

T. I. NALBANDIAN, M. S. GIZHLARIAN

THE INFLUENCE OF 1,4-DICHLORBUTENE AND 3,4-DICHLORBUTENE ON THE CHROMOSOMS OF ALBINORATS

The possible mutagene activity of 3,4-dichlorbutene and 1,4-dichlorbutene in the chronic experiment at the low levels influence has been investigated. It has been found that they cause the chromosomes damage (mainly of the chromatide type). The relatively high mutagenic activity of 1,4-dichlorbutene has been observed. The thresholds of cytogenetic action of 1,4-dichlorbutene has been determined at the level of 1,7 and for 3,4-dichlorbutene 13,7 mg/m³.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963, с. 34.
2. Гижларян М. С. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1981, 6, с. 590.
3. Гижларян М. С. Гигиена и санитария, 1981, 1, с. 92.
4. Метод учета хромосомных aberrаций как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека. М., 1974.
5. Петросян Ф. Р., Гижларян М. С., Казарян А. С., Евранян А. Х. Биол. ж. Армении, 1981, 7, с. 692.
6. Руководство по фармакологии под ред. Лазарева, т. 1. М., 1961.
7. Ford E. H., Wollam D. H. Exp. Cell Res., 1963, 32, 2, 320.
8. Neudecker D., Litg D., Eder E., Henschler D. Blochem. Pharmac., 1980, 2611.
9. Van Duuren B., Goldsmidt B. M. and Seidman J. Cancer Research., 1975, 35, 2, 2553.

УДК 613.634+615.9 : 615.099.0.567

Г. Ц. АСЛАНЯН, А. В. АВETИСЯН, С. А. АРУТЮНЯН,
А. А. АСМАНГУЛЯН, Л. К. АЙВАЗЯН

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАФЕНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА п-ХЛОРФЕНОЛА

Определялись параметры острой и хронической токсичности парафена и его метаболита п-хлорфенола. Установлено, что метаболит по параметрам острой токсичности оказался более опасным, чем исходное вещество, и менее токсичным в хроническом опыте. Предлагается при гигиеническом регламентировании отдавать предпочтение показателям хронической токсичности веществ.

В литературе накоплено много фактов в трансформации ксенобиотиков в объектах окружающей среды, в организме животных и человека [4]. Тем не менее, методические вопросы комплексной гигиенической оценки и регламентирования исходных веществ и их метаболитов разработаны недостаточно [1]. В частности, показана необходи-

мость учета биологически активных метаболитов ряда пестицидов (фурадан, 2,4-Д и др.), обладающих неблагоприятными отдаленными последствиями воздействия на организм [3, 7].

Целью настоящей работы явилось выяснение и сравнительная оценка опасности регулятора роста растений парафена (натриевая соль хлорфеноксисукусной кислоты) и его метаболита *n*-хлорфенола. Для этого нами проведено исследование токсических свойств и цитогенетической активности как исходного вещества, так и метаболита, образующегося в объектах окружающей среды [11].

Материал и методика

Опыты проведены на белых крысах и мышах массой 150—200 и 18—25 г. Водные растворы чистого парафена и *n*-хлорфенола вводили в желудок животных натошак с помощью зонда. После однократного введения веществ наблюдали за клиническими признаками острого отравления. В сроки, близкие к гибели крыс (через 2 часа или 1—3 суток), брали материал для гистологического исследования [5].

Определяли следующие параметры токсикометрии: среднесмертельная доза (LD_{50}), показатель токсичности ($1/LD_{50}$), величина функции угла наклона кривой смертельных доз (S), пороговые дозы и зоны острого и хронического действия (Lim_{ac} и Lim_{ch} , Z_{ac} и Z_{ch}). Для определения величин пороговых доз были использованы характерные при воздействии парафена и его метаболита изменения показателей функционального состояния ЦНС: оборонительный условный рефлекс [10] и суммационно-пороговый показатель (СПП) [9]. В хроническом опыте с парафеном был применен более адекватный метод—скорость угасания реакции на ориентировочный раздражитель—электрический звонок [2]. Для расчета значений параметров токсикометрии использованы общепринятые принципы и методы, отраженные в современных руководствах [6, 8].

Цитогенетическую активность парафена и *n*-хлорфенола проверяли в экспериментах *in vivo* на клетках костного мозга крыс (хромосомный анализ на стадии метафазы) при введении веществ в дробности 1/5 от соответствующих LD_{50} за 24 ч. до фиксации. Препараты готовили по общепринятой методике [12]. На наличие аберраций от каждого животного исследовали по 100 метафаз.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина острой интоксикации крыс и мышей парафеном имела следующие признаки: через 15—20 мин после введения препарата животные становились апатичными, слабо реагировали на внешние раздражители, развивалась цианотичность видимых слизистых оболочек и кожных покровов. Гибель животных наступала через 1—4 дня после затравки.

Сразу после введения *n*-хлорфенола (у крыс через 5—10, а у мышей через 2—5 мин) у животных наблюдалось беспокойство, которое быстро переходило в судорожное состояние. Судороги становились рез-

кими—клонико-тоническими. Животные погибали в течение 30—40 мин (редко через 3 ч) после введения: при этом у большинства животных наблюдались парез задних конечностей, нарушение ритма и глубины дыхания. Бурная реакция отмечалась не только у животных, получивших смертельные дозы п-хлорфенола, но и у большинства крыс и мышей, получивших метаболит в максимально переносимых дозах. Вышедшие из описанного состояния животные (через 6—24 ч.) по поведению и внешнему виду существенно не отличались от контрольных.

При морфологическом исследовании внутренних органов и головного мозга крыс, получивших парафен, были обнаружены нарушения кровообращения в почках и селезенке, фокусы дистрофических изменений в печени в виде липидной инфильтрации перипортальных гепатоцитов, расширение центров лимфоидных фолликулов селезенки.

Однократное воздействие п-хлорфенола сопровождалось развитием расстройств кровообращения в почках, селезенке, сердце, легких и головном мозге. Наблюдались очаги поражения в печени, представленные полями жировой дистрофии гепатоцитов с локализацией в периферических и срединных отделах большинства долек, снижение содержания гликогена, очаговые дистрофические изменения в почках, расширение центров размножения, альтернация лимфоцитов с пикнозом и рексисом ядер в фолликулах селезенки, отечность и периваскулярные лимфоидноклеточные инфильтраты в мягкой мозговой оболочке головного мозга.

Приведенные результаты свидетельствуют о большей выраженности и распространенности патологических изменений при остром отравлении п-хлорфенолом по сравнению с парафеном.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, парафен является малотоксичным, а метаболит—среднетоксичным соединением [6]. Абсолютные значения оральных LD_{50} парафена примерно в 5—10 раз выше по сравнению с таковыми для п-хлорфенола: отсюда токсичность, измеряемая в обратной зависимости от смертельных доз (соотношение $1/LD_{50}=0,11-0,21$), у метаболита по сравнению с исходным веществом в столько же раз выше. О сравнительно высокой опасности острого отравления метаболитом свидетельствует также относительно низкое значение S п-хлорфенола у крыс (соотношение—1,36).

Однократное введение парафена в дозе 185 мг/кг ($1/20 LD_{50}$) приводило к заметному угнетению подопытных животных: крысы либо не реагировали на условный сигнал и последующее электрическое раздражение, либо совершали межсигнальные прыжки. На этом фоне испытание условнорефлекторных реакций выявило их резкое продолжительное и прогрессирующее угнетение. Доза 74 мг/кг ($1/50 LD_{50}$) вызывала резкое угнетение оборонительного рефлекса в первый день испытания, затем имело место такое же резкое восстановление реакций. И, наконец, введение препарата в дозе 37 мг/кг не оказало воздействия на условнорефлекторную деятельность подопытных животных. Эти результаты позволили принять в качестве пороговой дозу парафена 74 мг/кг (Lim_{ac}) и установить зону острого действия препарата (Z_{ac}), равную 50.

Пороговую дозу однократного действия п-хлорфенола определяли по снижению СПП при введении 1/20 его ЛД₅₀. Следовательно, зона острого действия метаболита составляет 20 (табл. 1).

Таблица 1

Параметры токсикометрии парафина и п-хлорфенола

Показатель		Вещество		Соотношение величин показателей парафин/п-хлорфенол
		парафин	п-хлорфенол	
ЛД ₅₀ , мг/кг	крысы	3735	407	9,2
	мыши	1789	367	4,9
$1/LD_{50}$	крысы	0,000268	0,00246	0,11
	мыши	0,000559	0,00272	0,21
$S \left(\frac{LD_{04}/LD_{50} + LD_{50}/LD_{18}}{2} \right)$	крысы	1,5	1,1	1,36
	мыши	1,2	1,2	1,00
Lim _{ac} для крыс, мг/кг		74	20	3,7
Lim _{ac} в дробиности от ЛД ₅₀		1/50		
$Z_{ac} \frac{LD_{50}}{Lim_{ac}}$		50	1/20	2,5
Lim _{ch} для крыс, мг/кг		0,37	20	2,5
Lim _{ch} в дробиности от ЛД ₅₀		1/10000	6	0,062
$Z_{ch} \left(\frac{Lim_{ac}}{Lim_{ch}} \right)$			1/68	0,0068
		200	3,33	60,0

Сравнение указанных параметров показывает, что хотя абсолютное значение Lim_{ac} для исходного вещества в 3,7 раза выше, по сравнению с таковым для п-хлорфенола, последний имеет в 2,5 раза более узкую зону острого действия, что также указывает на сравнительно высокую опасность острого отравления метаболитом.

Множественное (6 месяцев) поступление парафина в организм крыс в дозах 37, 3,7 и 0,37 мг/кг приводило к заметной поведенческой активации животных—они вздрагивали, метались по камере, поворачивали голову к источнику звукового раздражения (хотя в остром опыте условные рефлексы угнетались). Это предопределило необходимость регистрации в хроническом опыте скорости развития тормозного процесса при угасании ориентировочной реакции на звонок. У крыс первые предъявления звука приводили к отчетливой ориентировочно-исследовательской реакции. Начиная со 2—4 дня у контрольных животных реакция на «новизну» постепенно шла на убыль и с 5-го дня испытания полностью угасала.

У подопытных животных наблюдалось четкое ($P < 0,05$) отставание в скорости развития угасательного торможения: выраженность эффекта и его продолжительность находились в прямой зависимости от величины вводимой дозы (при 0,037 мг/кг эффект отсутствовал). В качестве Lim_{ch} была принята доза парафина 0,37 мг/кг, что позволило найти Z_{ch}, равную 200 (табл. 1).

Частота aberrаций хромосом в клетках костного мозга крыс при действии парафина и его метаболита п-хлорфенола

Исследуемое вещество	Доза, мг/кг	Колич. ис-следованных метафаз	Частота aberrаций			Частота метафаз с aberrациями, %		
			в с е г о	на I метафазу		оди-ноч-ные фраг-менты	парные фраг-менты	в с е г о
				исследо-ванную	аберрант-ную			
Парафин	747 (1/5 ЛД ₅₀)	600	18	0,03	1,0	2,67	0,33	3,00±0,69
п-хлорфенол	81 (1/5 ЛД ₅₀)	600	16	0,02	1,0	2,00	0,67	2,67±0,65
Контроль	—	80)	7	0,003	1,0	0,88	—	0,88±0,33

При многократном (4 месяца) введении п-хлорфенола в желудок крыс было выявлено нарушение функционального состояния ЦНС, которое интегрально оценивалось по изменению СПП. Метаболит в дозе 6 мг/кг (а также в дозах 1/10—1/50 ЛД₅₀) вызывал достоверное снижение данного показателя: у контрольных крыс СПП составил $10,1 \pm 0,32$, у подопытных— $8,9 \pm 0,29$ условных единиц, $P < 0,05$. Принятие в хроническом эксперименте за близкую к пороговой дозу п-хлорфенола 6 мг/кг (1/68 ЛД₅₀) позволило вычислить его Z_{ch} , равную 3,33 (табл. 1).

Сопоставление результатов хронических опытов показывает, что Lim_{ch} исходного вещества значительно меньше, а Z_{ch} больше по сравнению с соответствующими показателями при воздействии метаболита. Ориентируясь на классификацию токсических веществ по вероятности хронического отравления ими [8], мы считаем парафин чрезвычайно опасным, а метаболит—умеренно опасным соединением.

В табл. 2 показано, что однократное введение парафина и п-хлорфенола в дробности 1/5 от их ЛД₅₀ вызывало существенное примерно одинаковое повышение частоты aberrаций хромосом в клетках костного мозга белых крыс (соответственно $3,0 \pm 0,69$ и $2,67 \pm 0,65$ при контроле $0,88 \pm 0,33\%$, $P < 0,05$). Эти результаты согласуются с представлением о трансформации производных хлорфеноксисукусной кислоты в организме и окружающей среде с образованием генетически активных хлорфенолов [3]. Примерно одинаковый по силе мутагенный эффект парафина и п-хлорфенола от сходных относительных доз (1/5 ЛД₅₀), отличающихся, однако, в абсолютных значениях почти на порядок, находится в соответствии с верхними параметрами их токсичности.

Таким образом, метаболит парафина—п-хлорфенол по параметрам острой токсичности и, следовательно, вероятности развития острого отравления по сравнению с исходным веществом значительно более опасен.

В то же время исходное вещество по сравнению с метаболитом более опасно по вероятности развития хронического отравления: Lim_{ch} у парафина более чем на порядок ниже, а Z_{ch} в столько же раз выше, чем у метаболита. Очевидно, парафин по подобию своих гомологов—

эфиров и солей 2,4-дихлорфенилуксусной кислоты—частично трансформируется в организме с образованием соответствующего хлорфенола (п-хлорфенола). Последний обладает существенной цитогенетической активностью. Следовательно, возникает необходимость изучения генетической активности и других неблагоприятных эффектов как исходных соединений, так и продуктов их метаболического превращения и разработки на этой основе профилактических мероприятий.

Филиал ВНИИГИНТОКС

Поступила 17. VII. 1984 г.

Հ. Յ. ԱՍԼԱՆՅԱՆ, Հ. Վ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ս. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Ա. Ա. ԱՍՄԱՆԳՈՒԼՅԱՆ, Լ. Կ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ

ՊԱՐԱՖԵՆԻ ԵՎ ՆՐԱ ՄԵՏԱՐՈՒԻՏ N-ՔԼՈՐՖԵՆՈՒԻ
ՔՈՒՆԱՐԱՆԱԿԱՆ-ՀԻԳԻԵՆԻԿ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՄԱՍԻՆ

Համեմատական ուսումնասիրման են ենթարկվել բույսերի աճի կարգավորիչ պարաֆենի և նրա մետարոլիտ N-քլորֆենոլի թունավոր հատկություններն ու բջջածագումնաբանական ակտիվությունը: Ցույց է տրված, որ սուր թունականության պարամետրերով մետարոլիտը ելանյութից ավելի վտանգավոր է, իսկ խրոնիկական թունավորման հավանականության առումով՝ ընդհակառակն: Առաջարկվում է հիգիենիկ սահմանակարգման ժամանակ նախընտրել նյութերի խրոնիկական թունականության ցուցանիշները:

[H. Ts. ASLANIAN, H. V. AVETISIAN, S. A. HAROUTYUNIAN,
A. A. ASMANGOULIAN, L. K. AYVAZIAN

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC EVALUATION OF PARAFEN AND ITS METABOLITE p-CHLORPHENOL

The comparative study was performed of toxic properties and cytogenic activity of a plant growth regulator Parafen and its metabolite p-chlorophenol. It was demonstrated, that as to its acute toxicity the metabolite was more dangerous than the parent compound, and vice versa as to the ability to cause the chronic pollution.

It was suggested to prefer the indices of chronic toxicity, when giving the hygienic reglamentations of the compound.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антонович Е. А. В кн.: Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов, ч. 1. Киев, 1981, с. 26.
2. Арутюнян С. А., Барселянц Г. Б. Биол. журн. Армения, 1982, 35, 12, с. 958.
3. Константинова Т. К., Ефременко Л. П., Антоенко П. А. и др. В кн.: Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов, ч. II. Киев, 1981, с. 114.
4. Мельников Н. Н., Волков А. И., Короткова О. А. Пестициды и окружающая среда. М., 1977.
5. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. Л., 1969.
6. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов (под ред. Л. И. Медведя), ВНИИГИНТОКС. Киев, 1969.
7. Пилинская М. А., Степанова Л. С. Цитология и генетика, 1984, 18, 1, с. 17.
8. Саноцкий И. В., Уланова И. П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке химических соединений. М., 1975.

9. Сперанский С. В. Фармакология и токсикология, 1965, 28, 1, с. 123.
10. Хелми Р. М. Фармакол. и токсикол., 1965, 23, 2, с. 137.
11. Crosby D. G., Wong A. S. J. Agr. Food Chem., 1973, 21, 1049.
12. Ford C., Wollam D. A. Exp. Cell. Res., 1963, 32, 2, 320.

УДК 615.9:668.812.16

Э. А. БАБАЯН, А. В. АЛЕКСАНДРЯН

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИАНУРАТА МЕЛАМИНА, МЕЛАМИНА И ЦИАНУРОВОЙ КИСЛОТЫ

В эксперименте установлены основные параметры токсичности и характер действия цианурата меламина, меламина и циануровой кислоты. Установлены предельно допустимые концентрации этих веществ в воздухе рабочей зоны.

Цианурат меламина и его составные части—меламин и циануровая кислота широко применяются во многих отраслях народного хозяйства. Токсические свойства их изучены недостаточно. Так, в доступной литературе отсутствуют данные по токсикологии цианурата меламина, а единичные публикации [1—5] о токсичности его компонентов не позволяют судить о направленности и характере их действия на организм. Не установлены также и санитарные стандарты допустимого содержания указанных веществ в воздухе рабочей зоны. Указанные обстоятельства явились предпосылкой к проведению настоящих исследований.

Материал и методы

Токсичность цианурата меламина, меламина и циануровой кислоты изучалась при однократном и многократном поступлении в организм теплокровных животных (белые мыши и крысы) при различных путях их введения.

Принимая во внимание принадлежность изученных веществ к одному гомологическому ряду гетероциклических соединений группы симметриазинов, однонаправленность и степень выраженности изменений функционального состояния организма подопытных животных, а также более выраженную токсичность цианурата меламина по сравнению с меламином и циануровой кислотой, представлялось правомерным изучить действие этих веществ в хроническом ингаляционном эксперименте на примере цианурата меламина.

Для оценки вредного действия цианурата меламина были использованы следующие показатели: изменение массы тела, суммационно-подпороговый показатель (СПП), потребление кислорода, содержание гемоглобина, эритроцитов, сахара, холестерина в периферической крови, активность церулоплазмينا, аланин- и аспартаттрансаминаз (АЛТ и АСТ), ацетил- и бутрилхолинэстераз, щелочной и кислой фосфатаз, содержание свободных SH-групп, общего белка и его фракций, содержание в моче и крови креатинина и мочевины, белка и хлоридов в моче, остаточного азота в крови.