

Э.В. Рубан

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРАСИТЕЛЯ РИАЗОЛАНА ЗЕЛЕНОГО 4Ж

Рубежанский филиал ВНУ им. В.Даля, г. Рубежное

Риазоланы — наиболее перспективный класс кислотных металлосодержащих красителей для крашения шерсти, натурального шелка, полиамидных волокон, а также кожи, дерева и бумаги. В качестве металла они содержат атомы хрома и кобальта. Их токсикологические свойства изучены в работах [1-2].

Единственным представителем этого класса красителей, содержащий атом железа, является риазолан зеленый 4Ж, который представляет собой комплекс следующего строения:

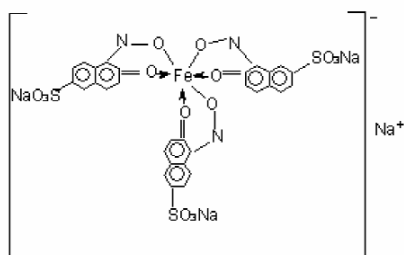


Рисунок. Структурная формула риазолана зеленого 4Ж

Изучение токсикологических свойств этого красителя представляет интерес в отношении поиска других железосодержащих красителей и является целью настоящего исследования.

Исследование токсических свойств Риазолана зеленого 4Ж выполнено в соответствии с [3]. Эксперименты проводили на нелинейных белых крысах и мышах. Применяли следующие воздействия: однократное и повторное пероральное введение; нанесение на кожу и слизистые оболочки глаз. В каждой группе было 6-10 животных.

При однократном пероральном и внутрибрюшинном введении этого красителя (в виде 50% взвеси в 2% крахмальном геле) учитывали гибель и выживаемость животных в течение 14 сут, а также картину острой ин-

токсикации. Параметры LD_0 и LD_{100} находили экспериментально, LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} определяли методом "пробит-анализа" [4,5].

Характер действия на организм животных изучен на крысах-самцах при введении в желудок дозы, равной 1000 мг/кг, 5 раз в неделю в течение 1 мес.

Состояние животных при различных путях воздействия оценивали с помощью следующих тестов: двигательная активность в замкнутом пространстве, норковый рефлекс с использованием установки "Рефлекс" [6], частота дыхания, суточный диурез, содержание белка в моче [7], количество эритроцитов в крови [9], показатели сыворотки крови (содержание белка [8], хлоридов, мочевины, тимоловая проба, активность АСТ и АЛТ с использованием набора "Биотест").

Действие красителя на кожу и слизистые оболочки глаз оценено общепринятыми методами [10].

Среднесмертельная доза (LD_{50}) при введении в желудок риазолана зеленого 4Ж для мышей составляет 9870 ± 760 мг/кг массы тела. Через 1 ч после введения красителя у животных шерсть взъерошена, отмечают шаткая походка, неопрятность, через 2 ч мыши на раздражители реагируют вяло, гибель наблюдается в течение первых 18 часов. Среднее время гибели (ET_{50}) составило $6,9 \pm 1,0$ часов. На вскрытии животных, получивших дозу 7500 мг/кг массы тела, изменений внутренних орга-

нов не обнаружено.

Внутрибрюшинно белым крысам вводили 50% раствор красителя в 2% крахмальном геле в дозах 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 3000 мг/кг, 4500 мг/кг и 6750 мг/кг массы тела. Экспериментально найденная величина LD_{50} составила 2540 ± 610 мг/кг.

В картине отравления преобладали симптомы общетоксического действия: животные возбуждены, сворачивались клубком, подтягивали живот. Гибель начиналась через 30-40 мин после введения вещества. Оставшиеся в живых животные уже в течение первого часа были подвижны, на звук и прикосновение реагировали активно. Зеленый оттенок лапок и ушей оставался в течение всего срока наблюдения. Масса животных опытных групп была ниже, чем контрольной.

На вскрытии животных (доза 500 мг/кг), умерщвленных (передозировка эфирного наркоза) в конце срока наблюдения, выявлено прокрашивание почек в зеленый цвет. Отмечали увеличение коэффициентов масс печени, селезенки, снижение коэффициентов массы надпочечников.

Параметры токсикометрии при однократном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении красителя представлены в табл. 1.

Риазолан зеленый 4Ж по критерию LD_{50} в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4-му классу опасности (малоопасные вещества).

Местнораздражающее действие изучали при внесении мелкодисперсного порошка в глаз крыс и однократном нанесении 50% водной пасты на освобожденный от шерсти участок кожи крыс с четырехчасовой экспозицией. Установлено, что краситель местнораздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз не оказывает.

Ориентировочную оценку кожно-резорбтивного действия красителя проводили на белых крысах-самках при двадцатикратном погру-

Таблица 1

Параметры токсикометрии (мг/кг) при однократном введении красителя

Вид животных, путь введения	DL_{16}	DL_{50}	DL_{84}	Коэффициент вариальности смертельных доз
Мыши, в/ж	7920	9870 ± 760	12300	1,55
Крысы, в/б	1100	2540 ± 610	5890	5,35

жении 2/3 хвоста в нативное вещество (выдержка 4 ч, 5 раз в неделю) [10]. Установлено, что риазолан зеленый 4Ж не проникает через неповрежденную кожу, т.е. не проявляет резорбтивного эффекта.

Характер действия красителя изучен при повторном внутрижелудочном введении крысам-самцам дозы 1000 мг/кг в течение 30 дней (5 введений в неделю). Животных обследовали до начала опыта, после 5, 10 и 20 введений.

После 5 введений у крыс наблю-

далось снижение поведенческих реакций, уменьшение содержания эритроцитов и ретикулоцитов в крови. После 10 введений содержание эритроцитов в крови оставалось пониженным, а уровень ретикулоцитов был выше, чем в контроле. Наблюдался лейкоцитоз. В сыворотке крови снизилось содержание общего белка, активность АЛТ и АСТ. В моче выявлено увеличение содержания хлоридов и креатинина, а также общего белка.

К концу опыта (20 введений) мор-

фологические показатели крови нормализовались. В моче уровень креатинина снизился, но отличие от контроля оставалось достоверным. В сыворотке крови наблюдалось изменение показателя тимоловой пробы (увеличение мутности), активность АСТ и АЛТ была понижена, уменьшилось содержание хлоридов (табл. 2).

Данные подострого опыта показывают, что краситель при повторном поступлении оказывает на организм крыс общетоксическое действие с преимущественным влияни-

Таблица 2

Функциональные, гематологические и биохимические показатели ($\bar{x} \pm S_x$) у крыс при повторном внутрижелудочном введении Риазолаана зеленого 4Ж

Показатели	Исходный фон	5 введений	10 введений	20 дней введений
Число реализаций норкового рефлекса за 3 мин	2.9 ± 0.6 3.0 ± 0.5	$1.0 \pm 0.4^*$ 2.7 ± 0.6	2.6 ± 0.3 2.8 ± 0.5	2.1 ± 0.4 2.6 ± 0.5
СПП, В	8.7 ± 0.4 8.6 ± 0.5	9.8 ± 1.3 8.4 ± 0.4	9.0 ± 0.4 8.0 ± 0.4	7.1 ± 0.9 8.0 ± 0.2
Активность в ограниченном пространстве за 3 мин	2.6 ± 0.4 2.9 ± 1.3	$0.7 \pm 0.4^*$ 2.2 ± 0.3	3.1 ± 0.6 2.9 ± 0.7	3.2 ± 0.7 2.6 ± 0.7
Суточный диурез, мл	5.07 ± 0.12 4.95 ± 0.06	4.86 ± 0.16 4.9 ± 0.09	4.49 ± 0.39 4.25 ± 0.20	6.14 ± 0.08 6.17 ± 0.10
Белок в моче, г/л	0.04 ± 0.003 0.044 ± 0.003	0.043 ± 0.002 0.044 ± 0.002	$0.105 \pm 0.017^*$ 0.53 ± 0.002	0.039 ± 0.001 0.043 ± 0.003
Хлориды в моче, ммоль/л	93.6 ± 1.8 92.6 ± 1.7	92.9 ± 2.16 93.4 ± 1.9	$175.2 \pm 10.5^*$ 94.2 ± 2.1	68.6 ± 2.9 65.2 ± 1.8
Креатинин в моче, мг %	6.0 ± 0.12 5.86 ± 0.15	5.96 ± 0.11 6.01 ± 0.08	$7.68 \pm 0.16^*$ 6.0 ± 0.15	$6.94 \pm 0.32^*$ 6.13 ± 0.09
Эритроциты, млн./мкл	7.56 ± 0.04 7.58 ± 0.06	$6.42 \pm 0.16^*$ 7.38 ± 0.08	$6.98 \pm 0.06^*$ 7.27 ± 0.08	7.51 ± 0.18 7.58 ± 0.13
Гемоглобин, г%	14.15 ± 0.16 14.01 ± 0.28	13.04 ± 0.46 14.0 ± 0.33	14.07 ± 0.18 13.88 ± 0.31	14.3 ± 0.42 14.08 ± 0.32
Лейкоциты, тыс./мкл	7.94 ± 0.13 7.93 ± 0.14	7.49 ± 0.19 7.81 ± 0.21	$10.17 \pm 0.62^*$ 7.65 ± 0.22	8.06 ± 0.28 7.82 ± 0.19
Ретикулоциты, %	31.3 ± 0.56 31.5 ± 1.05	$21.4 \pm 0.7^*$ 31.7 ± 0.58	$33.4 \pm 0.89^*$ 29.3 ± 1.28	34.0 ± 2.34 30.3 ± 1.17
Тимоловая проба в сыворотке крови, ед.мутности	1.69 ± 0.06 1.7 ± 0.06	1.63 ± 0.07 1.68 ± 0.09	2.0 ± 0.17 1.74 ± 0.07	$2.15 \pm 0.12^*$ 1.68 ± 0.09
Креатинин, мг%	2.09 ± 0.08 2.2 ± 0.07	2.12 ± 0.07 2.2 ± 0.06	2.06 ± 0.05 2.13 ± 0.06	2.13 ± 0.07 2.09 ± 0.06
Общий белок, г%	7.19 ± 0.08 7.09 ± 0.09	7.27 ± 0.09 7.13 ± 0.08	$6.8 \pm 0.12^*$ 7.13 ± 0.09	7.26 ± 0.11 7.12 ± 0.08
Хлориды в сыворотке крови, ммоль/л	129.5 ± 1.2 125.2 ± 1.8	128.1 ± 1.6 127.3 ± 1.5	126.2 ± 3.1 120.4 ± 1.1	100.7 ± 1.98 111.2 ± 2.1
Активность АСТ в сыворотке крови, ммоль/л	2.65 ± 0.03 2.63 ± 0.04	2.64 ± 0.03 2.63 ± 0.03	$1.83 \pm 0.07^*$ 2.65 ± 0.04	$1.93 \pm 0.06^*$ 2.62 ± 0.04
Активность АЛТ в сыворотке крови, ммоль/л	2.55 ± 0.02 2.53 ± 0.02	2.51 ± 0.01 2.54 ± 0.01	$1.91 \pm 0.08^*$ 2.53 ± 0.03	$1.89 \pm 0.06^*$ 2.55 ± 0.02

Примечания: 1. В числителе — опыт, в знаменателе — контроль, 2. * — $p < 0.05$ по отношению к контролю.

ем на кровь и ферментные системы.

Выводы

1. Риазолан зеленый 4Ж по критерию ЛД₅₀ при введении в желудок (мышь) оказывает на организм общетоксическое действие и относится к IV классу опасности (малоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76.
2. При повторном воздействии на организм риазолан зеленый 4Ж

оказывает влияние на кровь, снижает активность АЛТ и АСТ. Наиболее ранние изменения наступают в крови (уменьшение содержания эритроцитов, ретикулоцитов).

3. Местнораздражающего и кожно-резорбтивного действия на кожу краситель не оказывает, слизистые оболочки не раздражает.
4. Исходя из полученных данных о токсических свойствах красителя

органического риазолана зеленого 4Ж, учитывая принадлежность его к малоопасным веществам и общетоксический характер действия на организм, предложено ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) этого красителя для атмосферного воздуха населенных мест принять равным 0,03 мг/м³.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Полищук С.А., Рубан Э.В.* Гигиеническая оценка ингаляционного воздействия кобальтсодержащих красителей на функциональное состояние организма// *Современные пробл. токсикол.* — 2006. — №2 — С. 48-53.
2. *Быков С.Т., Рубан Э.В. Бенца Т.А., и др.* К обоснованию ОБУВ красителя органического риазолана кислотного зеленого 4Ж в атмосферном воздухе населенных мест. /Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Наука і освіта 2003" — Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2003. — С. 50-51.
3. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. МУ № 2630 — 82 от 25.11.82. — М., 1982.
4. *Прозоровский В.В.* Использование методов наименьших квадратов для "пробит-анализа" кривых летальности// *Фармакол. и токсикол.* — 1962. — № 10 — С. 116-119.
5. *Прозоровский В.В., Прозоровская М.П., Демченко В.М.* Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки// *Фармакол. и токсикол.* — 1978. — № 4 — С. 497-502.
6. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. МУ № 2166 — 80. — К., 1980.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник (под ред. В.В. Меньшикова). — М.: Медицина, 1987. — С. 123-124.
8. *Ронин В.С., Старобинец Г.М.* Определение общего белка в сыворотке крови с помощью рефрактометра. Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований. — М.: Медицина, 1977. - С.267-269.
9. *Лугов В.А.* Определение количества эритроцитов в крови крыс с помощью ФЭК// *Гигиена труда и профзаболевания.* — 1976. — № 1. — С. 57-58.
10. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно-допустимого уровня (ПДУ) загрязнения кожи. МУ № 2108 — 79. — М., 1980.

Е.В.Рубан

ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БАРВНИКА РІАЗОЛАНА ЗЕЛЕНОГО 4Ж

Досліджувалися токсикологічні властивості барвника риазолана зеленого 4Ж при одноразовому, повторному введенні у шлунок, внутрішньоочеревинно, нанесенні на шкіру і слизові оболонки ока.

Введення щурам у шлунок дози 10000 мг/кг загинули тварин не викликало. При пероральному введенні барвника мишам ЛД₅₀ складала 9870 ± 760 мг/кг. Середній час загибелі мишей — 6,87 ± 0,99 годин.

При введенні барвника внутрішньоочеревинно (щури) ЛД₅₀ знайдена на рівні 2540 ± 610 мг/кг. Картина отруєння: збудження, забарвлення кінцівок у колір барвника; пізніше — судом, бокове положення, загибель.

Повторне пероральне введення барвника щурам у дозі 1000 мг/кг протягом 30 днів викликало коливання рівня еритроцитів і ретикулоцитів у крові. У сироватці спостерігалась зміна показника тимолової проби, зниження активності ферментних систем, зменшення вмісту хлоридів. Виявлено збільшення коефіцієнтів мас селезінки і наднирників.

Барвник не подразнює шкіру і слизові оболонки ока, не проникає через неушкоджену шкіру.

Пропонується ОБРВ для барвника риазолана зеленого 4Ж в атмосфері населених пунктів нарівні 0,03 мг/м³.

E.V. Ruban

TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF RIAZOLAN GREEN 4ZH DYE

Toxicological properties of Riazolan green 4ZH dye have been studied under one-shot single, repeated introduction in to the stomach, in a peritoneum, putting on the skin and eye mucosa.

Introducing a dose of 10000 mg/kg into the rats' stomach didn't cause animals death. Under the peroral introduction of the dye LD₅₀ for mice equals 9870 ± 760 mg/kg. Average effective time of mice death (ET50) equals to 6.87 ± 0.99 hours.

Under the intra-abdominal introduction of the dye LD₅₀ for rats has been found as 2540 ± 610 mg/kg. Intoxication picture is agitation, extremities dying and later, convulsions and death.

The repeated peroral introduction of the dye in a dose of 1000 mg/kg during 30 days caused the level fluctuation of red corpuscles and reticulocytes in a blood. In the whey one can note index change of thymol test, decline of activity of the enzymic systems, decrease of chlorides content.

In the process of examined animals dissection it was found that coefficients of spleen and adrenal masses were increased. The dye doesn't irritate the skin and eye mucosa and doesn't penetrate through the undamaged skin.

Tentative safe level of influence for Riazolan green 4ZH in atmosphere air of inhabited areas is proposed as 0.03 mg/m³.