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, а лейкоцитов—патологические включения протоплазмы отдельных нейтрофильных лейкоцитов в виде резко окрашенных зернистых или комкообразных включений.

Из числа биохимических показателей сравнительно высокую чувствительность проявила тимоловая муть сыворотки крови, которая достоверно повышалась ($P=0,05-0,02$). Со стороны активности холинэстеразы и содержания хлоридов закономерных изменений не было обнаружено.

За последние годы особое значение придается изучению иммунологических сдвигов в организме животных под воздействием малых доз и концентраций химических веществ. Многочисленными исследованиями [4, 5, 7, 8] доказана высокая чувствительность титров агглютина, лизоцима, изменение фагоцитарной активности лейкоцитов и других иммунологических показателей. Учитывая это, мы задались целью изучить упомянутые показатели организма при отравлении белых крыс препаратом НК-2 в дозах 1/25 и 1/50 ДЛ₅₀ в подостром опыте. Результаты этой серии опытов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Изменение некоторых иммунологических показателей организма
при подострой заправке белых крыс препаратом НК-2

Доза	Дни заправки											
	15-й			30-й			60-й			90-й		
	Титр агглютининов	Титр лизоцима	Активность лейкоцитов	Титр агглютининов	Титр лизоцима	Активность лейкоцитов	Титр агглютининов	Титр лизоцима	Активность лейкоцитов	Титр агглютининов	Титр лизоцима	Активность лейкоцитов
20 мг/кг 1/50 ДЛ ₅₀	1/10	1/25	0,39	1/4	1/4	0,36	1/1	1/1	0,17	Чист. сывор.	1/9	0,3
40 мг/кг 1/25 ДЛ ₅₀	1/11	1/11	0,26	1/3	1/3	0,2	1/1	1/1	0,2	"	1/4	0,2

Следует отметить, что у животных контрольной группы титр агглютина в среднем был равным 1/40, лизоцима—1/68, а фагоцитарная активность лейкоцитов—0,55—0,64. При сопоставлении данных затравленных животных с аналогичными показателями контрольной группы мы видим, что НК-2 с начала же опыта вызывает существенное подавление титров агглютина и лизоцима и уменьшает фагоцитарную активность лейкоцитов. Так, например, титр агглютининов крови животных, получивших 1/25 ДЛ₅₀, на 15-й день опыта почти в 4 раза ниже, чем у крыс контрольной группы. Почти аналогичные изменения мы наблюдали по другим показателям.

Следует отметить, что по мере нарастания сроков заправки эти изменения носили еще более выраженный характер. У животных, затравленных НК-2 в дозе 1/50 ДЛ₅₀ (20 мг/кг), изменения указанных показателей наступали в сравнительно поздние сроки заправки (на 60—90-й дни) и были менее выраженными.

Данные изучения иммунологических показателей свидетельствуют о высокой их чувствительности. В этом отношении наши данные подтверждают мнение вышеупомянутых авторов о том, что иммунологические сдвиги в организме, как проявление неспецифического воздействия ядов, являются ценными при токсикологической оценке новых химических веществ.

ВЫВОДЫ

1. Препарат НК-2 является среднетоксичным пестицидом, однако он обладает выраженным кумулятивным свойством.

2. В токсикодинамике этого гербицида ведущее значение имеет поражение форменных элементов крови и подавление иммунологических

показателей организма (титр агглютининов и лизоцима, фагоцитарная активность лейкоцитов).

Կաֆեդրա հիգիենայի լաբորատորիայի
Երևանի մեդիցինական
ինստիտուտի

Ստացա 4/IV 1973 թ.

Շ. Ա. ՔՈՍՅԱՆ, Վ. Ե. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Լ. Ս. ՍԱՐԿՈՍՅԱՆ, Բ. Ա. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ

**ՆՈՐ ՀԵՐԵՐԻՑԻՆԻ 3-ՆԻՏՐՈ-4-ՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼԱՅԻՆ ԵԹԵՐԻ
2,4-ԴԻՔԼՈՐՅԵՆՕՔՍԻ ՔՍԱԽԱԹԹՎԻ (ՆԿ-2) ԹՈՒՆԱՐԱՆԱԿԱՆ
ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԻ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ**

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ուսումնասիրվել է 2,4-դիքլորֆենօքսի քաղցրահամի 3-նիտրո-4-օքսի-բենզիլային եթերի (ՆԿ-2) թունաբանական հատկությունները սպիտակ առնետ-ների վրա:

Մարսողական օրգաններով օրգանիզմ ներմուծելու ճանապարհով ենթասուր փորձերը ցույց են տվել, որ հիշյալ պրեպարատը օժտված է օրգանիզմում կուտակվելու ունակությամբ, ախտահարում է արյան ձևավոր տարրերը և օրգանիզմում առաջացնում է տրոշ բիոքիմիական տեղաշարժեր: ՆԿ-2-ը, միաժամանակ, զգալիորեն ճնշում է օրգանիզմի իմունոբիոլոգիական հատկությունները, իջեցնում ազդակներին ու լիզոցիմի տիրույթը, ընկճում լիզոցիտների ֆագոցիտար ունակությունը:

Լ Ի Ե Ր Ա Տ Ր Ա

1. Краткая токсикологическая характеристика пестицидов. М., 1965.
2. Մարկոսյան Յ. Ե. Մատ. 50-րդ գիտական նշանակության Երևանի մեդ. ին-տի, ընդ. 50-ամյակին. Մ.ՍՍՏՐ. Երևան, 1972, էջ. 473.
3. Նավոցկի Յ. Կ. Կարգ. XII Միասնական համագործակցության, էպիդեմիոլոգիայի և ինֆեկցիոնիզմի. Մ., 1959, էջ. 312.
4. Նավոցկի Յ. Կ. Կարգ. և սանիտարիա, 1960, 6, էջ. 22.
5. Նավոցկի Յ. Կ. Կարգ. և սանիտարիա, 1965, 12, էջ. 76.
6. Ֆրիդլանդ Ի. Գ. Օ տակ անվանված ոչսպեցիֆիկ ընդունումը արդյունաբերական թույների. Մ., 1957.
7. Ֆրիդլանդ Ի. Գ. Կարգ. և սանիտարիա, 1959, 8, էջ. 55.
8. Մախաչյան Գ. Մ., Տրախտենբերգ Ի. Մ. Կարգ. Վոպրոսի արդյունաբերական և գյուղատնտեսական տոքսիկոլոգիայի. Կիև, 1964.
9. Մախաչյան Գ. Մ., Տրախտենբերգ Ի. Մ. Կարգ. և սանիտարիա, 1965, 9, էջ. 8.