

прессивного воздействия на организм, что имеет важное значение при его применении в клинической онкологии.

ОНЦ им. В. А. Фанарджяна

Поступила 10/IV 1986 г.

1. Լ. Ն. ՄԿՐՏԵՅԱՆ, Մ. Ա. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ, Ս. Հ. ՇՈՒՔՈՐԻԱՆ, Բ. Խ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ,
2. Ե. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ,

ՔԵՅԻԼՈՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԼՅԱՐԴԻ ՄՉՎԱԾՔԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՅԱԿ
ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԻՄՈՒՆՈՒԵԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԻ ՇԱՐՔ
ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Կատարված փորձերի արդյունքներից պարզվել է, որ լյարդի քեյլոն պարունակող մզվածքի ներարկումից առողջ սպիտակ առնետների օրգանիզմի իմունոռեակտիվության տեղական անկում չի առաջանում: Այս հանգամանքը կարևոր նշանակություն է ստանում քեյլոնի կլինիկական օգտագործման հնարավորության համար:

L. N. MKRTCHIAN, M. A. MOVSESSIAN, S. G. SHUKURIAN, T. Kh. SAHAKIAN,
D. E. HAROUTUYNIAN, E. M. CHARIBIAN

THE INFLUENCE OF HEPATIC CHALONE-CONTAINING EXTRACT ON SOME INDICES OF IMMUNOREACTIVITY IN EXPERIMENT

It is shown, that chalone-containing hepatic extract does not depress steady immunoreactivity of albino rats in experiment, which allows to recommend its application in clinical oncology.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ермолова З. В., Буяновская И. С. Руководство по сывороточному и вакцинному делу. М., 1943.
2. Захаров В. Б., Пухальская В. Г. Экспер. онкол., 1984, т. 6, 2 стр. 26.
3. Малыгин А. М., Погодина М. Ф., Чернышова В. Я., Фель В. Я. Иммунология, 1984, 4, с. 46.
4. Verly W. G. et al. Canadian J. of Bloch., 1971, 49, 1376.
5. Zaxlberg O. B. Nature Lond., 1964, 202, 1231.

УДК 615.9 : 541.64

А. А. МЕДОЯН, Т. Е. ГУЛОЯН, С. О. ТЕР-ЗАКАРЯН, С. А. АРУТЮНЯН

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОНОЭТАНОЛАМИДОВ

Изучены токсикологические свойства моноэтаноламидов (МЭА) в острых и субхроническом экспериментах. Установлено, что исследуемая фракция МЭА относится к числу малотоксичных веществ, не обладает местно-раздражающими, кожно-резорбтивными и сенсibiliзирующими свойствами, оказывает умеренно выраженное раздражающее действие на слизистые глаз, имеет слабо выраженные кумулятивные свойства.

В настоящей работе изучалась фракция моноэтаноламидов C_{10} — C_{16} кислот, предлагаемая для применения в качестве активатора вул-

анизации резин, используемых в доильных аппаратах, а также для изготовления молокопроводящих шлангов. Фракция $C_{10}-C_{16}$ МЭА представляет собой хрупкую массу светло-желтого цвета со слабо выраженным специфическим запахом. Получается прямым синтезом этаноламина с соответствующей фракцией синтетических жирных кислот.

Целью проводимых исследований является гигиеническое регламентирование безопасного применения указанной фракции МЭА. В задачу настоящего этапа работы входило определение среднесмертельных и пороговых доз при однократном введении в желудок животных, изучение местно-раздражающих, кожно-резорбтивных, сенсибилизирующих и кумулятивных свойств МЭА.

Материал и методы

Токсикологические исследования МЭА проводились с учетом существующих принципов изучения и гигиенического нормирования компонентов резин, контактирующих с пищевыми продуктами [6]. Опыты по определению местно-раздражающих, кожно-резорбтивных, кумулятивных свойств проводились на кроликах, белых крысах, белых мышах, сенсибилизирующее действие изучалось на морских свинках.

Определение среднесмертельных доз и изучение раздражающих, кожно-резорбтивных и сенсибилизирующих свойств МЭА проводилось по общепринятым методам [1, 10].

Для изучения кумулятивных свойств МЭА вводились в желудок белых крыс в виде водной суспензии 5 раз в неделю в течение 4 месяцев. Для выявления возможных патологических сдвигов осуществлялось постоянное наблюдение и изучался ряд показателей состояния организма подопытных животных: динамика прироста массы тела, интенсивность газообмена [4], суммация ЦНС подпороговых электрических импульсов, количество лейкоцитов, эритроцитов и содержание гемоглобина в периферической крови [9], содержание глюкозы в сыворотке крови [7], активность холинэстеразы в крови [8], функциональное состояние коры головного мозга [2].

По окончании экспериментов определялись коэффициенты масс внутренних органов и проводилось их гигиеническое исследование. Статистическая обработка полученных данных проводилась по методам вариационной статистики [3].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что при однократном введении МЭА в желудок белых мышей в дозах 1000, 2000 мг/кг и белых крыс в дозах 1000, 2500, 5000, 7500, 10000 мг/кг случаев гибели животных не наблюдается. Таким образом, фракция $C_{10}-C_{16}$ МЭА по своим параметрам токсичности относится к числу малотоксичных веществ [11].

При однократном введении МЭА в желудок белых крыс в дозах до 4000 мг/кг существенного влияния на активность холинэстеразы не наблюдалось. Пороговая доза однократного действия МЭА по влиянию

на суммационные свойства ЦНС составляла 2000, подпороговая—1000 мг/кг.

Было установлено, что при нанесении на кожу подопытных животных 60% (насыщенной) водной суспензии фракция МЭА не оказывает местно-раздражающего, кожно-резорбтивного и сенсибилизирующего действия. Однако при внесении той же суспензии в конъюнктивный мешок глаза кроликов наблюдалось слезотечение, умеренно выраженная гиперемия, появление мутной воспалительной оболочки по всей поверхности слизистой в течение 6—7 суток. Полученные результаты свидетельствуют об умеренной выраженности раздражающего действия МЭА на слизистые глаза. Следовательно, для избежания раздражающего действия при работе с фракцией C_{10} — C_{16} МЭА необходимо предпринимать известные меры защиты глаз. При многократном (в течение 4 месяцев) введении в желудок фракции в дозах 200, 500 и 1000 мг/кг наблюдалось слабовыраженное, но статистически достоверное ($P < 0,05$) понижение количества лейкоцитов, изменение содержания глюкозы в периферической крови (таблица). Исходя из того, что один из основных фрагментов молекулы МЭА—этаноламин—может оказывать вредное воздействие на высшие отделы ЦНС, изучалась также условнорефлекторная деятельность у подопытных животных. При этом было установлено, что ежедневное четырехмесячное введение препарата в дозах 200 и 500 мг/кг не оказывало действия на скорость развития угасательного торможения. Процесс развития внутреннего торможения протекал аналогично с контрольными животными.

Однако в группе животных, получивших препарат в наибольшей дозе—1000 мг/кг, угасательное торможение развивалось параллельно с контролем до 5-го дня исследования. В последующие дни процесс угасания внутреннего торможения был существенно растянут во времени и скорость его развития достоверно отличалась от контроля.

Таким образом, препарат в наибольшей из испытанных доз оказывает определенное действие на способность корковых клеток к развитию внутреннего торможения при угасании ориентировочной реакции на звонок. В остальных показателях существенных изменений, по сравнению с контролем, не было обнаружено.

Количество лейкоцитов и содержание глюкозы в крови подопытных крыс

Дозы препара- тата, мг/кг	Статистиче- ские показа- тели	Содержание глюкозы, ммоль/л			Колич. лейкоци- тов, 10 ⁹ /л	
		дни наблюдений				
		60-й	90-й	120-й	90-й	120-й
1000	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	3,14 0,29	4,15 0,13	3,15 0,45	12,47 0,68	10,92 0,26
	P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
500	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	2,67 0,16	3,61 0,29	3,54 0,28	13,61 0,66	10,98 0,67
	P	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
200	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	3,55 0,16	3,39 0,26	3,31 0,25	10,71 1,10	12,25 1,09
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Контроль	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	3,59 0,16	3,43 0,25	3,73 0,28	12,24 0,60	13,11 0,49

Следует отметить, что полученные результаты в основном коррелируют с литературными данными о малотоксичности, слабой выраженности кумулятивных свойств, раздражающем действии на слизистые глаза и влиянии на условнорефлекторную деятельность подопытных животных основных компонентов синтеза МЭА—этанолamina и высших жирных кислот [5, 12]. Одной из причин, обуславливающих такую корреляцию, по-видимому, можно считать возможный гидролиз МЭА и высвобождение этаноламина и жирных кислот.

Таким образом, на основании полученных результатов можно дать положительную первичную токсикологическую оценку изученной фракции МЭА. Рекомендуется продолжить исследования в плане гигиенического нормирования фракции C_{10} — C_{16} МЭА в молоке и разработки гигиенических регламентов безопасного применения резин, полученных при использовании МЭА в качестве активатора вулканизации.

Филнал ВНИИГИНТОКСА
МЗ СССР

Поступила 22/V 1986 г.

Ա. Ա. ՄԵԴՅԱՆ, Բ. Ե. ԴՈՒԼՅԱՆ, Ս. Հ. ՅԵՐ-ԶԱԿԱՐՅԱՆ, Ս. Հ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ՄՈՆՈԷԹԱՆՈԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ԹՈՒՆԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ուսումնասիրվել են C_{10} — C_{16} ճարպաթթուների մոնոէթանոլամիդային (ՄԷԱ) ֆրակցիայի թունաբանական հատկությունները:

Ցույց է տրված, որ ՄԷԱ ունեն թույլ արտահայտված թունավոր, կու-մուլյատիվ և աչքի լորձաթաղանթը չափավոր գրգռող հատկություններ: Պարզ-ված է նաև որ ՄԷԱ չունեն մաշկը գրգռող, մաշկանեզորբորիվ և սնն-սիրիլիզացնող հատկություններ: Հետազոտված ֆրակցիային տրված է դրա-կան թունաբանական գնահատական և առաջարկված է շարունակել հետա-զոտությունները ՄԷԱ թույլատրելի քանակները կաթում սահմանելու համար:

A. A. MEDOYAN, T. E. GULOYAN, S. H. TER-ZAKARIAN, S. A. HAROUTYUNIAN
TOXICOLOGICAL STUDY OF MONOETHANOLAMIDES

The study was made on toxic properties of monoethanolamides (MEA) in both acute and subchronic experiments. It was established, that the tested fraction of MEA belonged to the number of low toxic substances and possessed no skin-irritative, skin-resorptive, sensibilizing properties. MEA produced moderately expressed eye mucous irritation. Monoethanol-amides possessed mildly expressed cumulative properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеева О. Г., Дуева А. Н. Аллергия к промышленным химическим соединениям М., 1978.
2. Арутюнян С. А., Барсельянц Г. Б. Биол. ж. Армении, 1982, 35, 12, с. 958.
3. Бельский М. Л. В кн.: Элементы количественной оценки биологического эффекта. М., 1963, с. 5.
4. Елизаров О. Н. В кн.: Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М., 1971, с. 80.
5. Измеров Н. Ф., Саноцкий И. В., Сидоров К. К. В сб.: Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М., 1977, с. 187.

6. Инструкция по санитарно-химическому исследованию резины и изделий из нее для контакта с пищевыми продуктами. М., 1976.
7. Колб В. Г., Камышников В. С. В кн.: Клиническая биохимия. Минск, 1971, с. 114.
8. Лемперт М. Д. В кн.: Биохимические методы исследования. Кишинев, 1968, с. 205.
9. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. М., 1974.
10. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование допустимых уровней загрязнений кожи (методические указания). М., 1980.
11. Станкевич В. В., Генель С. В., Глоевая В. Л. В кн.: Токсикология и гигиена применения полимерных материалов в пищевой промышленности. М., 1980, с. 127.
12. Шефтель В. О. Полимерные материалы (токсические свойства). М., 1982.

УДК 615.03

А. С. ОГАНЕСЯН

СВЯЗЫВАНИЕ ДИМЕКУМАРОНА, ФУБРОМЕГАНА И КВАТЕРОНА С АЛЬБУМИНОМ СЫВОРОТКИ КРОВИ (сообщение II)

Проведено исследование связывания четвертичных аммониевых соединений—димекумарона, фубромегана и кватерона—с сывороточным альбумином методом равновесного диализа. Установлено, что степень связывания препаратов с альбумином прямо пропорциональна их липофильности.

Димекумарон, фубромеган и кватерон—четвертичные аммониевые соединения, проявляющие высокую биологическую активность [1—3].

Фармакологический эффект лекарственных средств в немалой степени обусловлен скоростью всасывания, распределения и выведения препаратов в организме. Одним из факторов, влияющих на процессы распределения и выведения лекарств, является их способность взаимодействовать с сывороточным альбумином [7, 8]. Скорость и степень такого взаимодействия зависят от структуры препаратов и обусловлены характером возникающих при этом химических связей. Так, при «гидрофобном типе» связи, характеризующемся взаимным притяжением неполяризованных участков взаимодействующих молекул, степень связывания с альбумином зависит, в первую очередь, от липофильности связываемых соединений [5]. «Гидрофобный тип» связи с белками характерен для многих веществ, в том числе для четвертичных аммониевых соединений [5, 9, 10].

В связи с этим представляло интерес исследование зависимости степени связывания четвертичных аммониевых соединений—димекумарона, фубромегана и кватерона—с альбумином сыворотки крови от их липофильности.

Материал и методы

В исследованиях были использованы растворы препаратов (10^{-4} М) и лиофилизированного альбумина сыворотки крови («Lachema» ЧССР, $5 \cdot 10^{-4}$ М) в фосфатном буфере (рН-7,4). Связывание соединений с альбумином изучали методом равновесного диализа [6], используя