

УДК 613.632

В. Е. МАРКОСЯН

К ВОПРОСУ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕДНОАММИАЧНОГО ЦИАНУРАТА

Проведенные токсикологические исследования показали, что медноаммиачный цианурат относится к числу веществ средней токсичности. Он обладает выраженным кумулятивным действием. При многократном воздействии на организм подопытных животных он вызывает как количественные, так и качественные изменения в морфологическом составе крови, а также в паренхиматозных органах.

За последние годы в промышленности и в сельском хозяйстве нашли широкое применение производные циануровой кислоты. Одним из представителей этой группы является медноаммиачный цианурат (М-1), синтезированный в Институте органической химии АН Арм. ССР. Опытное производство его было осуществлено на Кироваканском химическом комбинате. В Институте защиты растений было установлено, что он обладает фунгицидным и бактерицидным свойствами.

М-1 получается при взаимодействии аммиачного раствора циануровой кислоты и медного купороса. Это порошок фиолетового цвета, нерастворимый в воде и органических растворителях и хорошо растворимый в кислотах и щелочах. При 150°C он медленно разлагается.

Учитывая дальнейшую перспективу применения этого вещества и возможность соприкосновения с ним большого контингента людей, а также отсутствие данных о его токсичности, мы задались целью дать его токсико-гигиеническую оценку.

Токсическое действие М-1 изучалось на лабораторных животных при различных путях поступления его в организм.

С целью изучения основных параметров токсичности нами были поставлены острые опыты на 30 белых крысах обоего пола весом 130—160 г. Подопытным животным перорально вводилось от 500 до 2500 мг/кг масляного раствора М-1 с интервалом в 500 мг/кг. Каждая доза испытывалась на 6 животных, столько же крыс было в контрольной группе, которая перорально получала 1 мл подсолнечного масла.

Первые признаки отравления у подопытных животных появлялись спустя 15—20 мин после введения вещества в пищевод и выражались в двигательном возбуждении в течение 1—2 часов. Вторая стадия отравления характеризовалась общим угнетением, падением мышечного тонуса, ослаблением звукового и болевого рефлексов. В тяжелых случаях наблюдалась шаткость походки, тремор конечностей, тонические и клонические судороги, боковое положение. Часть животных погибла

во второй стадии отравления. У выживших животных наблюдалась дыхательная аритмия, тремор головы и туловища. Однако постепенно состояние животных улучшалось, и по истечении двух недель внешне почти не отличалось от контрольных.

Ингаляционную токсичность изучали у 6 групп белых крыс, которые подвергались затравке мелкодисперсными аэрозолями в концентрациях от 20 до 160 мг/м³ с интервалом в 20 мг/м³. Затравку производили в камере Латушкина. Концентрацию аэрозолей определяли трижды в течение 6 часов и вычисляли средние данные. Картина отравления при ингаляционной затравке была аналогична вышеописанной. Вскрытие трупов павших животных выявило застой пищевых масс в желудочно-кишечном тракте (паралитическая атония), резкое расширение сосудов внутренних органов и мозговой ткани, признаки точечного кровоизлияния как в оболочках мозга, так и во внутренних органах.

Установленные нами в однократных опытах основные параметры токсичности М-1 при ингаляционном и пероральном путях поступления представлены в табл. 1.

Таблица 1
Параметры острой токсичности М-1 при ингаляционной и пероральной затравке белых крыс

Способ затравки	Максимально переносимая доза и концентрация	DL ₁₆ CL ₁₆	DL ₅₀ CL ₅₀	DL ₈₄ CL ₈₄
Пероральный мг/кг	500	535	1400±286	2250
Ингаляционный мг/м ³	20	33,8	88±31	144

Примечание. Разработка сделана по методу В. Б. Прозоровского [4].

Как видно из табл. 1, максимально переносимая доза этого вещества равна 500; DL₁₆—535; DL₅₀—1400±286; DL₈₄—2250 мг/кг веса, а максимально переносимая концентрация равна 20; CL₁₆—33,8; CL₅₀—88±31; CL₈₄—144 мг/м³.

Анализ результатов эксперимента однократного воздействия М-1 показал, что достаточно увеличить минимально смертельную дозу или концентрацию в 4,2 раза $\left(\frac{DL_{84}}{DL_{16}} \text{ и } \frac{CL_{84}}{CL_{16}}\right)$, чтобы привести к гибели всех животных.

На основании полученных данных М-1 можно отнести к числу среднетоксичных химических веществ.

С целью изучения влияния М-1 на кожу ежедневно на протяжении 3 недель хвосты животных на 4 часа погружались в масляный раствор препарата, однако при этом не было обнаружено признаков воспаления кожи или общей интоксикации. Следовательно, испытуемое вещество не обладает местнораздражающим и кожнорезорбтивным действием, и

непосредственный контакт рабочего с ним не представляет особой опасности.

С целью выявления кумулятивной способности яда нами были поставлены подострые опыты на 30 белых крысах обоего пола весом 120—200 г. Подопытные животные первой группы ежедневно получали 140 мг/кг (1/10 ДЛ₅₀) масляного раствора М-1, второй—70 мг/кг (1/20 ДЛ₅₀), а контрольной группы—только 1 мл растительного масла. Коэффициент кумуляции определялся по смертельному эффекту. Статистическая обработка полученных данных производилась по методу Ю. С. Кагана [1]. При введении яда в дозе 140 мг/кг коэффициент кумуляции равнялся $1,66 \pm 0,17$, а в дозе 70 мг/кг— $1,32 \pm 0,07$, т. е. при малых дозах кумуляция была выражена сильнее. Аналогичный эффект наблюдала Е. И. Спыну [5] при изучении токсичности хлорорганических соединений диенового ряда, объясняя его тем, что малые дозы повышают чувствительность организма и, кроме того, большие дозы хуже всасываются через стенки кишечника.

Параллельно нами была изучена способность центральной нервной системы белых крыс к суммации подпороговых импульсов, а также потребление кислорода и изменение форменных элементов крови. Как показывают полученные данные, наибольшие изменения наблюдались в морфологическом составе периферической крови как в количественном отношении (снижение содержания эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина), так и в качественном (анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, а в протоплазме некоторых лейкоцитов также и зернистые включения). Отмечалось также понижение способности центральной нервной системы к суммации подпороговых импульсов ($P < 0,01$). Что касается потребления кислорода крысами, то достоверных изменений не было отмечено.

Токсичность М-1 изучалась также и в хронических опытах на 45 белых крысах со средним весом 120 г. Животные на протяжении 5 месяцев ежедневно (кроме воскресных дней) затравлялись 28 и 14 мг/кг масляного раствора М-1, т. е. 1/50 и 1/100 ДЛ₅₀. В этих опытах, помимо определения морфологического состава крови, интенсивности тимоловой мути (по Ю. А. Кечек [2]) и повышения показателя каталазы (по Баху и Зубковой [3], табл. 2), изучалась также и динамика изменения веса животных, однако по последнему показателю нами не было получено статистически достоверных изменений.

У затравленных животных обеих групп как в морфологическом, так и биохимическом составе периферической крови наблюдались однотипные изменения, выраженные, однако, в большей мере у животных второй группы, получавших 28 мг/кг вещества. При этом выявлено достоверное снижение содержания форменных элементов и гемоглобина, повышение интенсивности тимоловой мути и показателя каталазы. При гистоморфологическом исследовании внутренних органов установлено: легкие—в межалвеолярных перегородках сосуды переполнены кровью, просвет мелких сосудов сужен, альвеолы содержат экссудат; сердце—

Таблица 2

Изменение некоторых показателей организма белых крыс при хроническом воздействии медноаммиачного цианурата

Показатели	Группы животных	Фон до заправки $M \pm m$	Месяцы заправки							
			I	p	II	p	IV	p	V	p
			$M \pm m$		$M \pm m$		$M \pm m$		$M \pm m$	
Количество эритроцитов в $млн./мм^3$	контрольная	$5,8 \pm 0,37$	$5,46 \pm 0,38$	—	$5,64 \pm 0,37$	—	$5,32 \pm 0,44$	—	$4,87 \pm 0,22$	—
	доза 28 $мг/кг$	$5,53 \pm 0,68$	$37,2 \pm 0,38$	$= 0,001$	$4,57 \pm 0,54$	$= 0,001$	$4,03 \pm 0,57$	$= 0,001$	$3,80 \pm 0,33$	$< 0,001$
	доза 14 $мг/кг$	$6,2 \pm 0,47$	$4,40 \pm 0,21$	$= 0,001$	$4,73 \pm 0,21$	$= 0,001$	$4,3 \pm 0,35$	$= 0,001$	$4,4 \pm 0,32$	$< 0,02$
Количество лейкоцитов в $тыс./мм^3$	контрольная	$10,5 \pm 1,94$	$11,3 \pm 1,68$	—	$11,8 \pm 1,96$	—	$10,5 \pm 1,53$	—	$10,6 \pm 1,37$	—
	доза 28 $мг/кг$	$13,5 \pm 1,44$	$8,5 \pm 0,86$	$= 0,01$	$8,6 \pm 0,74$	$< 0,002$	$8,6 \pm 1,23$	$< 0,05$	$6,9 \pm 1,34$	$= 0,001$
	доза 14 $мг/кг$	$13,6 \pm 1,7$	$9,3 \pm 0,77$	$> 0,02$	$10,2 \pm 1,45$	$> 0,25$	$7,3 \pm 1,37$	$< 0,002$	$7,2 \pm 0,87$	$< 0,001$
Гемоглобин в %	контрольная	$82,6 \pm 5,4$	$83 \pm 0,94$	—	$84 \pm 4,18$	—	$79 \pm 4,53$	—	$83 \pm 2,83$	—
	доза 28 $мг/кг$	$82 \pm 3,94$	$68,6 \pm 2,77$	$< 0,001$	$68 \pm 3,36$	$= 0,001$	$71 \pm 4,8$	$< 0,02$	$62,5 \pm 4,57$	$< 0,001$
	доза 14 $мг/кг$	$85,6 \pm 3,83$	$70 \pm 5,34$	$= 0,001$	$70,5 \pm 4,05$	$= 0,001$	$70,5 \pm 3,59$	$< 0,01$	$74 \pm 3,84$	$< 0,01$
Интенсивность тимоловой мути в условных едини- цах в сыворотке крови	контрольная	$2,1 \pm 0,35$	$2,19 \pm 0,46$	—	$2,28 \pm 0,33$	—	$2,03 \pm 0,26$	—	$1,88 \pm 0,24$	—
	доза 28 $мг/кг$	$2,38 \pm 0,50$	$2,14 \pm 0,50$	—	$3,75 \pm 0,63$	$< 0,001$	$2,46 \pm 0,18$	$< 0,01$	$2,16 \pm 0,01$	$< 0,05$
	доза 14 $мг/кг$	$2,70 \pm 0,34$	$1,84 \pm 0,19$	—	$2,75 \pm 0,38$	$< 0,05$	$2,43 \pm 0,31$	$< 0,05$	$2,56 \pm 0,57$	$< 0,05$
Показатель каталазы	контрольная	$0,61 \pm 0,13$	$0,62 \pm 0,08$	—	$1,14 \pm 0,17$	—	$0,63 \pm 0,09$	—	$0,59 \pm 0,01$	—
	доза 28 $мг/кг$	$0,77 \pm 0,11$	$0,98 \pm 0,31$	$< 0,05$	$1,65 \pm 0,35$	$< 0,01$	$0,96 \pm 0,33$	$< 0,05$	$1,15 \pm 0,15$	$= 0,001$
	доза 14 $мг/кг$	$0,6 \pm 0,10$	$0,8 \pm 0,08$	$< 0,01$	$1,57 \pm 0,32$	$< 0,02$	$0,83 \pm 0,17$	$< 0,01$	$0,80 \pm 0,08$	$< 0,001$

значительное разрастание межмышечной соединительной ткани; почки—набухание эпителия канальцев и переполнение сосудов кровью; селезенка—резкое расширение венозных синусов, переполнение их кровью; печень—кровенаполнение, резкое уменьшение количества гликогена и диффузная жировая дистрофия. Обобщая полученные данные, можно прийти к заключению, что в хроническом опыте испытанные дозы 14 и 28 мг/кг оказались довольно токсичными.

Исходя из того, что к воздействию М-1 наиболее чувствительными оказались форменные элементы крови, мы решили для установления пороговых доз при однократном воздействии этого препарата в качестве основного критерия избрать изменение содержания эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина. Исследования были проведены на белых крысах. Установленная при этом пороговая доза, меняющая количество форменных элементов крови и гемоглобина на уровне $P=0,05$ оказалась равной 25 мг/кг. Зона острого действия ($Z_{ac} = \frac{DL_{50}}{Lim_{ac}}$); равна 56. На основании полученных данных медноаммиачный цианурат следует отнести к числу среднеопасных химических веществ (по острому действию), однако он обладает выраженным кумулятивным свойством, что необходимо учитывать при его гигиеническом нормировании.

В ы в о д ы

1. М-1 относится к числу веществ средней токсичности; DL_{50} равна 1400 ± 286 мг/кг и $CL_{50} = 88 \pm 31$ мг/м³.

2. М-1 обладает выраженным кумулятивным действием. Коэффициент кумуляции при 1/10 DL_{50} равен $1,66 \pm 0,17$, а при 1/20 $DL_{50} = 1,32 \pm 0,07$ мг/кг.

3. М-1 преимущественно влияет на морфологический состав крови, вызывая как количественные, так и качественные изменения.

4. 1/50 и 1/100 DL_{50} препарата М-1 в хроническом опыте являются действующими, способными вызывать изменения как в морфологическом составе крови, так и в паренхиматозных органах.

Кафедра гигиены труда
Ереванского государственного
медицинского института

Поступил 14/VI 1974 г.

Վ. Ե. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ

ՊՂՆԶԱՄԻԱԿԱՅԻՆ ՑԻԱՆՈՒՐԱՏԻ ԹՈՒՆԱՐԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻ
ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Պղնձամիակային ցիանուրատի թունաբանական ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ նրա միջին մահացու դոզան հավասար է 1400 ± 286 մգ/կգ,

իսկ միջին մահացու խտությունը 88 ± 31 մգ/մ³։ Միանվագ թունավորման ժամանակ ազդեցության շեմքային դոզան հավասար է 25 մգ/կգ քաշին։

Փորձերը ցույց են տվել, որ նա օժտված է կենդանիների օրգանիզմում կուտակվելու ունակությամբ։ Սպիտակ առնետներին պղնձամիակային ցիանուրատի 28 և 14 մգ/կգ քանակների երկարատև ազդեցությանը ենթարկելիս առաջանում է նրանց ծայրամասային արյան ինչպես մորֆոլոգիական, այնպես էլ բիոքիմիական կազմի փոփոխություն, որը ավելի շուտ արտահայտված է 28 մգ/կգ քանակն օգտագործելուց։ Այդ փորձերի ընթացքում նկատվել են արյան ձևավոր տարրերի և հեմոգլոբինի քանակների հավաստի իջեցում, արյան շիճուկի թիմուլային պղտորության և կատալազայի ակտիվության բարձրացում։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каган Ю. С. Фармакология и токсикология, в. 1. Киев, 1965, стр. 25.
2. Кечек Ю. А., Баделян Ж. С. Лабораторное дело, 1967, 12, стр. 752.
3. Предтеченский В. Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. М., 1964, стр. 257.
4. Прозоровский В. Б. Фармакология и токсикология, 1962, 1, стр. 115.
5. Спыну Е. И. Автореф. докт. дисс. Киев, 1965.