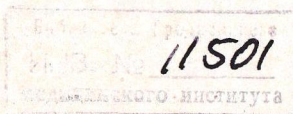


Н. М. КУРБАТ

Экспериментальная характеристика
этиленбисдитиокарбаматов и эфиров
дитиокарбаминовой кислоты

Автореферат

*диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук*



Смоленск

1968

Работа выполнена на кафедре фармакологии (зав. кафедрой — профессор М. В. КОРАБЛЕВ) Гродненского государственного медицинского института (ректор — доцент Д. А. МАСЛАКОВ).

Научный руководитель — доктор медицинских наук, профессор М. В. КОРАБЛЕВ.

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук, профессор
МИТРОФАНОВ А. И.
2. Кандидат биологических наук МЕДВЕДКОВА А. И.

Ведущее высшее учебное заведение — Минский медицинский институт.

Автореферат разослан 1 апреля 1968,

Защита состоится « 6 мая » 1968 г.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института (г. Смоленск, ул. Н. Крупской, 28).

Производные дитиокарбаминовой кислоты играют важное народнохозяйственное и медицинское значение. Они применяются во многих странах мира в промышленности (вулканизаторы каучука), в сельском хозяйстве (пестициды) и в медицине для лечения больных алкоголизмом (тетурам). Для этих целей синтезировано большое количество различных производных дитиокарбаминовой кислоты.

По химическому строению их можно разделить на следующие группы: тиурамсульфиды, дитиокарбаматы, эфиры дитиокарбаминовой кислоты и этиленбисдитиокарбаматы.

Масштабы применения данных соединений расширяются с каждым годом. Так, только в сельском хозяйстве США в 1958 г. их было использовано 4,1 тыс. т., а в 1962 г. — 16,7 тыс. т. На рынке в основном преобладают этиленбисдитиокарбаматы. В 1962 г. в США было продано 6,8 тыс. т. этиленбисдитиокарбамата марганца, 3,2 тыс. т. этиленбисдитиокарбамата цинка и 1,8 тыс. т. этиленбисдитиокарбамата натрия (О. Джонстон с соавтор., 1964).

Несмотря на чрезвычайно широкое использование этих соединений, влияние их на организм человека и животных изучено недостаточно. Исследования, выполненные в этом плане, в основном посвящены тиурамсульфидам и дитиокарбаматам.

Литературные данные, касающиеся медицинских вопросов этиленбисдитиокарбаматов, ограничены. На эту тему опубликовано около 30 работ. Исследования показали, что этиленбисдитиокарбаматы вызывают у рабочих, контактирующих с ними, дерматиты (Кампмейер, Хакк, 1954; Лабори с соавтор., 1964, 1966), вызывают у крыс гиперплазию щитовидной железы (Зайфтер, Эрих, 1948; Смит с соавтор., 1951, 1953), ингибируют в пробирке активность полифенолоксидазы, дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата и 6-фосфоглюконата (Овенс, 1954; Чефурка, 1957), тормозят биотрансформацию алкоголя (Лоди, 1961), способствуют увеличению в пробирке и в организме крыс количества глюкозы и янтарной кислоты (Р. А. Рязанова, 1966; Мореарт, Кроссан, 1962). В одной ра-

бсте указывается, что этиленбисдитиокарбамат цинка обладает эмбриотропным действием (Л. В. Марцонь, 1967).

Данные, посвященные экспериментальному изучению эфиров дитиокарбаминовой кислоты, в литературе отсутствуют.

В ходе настоящих исследований была поставлена задача изучить:

а) токсичность и общее действие этиленбисдитиокарбаматов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты при однократном и многократном введениях;

б) влияние их на снотворный эффект корковых и стволовых наркотиков;

в) действие на форменные элементы периферической крови и кроветворных органов;

г) влияние изучаемых соединений на активность ферментов (цитохромоксидаза, сукцинатдегидрогеназа) в организме крыс;

д) патоморфологические изменения в органах и тканях животных при многократном назначении.

Изучению подвергались химически чистые этиленбисдитиокарбаматы и эфиры дитиокарбаминовой кислоты, получившие широкое распространение в народном хозяйстве (табл. 1).

Ресинтез этих соединений был осуществлен на кафедре общей химии Гродненского мединститута под руководством зав. кафедрой доц. В. М. Введенского по методам, описанным в химической литературе (А. Я. Якубович, В. А. Климова, 1939; Клеппинг, 1951).

В сравнительных целях изучалась острая токсичность технических этиленбисдитиокарбаматов: цинка (тиецин) и марганца (тримангол).

Токсичность этиленбисдитиокарбаматов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты

Исследования проводились на 246 мышах и 324 крысах. Соединения назначались в желудок в форме взвеси в 2% слизи крахмала.

Токсичность изучаемых соединений, как показали опыты, определяется видовой чувствительностью животных, химическим строением (табл. 2), растворимостью, наличием технических примесей (табл. 3) и длительностью поступления этих препаратов в организм животных.

Учитывая классификацию Комитета по изучению и регламентации ядохимикатов при Главном санитарном управлении Министерства здравоохранения СССР (Л. Медведь, 1965) и ДЛ₅₀ (табл. 2), ЭБДТК-Н, ЭБДТК-Ц и ЭБДТК-М следует отнести к малотоксичным, ЭЭДЭДКК — к среднетоксичным, а МЭДМДКК — к высокотоксичным веществам. По ДЛ₅₀

Таблица 1

Строение, химическое и условное название изучавшихся соединений

Строение, название	Фирменные названия
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CS} - \text{S} - \text{Na} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CS} - \text{S} - \text{Na} \end{array}$ <p>ЭБДТК-Н (этиленбисдитиокарбамат натрия)</p>	<p>Дитап Д-14, ДСЕ Не-175, Пабам, Парзат</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CS} - \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CS} - \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \\ \\ \text{Zn} \end{array}$ <p>ЭБДТК-Ц (этиленбисдитиокарбамат цинка)</p>	<p>Аспор, Блитокс 10 и 65, Дитап-Штауб, Дитап Z-78, Дитекс, Дунонт фунгицид А, Зинеб, Не-178, Карбадни, Лонакол, М-555, Мильтокс, Новозир Н, Огранол Н, Парзат, Перонтап, Сабитап, Тнецип, Тизен, Тиозин А, Тиудоу поудер, Цимикс, Цинеб</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CS} - \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CS} - \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \\ \\ \text{Mn} \end{array}$ <p>ЭБДТК-М (этиленбисдитиокарбамат марганца)</p>	<p>Дитап М-22, Дитап—Марганец, Лонакол М, Манеб, Маизат, Мащат, МЕВ, Мп ЕВД, Роднаеб, Тримангол, Фузимап</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{N} - \text{CS} - \text{S} - \text{CH}_3 \end{array}$ <p>МЭДМДКК (S — метиловый эфир N₁N — диметилдитиокарба- миновой кислоты)</p>	<p>Форбиат, Цистогон</p>
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 - \text{N} - \text{CS} - \text{S} - \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>ЭЭДЭДКК (S — этиловый эфир N₁N — диэтил- дитиокарбаминовой кислоты)</p>	

(табл. 2) токсичность этиленбисдитиокарбаматов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты для мышей снижается следующим образом: МЭДМДКК > ЭЭДЭДКК > ЭБДТК-Н > ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М. Для крыс они располагаются таким образом: МЭДМДКК > ЭЭДЭДКК > ЭБДТК-Н > ЭБДТК-М, ЭБДТК-Ц.

Таблица 2

ДЛ₅₀ для мышей и крыс при однократном введении в желудок

Условное название соединения	Животные	ДЛ ₅₀ (г/кг)	Средняя продолжительность периодов отравления в часах		
			Возбуждение	Латентный	Депрессии
ЭБДТК-Н	мыши	1.365(1.074 + 1.734)	5—10 мин.	20—30 мин.	2
	крысы	1.375(1.066 + 1.774)	—	2—5	30—35
ЭБДТК-Ц	мыши	2.59 (1.86 + 3.60)	—	1—2	8—10
	крысы	3.87 (3.12 + 4.80)	—	12—19	40
ЭБДТК-М	мыши	2.91 (2.17 + 3.90)	—	3—4	11—15
	крысы	3.63 (2.89 + 4.56)	—	10—14	20—30
МЭДМДКК	мыши	0.116(0.094 + 0.144)	10—15 мин.	3—5	25—30
	крысы	0.062(0.047 + 0.083)	—	4—5	15—17
ЭЭДЭДКК	мыши	0.388(0.262 + 0.574)	—	12—14	30—32
	крысы	0.712(0.522 + 0.918)	—	9—11	20—22

Исследования сравнительного характера показали, что технические препараты этиленбисдитиокарбаматов менее токсичны, чем химически чистые соединения (табл. 3). Статистически значимая разница в токсичности отмечалась в экспериментах на мышах с ЭБДТК-Ц и тиацином, а в опытах на крысах — с ЭБДТК-М и триманголом. В двух других случаях наблюдалась выраженная тенденция к проявлению вышеуказанной закономерности.

Химически чистые соединения следует отнести к веществам, угнетающим функции организма. В картине отравления животных основное место занимают симптомы депрессии (анорексия, адинамия, атаксия, ослабление дыхания, снижение рефлекторной активности и др.). Длительность этого периода различна, зависит от соединения и вида животных и продолжается от 2 до 40 часов. В период прогрессирующей депрессии у животных развиваются: диарея, парезы, а затем параличи задних конечностей, судорожные явления (тремор,

Сравнительная токсичность химически чистых этиленбисдитиокарбаматов цинка и марганца и их технических продуктов (тиецин, тримангол) при однократном назначении в желудок

Препарат	ДЛ ₅₀ (г/кг) (с доверительными границами)	Сравнительная оценка токсичностей (с доверительными границами)
мыши		
ЭБДТК-Ц	2.59 (1.86 + 3.60)	в 5.06 (3.59 + 7.23) раза
Тиецин	13.1 (11.8 + 14.5)	
ЭБДТК-М	2.91 (2.17 + 3.90)	—
Тримангол	3.18 (2.66 + 3.80)	
крысы		
ЭБДТК-Ц	3.87 (3.12 + 4.80)	—
Тиецин	4.23 (2.78 + 6.43)	
ЭБДТК-М	3.63 (2.89 + 4.56)	в 1.63 (1.13 + 2.35) раза
Тримангол	5.92 (4.45 + 7.87)	

клонические и тонические судороги). Последние связаны, по-видимому, с тканевой гипоксией, возникающей в результате блокирования ферментов тканевого дыхания. Депрессии, как правило, предшествует латентная стадия, во время которой животные внешне и поведением не отличаются от интактных. Период двигательного возбуждения (беспокойство, беспорядочный бег, прыжки и т. д.), наблюдавшийся у мышей сразу же после введения ЭБДТК-Н и МЭДМДКК, связан, очевидно, с раздражающим действием их на слизистую желудочно-кишечного тракта животных.

Точно также протекало отравление у животных при назначении технических продуктов этиленбисдитиокарбаматов (тиецин, тримангол). Разница заключается в следующем. Во-первых, при назначении тиецина и тримангола период депрессии удлиняется, животные гибнут в более поздние сроки. Во-вторых, при введении тиецина у крыс отмечалось выпадение шерсти в области спины. Это явление, по всей вероятности, вызвано техническими примесями, содержащимися в тиецине, так как подобных изменений не наблюдалось при введении химически чистого этиленбисдитиокарбамата цинка.

Для более полной токсикологической характеристики, как известно, желательно иметь данные, полученные при многократном назначении того или иного соединения. Такого рода исследования дают возможность судить о кумулятивных

свойствах веществ, их биотрансформации и выведении из организма. Подобные данные необходимы для установления предельно допустимых доз (концентрацией) различных ядов, с которыми контактируется человек.

С этой целью изучаемые соединения (ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М и МЭДМДКК) назначались крысам в желудок один раз в день в течение 30 дней подряд в дозах $1/5$ и $1/20$ ДЛ₅₀ на кг веса.

ЭБДТК-Ц и ЭБДТК-М в дозе $1/5$ ДЛ₅₀ оказались токсичными. Вес животных прогрессивно снижался. К 29 дню эксперимента все крысы погибли. При назначении первого этиленбисдитиокарбамата половина крыс погибла тогда, когда они получили, в общей сложности, $1,2$ ДЛ₅₀ соединения (шестой день опыта). В экспериментах с ЭБДТК-М 50% крыс погибло после назначения им $2,8$ ДЛ₅₀ препарата (на 14-й день опыта).

МЭДМДКК, в отличие от этиленбисдитиокарбаматов, в дозе $1/5$ ДЛ₅₀ оказался мало токсичным. При введении его к тридцатому дню опыта погибла одна крыса, а все другие остались живы. Животные за этот период получили, в общей сложности, шесть ДЛ₅₀ соединения.

ЭБДТК-Ц и ЭБДТК-М в описываемой дозе тормозили (с 5 дня опыта) диурез и снижали вес селезенки. Вес щитовидной железы, надпочечников, почек и головного мозга статистически значимо возрастал. К концу эксперимента вес щитовидной железы под влиянием ЭБДТК-Ц увеличился на 165,4%, а под влиянием ЭБДТК-М— на 112,0% в сравнении с контролем.

В опытах с МЭДМДКК снижение мочевыведения наступило к 25—30 дню опыта. Вес щитовидной железы, надпочечников, легких, почек и селезенки не изменялся, сердца — уменьшался, а печени, наоборот, возрастал.

Результаты этих экспериментов дают основание считать, что ЭБДТК-Ц и ЭБДТК-М обладают кумулятивной активностью. Они, по-видимому, плохо разрушаются в организме и медленно выводятся. МЭДМДКК (соединение, гораздо токсичнее этиленбисдитиокарбаматов при однократном введении), наоборот, обладает слабым кумулятивным действием, он, очевидно, быстро разрушается и быстро выводится из организма.

При назначении соединений в дозе, равной $1/20$ ДЛ₅₀ на кг, токсические явления были слабо выражены. При введении ЭБДТК-Ц и ЭБДТК-М погибло по одной крысе, а при назна-

чении МЭДМДКК — две. Диурез у животных увеличивался, вес внутренних органов не изменялся. Статистически значимое увеличение щитовидной железы и надпочечников наблюдалось при назначении ЭБДТК-Ц.

Влияние этиленбисдитиокарбаматов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты на снотворный эффект наркотиков

Тиурамсульфиды и дитиокарбаматы удлиняют и усиливают у животных снотворный эффект корковых и стволовых наркотиков (М. В. Кораблев, 1962, 1965; Грубер с соавтор., 1954). В связи с этим представляло интерес выяснить влияние изучаемых соединений на снотворный эффект наркотиков.

Опыты проводились на 192 мышах. Соединения назначались в желудок однократно в дозе $1/10 D_{50}$ на кг. Контрольные мыши получали слизь крахмала. Через 50—60 мин. тем и другим подкожно вводились наркотики (гексенал, хлоралгидрат, уретан, спирт этиловый) в дозах, вызывающих сон. О длительности сна судили по времени нахождения животных в «боковом положении».

Проведенные эксперименты показали, что этиленбисдитиокарбаматы и эфиры дитиокарбаминовой кислоты весьма значительно удлиняют у мышей снотворное действие исследуемых наркотиков. Наряду с этим они способствуют развитию глубокого и спокойного сна, устраняют у животных стадию возбуждения, обычно предшествующую наступлению сна.

По активности исследуемые соединения могут быть расположены следующим образом: а) в сочетании с гексеналом: ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М > ЭЭДЭДКК, МЭДМДКК > ЭБДТК-Н, б) хлоралгидратом: ЭБДТК-М > МЭДМДКК, ЭБДТК-Ц > ЭБДТК-Н, ЭЭДЭДКК; в) уретаном: ЭБДТК-Н, ЭБДТК-Ц, ЭЭДЭДКК, МЭДМДКК, ЭБДТК-М; г) спиртом этиловым: ЭБДТК-Ц > ЭБДТК-М > ЭБДТК-Н, МЭДМДКК, ЭЭДЭДКК.

На современном уровне наших знаний по фармакологии и биохимии изучаемых соединений не представляется возможности указать на природу этого эффекта. Можно полагать, что этиленбисдитиокарбаматы и эфиры дитиокарбаминовой кислоты каким-то образом препятствуют разрушению или выделению из организма животных наркотических средств. Литературные данные (Гош, Квастел, 1954; Квастел, 1952), касающиеся биохимического действия наркотиков и ре-

зультаты наших биохимических исследований дают основание полагать, что в основе удлинения снотворного действия лежит торможение теми и другими активности цитохромоксидазы в центральной нервной системе животных.

Действие этиленбисдитиокарбаматов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты на форменные элементы периферической крови и кроветворных органов

Известно, что тиурамсульфиды и дитиокарбаматы являются типичными ингибиторами лейкопоэза. При длительном назначении они вызывают у кроликов резко выраженную лейко- и миелокариоцитопению, аплазию костного мозга и атрофию лимфоидной ткани (М. В. Кораблев, 1956, 1965). Данные о влиянии этиленбисдитиокарбаматов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты на кровь и кроветворные органы в литературе отсутствуют.

Опыты проводились на 60 кроликах. Соединения вводились в желудок один раз в день несколько дней подряд. Об эффективности соединений судили на основании исследований периферической крови, ядросодержащих клеток костного мозга (миелокариоциты) и гистологического изучения кроветворных органов.

Этиленбисдитиокарбаматы и эфиры дитиокарбаминовой кислоты, как показали эксперименты, вызывают у кроликов резко выраженную лейко- и миелокариоцитопению (табл. 4).

Таблица 4

Изменение показателей крови у кроликов при введении в желудок (один раз в день, не более 10 раз) изучаемых соединений

Доза (г/кг), количество введений	Количество животных	Лейкоциты, миелокариоциты	Эритроциты, гемоглобин
1	2	3	4

ЭБДТК-Н

0,01
(десять)

2

Изменений нет. Кролики живы.

—

0,03
(девять-десять)

3

На 11—25 день эксперимента — резко выраженная лейкопения. Общее кол. лейкоцитов снизилось в 2,3—6,5, лимфоцитов — в 1,9—4,6, псевдоэозинофилов — в 6,6—43,6, а миелокариоцитов — в 2,9—3,5 раза от исходных данных. Один кролик жив, два погибли на 17 и 35 день опыта.

Увеличение

1	2	3	4
---	---	---	---

0.05 (три—десять)	2	К 3—12 дню кол. лейкоцитов уменьшилось в 3.2—5.9, лимфоцитов—в 4.7, псевдоэозинофилов — в 17.7, а миелокардиоцитов — в 2.6 раза. Кролики погибли на 6 и 15 день эксперимента.	Без изменений
----------------------	---	---	---------------

0.10 (восемь)	2	На 8 день опыта-резко выраженная необратимая лейкопения. Кол. лейкоцитов снизилось в 3.4—5.6, лимфоцитов — 3.1—5.0, псевдоэозинофилов — в 6.6—36.8, а миелокардиоцитов — в 2.2—2.9. Животные погибли на 11 день опыта.	Без изменений
------------------	---	--	---------------

ЭБДТК-Ц

0.05 (десять)	2	Изменений нет. Кролики живы.	
------------------	---	------------------------------	--

0.10 (десять)	3	На 17—20 день опыта — выраженная лейкопения. Кол. лейкоцитов снизилось в 1.6—3.0, лимфоцитов — в 1.9, псевдоэозинофилов — в 9.4, а миелокардиоцитов — в 2.5—3.4 раза от исходных данных. Два кролика выжили, третий погиб на 19 день от начала введения препарата.	У одного не изменялось, у двух — снижение
------------------	---	--	---

0.25 (пять—десять)	5	Один кролик погиб до развития лейкопении. У четырех других необратимая лейкопения на 6—21 день. Кол. лейкоцитов уменьшилось в 2.2—4.5, лимфоцитов — в 2.2—4.3, псевдоэозинофилов — 2.9—12.4 раза от исходного. Животные погибли на 10—76 сутки от начала введения.	Снижение
-----------------------	---	--	----------

0.5 (четыре—шесть)	2	Один кролик погиб до развития лейкопении. У второго к 35 дню кол. лейкоцитов снизилось в 2.1, а миелокардиоцитов — в 8.8 раза. Кролик погиб на 50 сутки опыта.	Снижение
-----------------------	---	--	----------

1.0 (пять)	3	Два кролика погибло до развития лейкопении. У третьего она возникла на 13 день опыта. Кол. лейкоцитов к концу опыта уменьшилось в 3.4, лимфоцитов — в 2.7, псевдоэозинофилов — 25.9, а миелокардиоцитов — в 3.0 раза от исходного уровня. Кролик погиб на 71 день опыта.	Снижение
---------------	---	--	----------

ЭБДТК-М

0.05 (десять)	2	Лейкопения развилась к 9—22 дню опыта. Общее кол. лейкоцитов уменьшилось в 2.1—2.7, лимфоцитов — в 2.0, псевдозозинофилов — в 20.3, а миелокариоцитов — в 2.0—3.6 раза от исходного. Один кролик остался жив, второй погиб на 37 день опыта.	Не изменялось
0.1 (десять)	3	У двух кроликов слабо выраженная лейкопения. Животные живы. У третьего кол. лейкоцитов уменьшилось в 1.6, а миелокариоцитов — в 2.8 раза. Кролик погиб на 46 день опыта.	У двух не изменялось, у 3-го слабо выраженная анемия
0.25 (десять)	3	У двух кроликов лейкопения не развилась. У третьего к 24 дню общее кол. лейкоцитов снизилось в 2.1, лимфоцитов — в 1.6, псевдозозинофилов — в 5.4, а миелокариоцитов — в 2.3 раза от исходного. Все кролики живы.	Небольшое снижение с последующим восстановлением исходного уровня.
0.5 (два—десять)	4	Один кролик погиб до развития лейкопении. У трех других она развилась на 7—15 день опыта. Общее кол. лейкоцитов у них уменьшилось в 2.2—6.4, лимфоцитов — в 1.5—4.6, псевдозозинофилов — в 5.7—50.9, а миелокариоцитов — в 2.1—3.8 раза от исходного уровня. Два кролика погибли на 7—13 день. Один выжил.	Не изменялось

МЭДМДКК

0.01 (десять)	2	Лейкоцитоз. Кролики живы.	Снижение
0.03 (два—десять)	5	Резко выраженная необратимая лейкопения, возникшая к 3—5 дню опыта. Во время максимальной лейкопении кол. лейкоцитов уменьшилось в 3.5—29.5, лимфоцитов — 3.4—5.1, псевдозозинофилов — 3.4—56.3, а миелокариоцитов — в 4.6—14.4 раза от исходного. Четыре кролика погибли на 11—29 день опыта, пятый жив.	Снижение

1	2	3	4
---	---	---	---

0.05 (один— четыре)	1	Лейкопения к 2—3 дню эксперимента. Кол. лейкоцитов снизилось в 1.9—7.1, лимфоцитов — в 1.4—7.9, псевдоэозинофилов — в 2.2—10.3, а миелокариоцитов — в 5.6—11.5 раза в сравнении с исходными данными. Кролики погибли на 4—15 день опыта.	Снижение
---------------------------	---	--	----------

ЭЭДЭДКК

0.05 (десять)	1	Изменений нет. Кролик жив.	
0.10 (восемь— девять)	3	Лейкопения к 8—10 дню опыта. Общее количество уменьшилось в 1.5—6.2, лимфоцитов — в 5.1—9.9, а миелокариоцитов — в 1.6—5.7 раза. Кролики гибнут на 11—17 день эксперимента.	У двух — без изменений, у третьего — снижение
0.15 (один— десять)	5	Один кролик погиб до развития лейкопении, у четырех других — резко выраженная лейкопения к 3—17 дню опыта. Во время максимальной лейкопении уровень лейкоцитов уменьшился в 2.3—6.5, лимфоцитов — в 1.8—5.6, псевдоэозинофилов — в 2.1—12.9, а миелокариоцитов — в 1.7—5.7 раза. Два кролика живы, три других погибли к 2—13 дню опыта.	Снижение
0.20 (один— восемь)	4	Три кролика погибли до изменений в периферической крови. У четвертого — лейкопения, к 5 дню кол. лейкоцитов уменьшилось в 5.1, лимфоцитов — в 4.1, псевдоэозинофилов — в 19.4, а миелокариоцитов — в 4.5 раза от исходного уровня. Кролик погиб на 14 день от начала введения препарата.	Снижение

В действии исследуемых соединений на лейкопоз имеет-ся много общего. Общность проявляется в динамике развития лейкопении, количественных и качественных изменениях в гранулоцитах и лимфоцитах. Лейкопения развивается в результате ингибиции лейкопозитической функции кроветворной ткани (костный мозг, селезенка). Об этом свидетельствуют значительное уменьшение количества миелокариоцитов в костном мозгу и атрофия фолликулов селезенки в организме животных.

По влиянию на кровь и кроветворные органы изучаемые соединения отличаются друг от друга величиной минимальной дозы, вызывающей лейко- и миелокариоптопению, изменением показателей «красной» крови и характером ингибирующего влияния на лейкопоэтическую ткань. На основании минимальной дозы, вызывающей лейко- и миелокариоптопению, исследуемые соединения располагаются таким образом: МЭДМДКК, ЭБДТК-Н > ЭБДТК-М > ЭБДТК-Ц, ЭЭДЭДКК.

ЭБДТК-Ц и ЭБДТК-М обладают «мягким», «плавным» действием на лейкопоэтическую ткань, лейкопения развивается постепенно, на 6—24 сутки. У эфиров и ЭБДТК-Н этот эффект носит «жесткий», «грубый» характер, животные быстро гибнут, иногда до развития выраженных изменений в крови.

Действие этиленбисдитиокарбаматов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты на ферментативную активность цитохромоксидазы (КФ 1. 9. 3. 1) и сукцинатдегидрогеназы (КФ 1. 3. 99. 1) в тканях крыс

Эксперименты выполнены на 36 крысах. Соединения вводились в желудок однократно в дозе 1/5 ДЛ₅₀ на кг веса. Через 60 минут животные забивались обезглавливанием, активность цитохромоксидазы определяли по методу Вернона (Вернон, 1911), сукцинатдегидрогеназы — по Кун и Абоод (Кун, Абоод, 1949). Активность ферментов в контроле и опыте выражали в единицах экстинции.

Результаты исследований свидетельствуют о высокой чувствительности к изучаемым соединениям указанных выше ферментов. Особенно чувствительно к ним конечное ферментативное звено тканевого дыхания — цитохромоксидаза. Наиболее сильно снижается активность этого энзима в печени, почках и в селезенке животных.

По степени блокирования цитохромоксидазы в различных тканях изучаемые соединения могут быть расположены следующим образом: в печени — МЭДМДКК, ЭЭДЭДКК > ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М, ЭБДТК-Н; в почках — МЭДМДКК, ЭЭДЭДКК, ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М, ЭБДТК-Н; в селезенке — ЭЭДЭДКК, МЭДМДКК, ЭБДТК-Н, ЭБДТК-М, ЭБДТК-Ц; в сердечной мышце — ЭБДТК-М, ЭЭДЭДКК, МЭДМДКК, ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-Н и в головном мозгу — МЭДМДКК, ЭБДТК-Ц > ЭБДТК-М > ЭБДТК-Н, ЭЭДЭДКК.

В абсолютном большинстве тканей блокируется и сукцинатдегидрогеназа. Правда, влияние исследуемых соединений на этот фермент выражено гораздо слабее. Статистически значимое торможение ее активности всеми соединениями отмечалось в ткани печени и почек животных. Не изменяли активности сукцинатдегидрогеназы в головном мозгу — ЭБДТК-Ц, МЭДМДКК и ЭЭДЭДКК; в сердечной мышце — ЭБДТК-Ц.

Патоморфологические изменения в органах и тканях животных при многократном введении изучаемых соединений

Макро- и микроскопическому изучению подвергались органы и ткани крыс, на которых исследовалась токсичность соединений при многократном назначении, и кроликов, на которых выяснилось влияние этиленбисдитиокарбаматов и эфиров на кровь и кроветворные органы.

На вскрытии у крыс и кроликов, независимо от назначаемого соединения, обнаруживалось выраженное вздутие желудка, тонкого и толстого кишечника, складчатость желудка была сглажена, стенки желудка и кишечника истончены. В слизистой тонкого кишечника, легких и эпикарде обнаруживались мелкоточечные кровоизлияния. Печень и почки были дряблые, на разрезе имели глинистый оттенок. Селезенка сморщена и уменьшена в размере.

При микроскопическом изучении в ткани головного мозга отмечалось полнокровие, отек, некрозы, кровоизлияния и дистрофические изменения в клетках. В сердце — отек и резко выраженная мелкозернистая дистрофия мышечных волокон. Легочная ткань полнокровная, эмфизематозная, вокруг бронхов наблюдались лимфоцито-клеточные инфильтраты. В почках преобладали дистрофические изменения паренхимы вплоть до некроза, в просветах канальцев — белок и слущенный эпителий. Балочное и дольковое строение печени нарушено, клетки печени в стадии мелкозернистой дистрофии, реже — «мутного набухания». Фолликулы селезенки уменьшены в размерах, с небольшим количеством лимфоидных клеток. Щитовидная железа гипертрофирована, с заполненными коллоидом фолликулами (коллоидный зоб). В надпочечниках — умеренное полнокровие и «мутное набухание» клеток корко-

вого слоя. В костном мозгу — резко выраженное уменьшение количества клеточных элементов.

* * *

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что этиленбисдитиокарбаматы и эфиры дитиокарбаминной кислоты по действию на организм животных имеют много общего с тиурамсульфидами и дитиокарбаматами. Они, как тиурамсульфиды и дитиокарбаматы, вызывают у животных угнетение многих функций организма (анорексия, атаксия, угнетение дыхания и др.), удлиняют и усиливают спонтанное действие корковых и стволовых наркотиков, вызывают у кроликов лейко- и миелокариоцитопению, тормозят в организме крыс активность цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы, вызывают характерные морфологические изменения в органах животных (гиперплазия щитовидной железы, атрофия лимфоидной ткани, аплазия костного мозга).

В связи с этим можно полагать, что в основе действия этого класса соединений лежит единый механизм. Существенное значение в этом, по-видимому, играет торможение энзимов тканевого дыхания в организме животных.

Этиленбисдитиокарбаматы и эфиры дитиокарбаминной кислоты, ингибируя активность цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы, снижают окислительно-восстановительные процессы в жизненно важных органах (центральная нервная система, сердце, печень и др.). В результате этого нарушается дыхание и обмен веществ в указанных выше органах. Этот биохимический механизм лежит, очевидно, в основе многих токсикологических и фармакологических эффектов, вызываемых исследуемыми соединениями.

ВЫВОДЫ

1. Этиленбисдитиокарбаматы натрия (ЭБДТК-Н), цинка (ЭБДТК-Ц) и марганца (ЭБДТК-М) при однократном введении в желудок мало токсичны для крыс и мышей. Острая токсичность для мышей снижается в следующем порядке: ЭБДТК-Н > ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М. Для крыс они могут быть расположены таким образом: ЭБДТК-Н > ЭБДТК-М, ЭБДТК-Ц. Технические образцы ЭБДТК-Ц (тнецил) и ЭБДТК-М (тримангол) уступают в токсичности химически чистым соединениям.

2. Метилловый эфир диметилдитиокарбамшиновой кислоты (МЭДМДКК) и этиловый эфир диэтилдитиокарбамшиновой кислоты (ЭЭДЭДКК) при однократном введении в желудок токсичнее этиленбисдитиокарбаматов для крыс и мышей. Первый следует отнести к высокотоксичным, а второй — к среднетоксичным соединениям.

3. ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М при многократном введении крысам в желудок (один раз в день в течение 30 дней подряд) в дозе $1/5$ ДЛ₅₀ на кг снижают вес животных, тормозят моче-выведение, способствуют увеличению веса щитовидной железы, надпочечников, почек и головного мозга. Вес селезенки снижался. Этиленбисдитиокарбаматы приводят к гибели всех животных, МЭДМДКК вызывал гибель 12,5% крыс.

4. ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М и МЭДМДКК при многократном введении крысам в желудок (один раз в день в течение 30 дней подряд) в дозе $1/20$ ДЛ₅₀ на кг снижают вес животных и стимулируют моче-выведение. К концу опыта гибнет 12,5% животных.

5. Изучаемые соединения (в желудок мышам за 50—60 мин. в дозе $1/10$ ДЛ₅₀ на кг) удлиняют снотворное действие гексенала в 3.8—36.0, хлоралгидрата — в 8.1—32.4, уретана — в 14.4—38.0 и спирта этилового — в 6.3—19.0 раза в сравнении с контрольными данными.

6. ЭБДТК-Н, ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М, МЭДМДКК и ЭЭДЭДКК являются типичными ингибиторами лейкопоза. При однократном ежедневном введении (не более 10 раз) в желудок они вызывают у кроликов, как правило, резко выраженную лейкопению и миелокарицитопению, атрофию лимфондной ткани и аплазию костного мозга. ЭБДТК-Ц, МЭДМДКК и ЭЭДЭДКК снижали, а ЭБДТК-Н, наоборот, повышал уровень эритроцитов и гемоглобина в периферической крови животных.

7. ЭБДТК-Н, ЭБДТК-Ц, ЭБДТК-М, МЭДМДКК и ЭЭДЭДКК (в желудок крысам за 50—60 мин. в дозе $1/5$ ДЛ₅₀ на кг) снижают ферментативную активность цитохромоксидазы в ткани головного мозга на 45.4—92.2%, сердечной мышцы — на 66.9—78.4%, печени — на 80.7—100%, почек — на 80.0—95.0% и селезенки — на 56.3—94.3%. Исследуемые соединения тормозят ферментативную активность сукцинатдегидрогеназы в печени на 23.9—34.8%, а в почках — на 17.7—34.2% в сравнении с контрольными данными.

8. Изучаемые соединения при многократном введении вызывают у крыс и кроликов гипертрофию щитовидной железы (коллоидный зоб), атрофию лимфоидной ткани (селезенка), аплазию костного мозга, отек, некротические и дистрофические изменения в головном мозгу, печени и почках, полнокровие и кровоизлияния (внутренние органы). Выраженность этих изменений находится в прямой зависимости от дозы и длительности назначения соединений.

9. При возможных отравлениях этиленбисдитиокарбаматами и эфирами дитиокарбаминовой кислоты не следует прибегать к назначению наркотиков. При профилактических осмотрах рабочих, контактирующих с этими соединениями, следует обращать внимание на периферическую кровь и функцию щитовидной железы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНО

В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. КУРБАТ Н. М., ВВЕДЕНСКИЙ В. М. Токсичность и лейкопеническая активность эфиров дитиокарбаминовой кислоты и этиленбисдитиокарбаматов. Материалы 6-й научной сессии ГГМИ и Всесоюзного симпозиума по тиамину. Минск, 1966, 353—354.
2. КУРБАТ Н. М. Сравнительная острая токсичность технического и химически чистого этиленбисдитиокарбамата цинка. В сб. Токсикология и фармакология пестицидов и других химических соединений. Киев, 1967, 91—92.
3. КУРБАТ Н. М. Лейкопеническая активность метилового эфира диметилдитиокарбаминовой кислоты (цистогона). Фармакология и токсикология, 1967, 2, 173—174.
4. КУРБАТ Н. М., КОРАБЛЕВ М. В. Острая токсичность некоторых производных дитиокарбаминовой кислоты. Здравоохранение Белоруссии, 1967, 3, 48—51.
5. КУРБАТ Н. М. О влиянии этиленбисдитиокарбаматов на кровь и кроветворные органы животных. Здравоохранение Белоруссии, 1968, 2, 49—51.
6. КУРБАТ Н. М., КОРАБЛЕВ М. В. О сравнительном влиянии производных дитиокарбаминовой кислоты на спотворный эффект наркотиков. Здравоохранение Белоруссии. Принята к печати.