

Про зміни в головному мозку експериментальних тварин при отруєнні фосфорорганічним інсектицидом меркаптофосом

Ю. С. Каган і Є. І. Маковська

Останнім часом для боротьби з шкідниками сільськогосподарських рослин почали широко застосовувати фосфорорганічні сполуки, в тому числі новий системний інсектицид — меркаптофос.

Меркаптофос (синоніми — систокс, внуран, деметон е 1059) за хімічною структурою являє собою 0,0-діетил-S-етилмеркаптоетилтіофосфат і має вигляд безколірної легкорухомої маслянистої рідини з неприємним запахом. Технічний препарат містить тіоновий (P—S) і тіоловий (P—O) ізомери меркаптофосу. Інсектицид погано розчиняється у воді і добре в органічних розчинниках. Летучість при 20° С становить 0,0035 мг/л, при 40° С — 0,025 мг/л.

З фармакології і токсикології меркаптофосу є лише одиничні праці (Вірт, 1953; Дейхман і Ракочі, 1955), які спеціально не висвітлюють питання про вплив цього інсектициду на нервову систему теплокровних тварин. Щодо патоморфологічних змін у головному мозку при отруєнні цим препаратом, то в доступній нам літературі ми з цього питання даних не знайшли. Втім меркаптофос належить до вибірних антихолінергестеразних отрут, і зміни в діяльності нервової системи відіграють, видимо, провідну роль у патогенезі отруєння.

У цій праці наведені дані про клінічну картину отруєння меркаптофосом, результати патоморфологічного дослідження головного мозку тварин, що загинули внаслідок інтоксикації або були вбиті на різних її стадіях. Ми наводимо також дані про вплив меркаптофосу на активність холінергестери мозку.

Експерименти провадилися на мишах, щурах, кроликах і кішках. Меркаптофос вводили тваринам у водних розчинах поліетиленгліколів (оп-7) *per os*, наносили на непошкоджену шкіру і слизову оболонку ока, або він надходив в організм через дихальні шляхи (в камерах для статичного і динамічного отруювання тварин парами).

При всіх зазначених шляхах надходження отрути спостерігалась подібна картина отруєння, яка характеризується ознаками збудження центральних і периферичних М- і Н-холінергетичних систем. Так, при введенні мишам *per os* токсичних і смертельних доз меркаптофосу (LD₁₀₀ — 10 мг/кг, LD₅₀ — 8 мг/кг) спочатку вони були дещо притнічені, малорухливі. Потім розвивалася задишка, з'являлись м'язові посмикування, слинотеча, тремор. У деяких мишей спостерігались атаксія і парез задніх кінцівок. В дальшому, як правило, розвивались приступи клонічних судорог. Іноді судороги були настільки сильними, що підкидали тварин на кілька сантиметрів вгору. Незабаром після описаних

приступів судорог наставала смерть від паралічу дихання. Серце скорочувалося ще протягом деякого часу після припинення дихання.

У щурів (LD_{100} —5 мг/кг, LD_{50} —4 мг/кг) особливо чітко був виражений тремор. Спочатку він охоплював кінцівки, а потім голову. З'являлись слинотеча, витрішкуватість і слюзотеча, сукровичні виділення з носа, судороги.

У кішок незабаром після введення отрути в дозах 3—5 мг/кг відзначались кволість, зменшення рухливості, які згодом змінювались вираженим руховим збудженням. Кішка вскакувала, починала метушитись по клітці або бігати по кімнаті. При спробі доторкнутися до неї вона намагалася вкусити, сичала, голосно нявкала. Бігаючи по кімнаті або клітці, кішка часто падала на підлогу. З'являлася слинотеча, яка настільки посилювалась, що слина витікала з рота суцільним струмком. Всі м'язи тіла були охоплені фібрилярними посмикуваннями. Потім з'являлись тремор кінцівок і приступи клонічних судорог. Спостерігались дефекація і сечовиділення, тварина впадала у коматозний стан. При прогресуючій слабості дихання наставала загибель.

Негайно після загибелі тварин проводився розтин. Головний мозок фіксували в спирті, фронтальними розрізами ділили на 8—10 кусків і заливали целоїдином. Зрізи зафарбовували гематоксилін-еозином, за Ван-Гізон, і толудиновою синькою.

Проведені мікроскопічні дослідження показали, що у тварин з вираженою клінічною картиною отруєння були дифузні ураження нервових клітин головного мозку. Ці ураження мають характер різною мірою виражених гострих дистрофічних змін.

У багатьох нервових клітинах кори головного мозку в усіх дослідках спостерігались каріоцитоліз і каріоліз. Рідше відзначались хроматоліз, зміщення ядра до периферії і ще рідше зморщування.

У підкоркових ядрах (хвостате ядро, зоровий бугор) зміни нервових клітин мали такий самий характер, як і зміни клітин кори головного мозку, але були виражені значно слабше.

У довгастому мозку в усіх тварин відзначався дифузний тигроліз, часто із зміщенням ядра, а також каріоцитоліз. Поряд з цим можна було бачити численні клітини в стані зморщування.

В гангліозному шарі мозочка часто спостерігались каріоцитоліз, тигроліз, а також численні ділянки випадіння клітин Пуркін'є. Таких самих змін зазнавали і клітини ядер мозочка.

Наводимо протокол одного з дослідів.

7.II 1955 р. Кішка № 20. Самка. Вага — 1,8 кг. Діаметр зіниці — 10 мм. Активність холінестерази сироватки крові — 0,7 од. Шейнера.

10.00 введено через зонд меркаптофос з розрахунку 5 мг/кг ваги (0,9 мл однопроцентного розчину).

10.20. Кішка трохи пригнічена.

11.00. Кішка стає збудженою, починає бігати по клітці.

12.00. Кішка метушиться по клітці. Почалася слинотеча.

13.00. Слинотеча посилилась. Кішка лежить на боці. Періодично виникають фібрилярні посмикування м'язів шиї і кінцівок. М'язи хвоста напружені (хвіст дугою). Больова чутливість знижена. Угледівши їжу, кішка реагує, але взяти її не може. Діаметр зіниці — 7 мм. Дихання хрипке.

13.30. Кішка лежить на боці. Періодично виникають рухи кінцівок, що нагадують плавальні. З рота виділяється піниста рідина. Дихання різко ослаблене.

13.35. Дихання припинилось. Проведено розтин грудної клітки. М'язи передсердя слабо скорочувались. Взято кров з серця для визначення активності холінестерази. Активність холінестерази сироватки дорівнює 0.

Розтин проведено негайно після загибелі тварини. Взято головний мозок. Макроскопічно м'яка мозкова оболонка гладка, блискуча. Судини м'якої мозкової оболонки і мозку розширені і наповнені кров'ю. Тканина мозку без структурних змін.

Мікроскопічне дослідження виявило таку картину:

Кора головного мозку. М'яка мозкова оболонка в глибині звиня мозку набрякла, розпушена, гіперемійована. Судини мозку розширені і наповнені еритроцитами

Чимало
однорідну, б
вих клітинах
Протоплазма
периферії. Я
ядрі ексцент
ферії. Деякі



Введення м

хання. Вони
щені. Тигроїд
бачити окре

Ядра гли
частість. Окре

Хвостате
змін не вияв
толізу з ясно
гангліозних к

Зоровий
зорового бугр
ядра великі,
трапляються
створюються в
ядра деяких

Довгаст

димих змін, в
гастого мозку
видно рідко
гається тільки
риферії. Поряд
стані зморщув
контурюються;
ядро клітин гі
кустастих брил

дихання. Серце ско-

нотливо чітко був вира-

жений, а потім голову.

Сукровичні виділен-

ня в сечах 3—5 мг/кг від-

ом змінювались ви-

со, починала метуши-

сто торкнутися до неї

Бігаючи по кімнаті

випускала слинотеча, яка

випускала струмком.

Потім судорог. Спостеріга-

ли у коматозний стан.

Потім зги-

нула. Головний мозок фіксували

і заливали целоїдином.

Потім заливали тинктуру

іодиною синькою.

Що у тварин з вира-

женням нервових

змієн різною мірою ви-

ражені в усіх дослідях

визначались хромото-

визначення.

Потім (бутор) зміни нерво-

вих клітин кори голов-

ного мозку.

Потім дифузний тигроліз,

Потім з цим можна

спостерігати каріоцитоліз,

Потім Пуркін'є. Таких

змієн — 10 мм. Актив-

ності ваги (0,9 мл одно-

ваги).

Періодично виникають

напружені (хвіст ду-

го, але взяти її не

можливо.

Періодично виникають

напружені (хвіст ду-

го, але взяти її не

можливо.

Періодично виникають

напружені (хвіст ду-

го, але взяти її не

можливо.

Періодично виникають

напружені (хвіст ду-

го, але взяти її не

можливо.

Періодично виникають

напружені (хвіст ду-

го, але взяти її не

можливо.

Періодично виникають

напружені (хвіст ду-

го, але взяти її не

можливо.

Періодично виникають

напружені (хвіст ду-

го, але взяти її не

можливо.

Чимало нервових клітин зазнало каріоцитолізу. Вони не містять ядер, мають однорідну, блідо забарвлену цитоплазму і нагадують клітини-тіні (рис. 1). У нервових клітинах, дифузно розсіяних в різних відділах кори, спостерігається тигроліз. Протоплазма таких клітин ясна, дрібносітчаста. Ядра великі, ясні, часто зміщені до периферії. Ядерця округлої або овальної форми, трохи зморщені, розташовані в ядрі ексцентрично. Досить часто трапляються клітини з ядром, зміщеним до периферії. Деякі клітини кори, переважно великі клітини глибоких шарів, у стані набу-

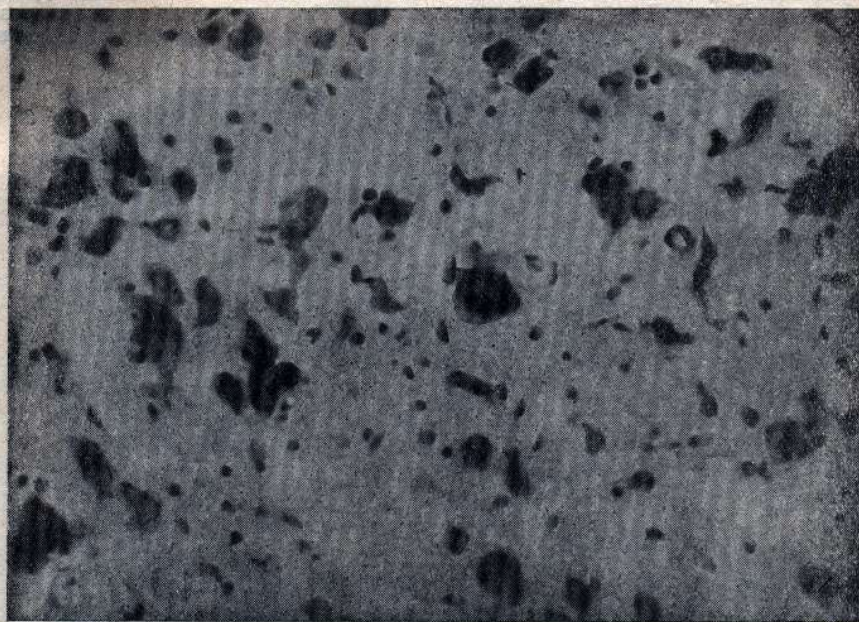


Рис. 1. Кішка № 20. Тигроліз, каріоцитоліз, зморщування гангліозних клітин кори головного мозку.

Введення меркаптофосу перорально в дозі 5 мг/кг. Тварина загинула через 3 год. 35 хв. Ок. 10, об. 40.

хання. Вони округлі, їх ядра ясні, великі, зміщені до периферії, відростки потовщені. Тигроїдна речовина зазнає зернистого розпаду або розчинення. Зрідка можна бачити окремі клітини або їх групи в стані зморщування.

Ядра гліальних клітин соковиті, ясні, в них добре помітна хроматинова сітчастість. Окремі ядра пікнотичні, гомогенно забарвлені.

Хвостате ядро. Гангліозні елементи цього ядра в основній своїй масі видимих змін не виявляють. Тільки одиничні клітини і невеликі їх групи в стані каріоцитолізу з ясною блідо забарвленою протоплазмою і нечіткими контурами. У великих гангліозних клітинах спостерігаються розпорошення тигроїдної речовини і тигроліз.

Зоровий бугор. Судини розширені і наповнені кров'ю. Нервові елементи ядер зорового бугра здебільшого перебувають в стані тигролізу. Їх протоплазма ясна; ядра великі, ясні, з вираженим ядерцем; деякі ядра зміщені до периферії. Часто трапляються одиничні клітини і їх групи в стані каріоцитолізу. Такі клітини перетворюються в клітини-тіні. Мікрогліальні елементи видимих змін не виявляють; ядра деяких з них зморщені, гомогенно й інтенсивно забарвлені.

Довгастий мозок. Судини розширені і наповнені кров'ю. Стінки судин без видимих змін, їх ендотелій розпушений. Гангліозні клітини в ядрах різних рівнів довгастого мозку у значній кількості зазнають тигролізу. Проте у великих клітинах видно рідко розташовані брилки тигроїдної речовини. Повний тигроліз спостерігається тільки в окремих клітинах. Ядра клітин округлі, ясні, часто зміщені до периферії. Поряд з цим у різних ділянках довгастого мозку трапляються клітини в стані зморщування. Такі клітини зменшені в розмірах, витягнуті, відростки їх не контуруються; іноді видно тільки один штопороподібний відросток. Протоплазма й ядро клітин гіперхромні, гомогенно забарвлені. Деякі клітини мають вигляд темних кутастих брилок. Окремі клітини в стані каріолізу та каріоцитолізу (рис. 2). Ядра

гліальних клітин чітко контуруються, мають добре виражену хроматинову сітку; деякі ядра цих клітин пікнотичні.

Мозочок. Судини кори мозочка та його оболонки розширені, наповнені кров'ю.

Ядра гліальних клітин молекулярного шару добре контуруються, ясно забарвлені з чітко вираженим ядром. Зрідка трапляються дифузно розсіяні ядра клітин мікроглії в стані пікнозу.

Клітини гангліозного шару мозочка в переважній більшості перебувають в стані каріоцитолізу, каріолізу, набухання. Такі клітини нечітко контуровані, немовби розмиті, тигроїдна речовина протоплазми відсутня; ядра зазнають розчинення і зникають, тоді клітини набувають вигляду тіней (рис. 3). Трапляються клі-



Рис. 2. Тигроліз, каріоцитоліз, зморщування нервових клітин довгастого мозку.

Умови спостережень такі самі, як і на рис. 1.

тини, ядра яких дещо зміщені; тіло таких клітин набухле, позбавлене тигроїдної речовини, блідо і гомогенно забарвлене. Лише дуже невелика кількість гангліозних елементів зберігає свою звичайну будову. В різних відділах мозочка, переважно на бічних поверхнях звивин, дуже часто трапляються значні осередки випадіння гангліозних елементів. Частина гангліозних клітин перебуває в стані зморщування. Клітини зменшені в розмірах, неправильної форми, інтенсивно й однорідно забарвлюються; ядра в них ледве розрізняються, інтенсивно забарвлені, мають неправильну форму, зморщені і зміщені до периферії. В деяких клітинах не вдається розрізнити ядра. Ці клітини мають вигляд безформних інтенсивно забарвлених брилок, від яких іноді на значну віддаль відходять тонкі інтенсивно забарвлені відростки (рис. 4).

Клітини зернистого шару видимих змін не виявляють. Гангліозні елементи ядер мозочка перебувають в стані вираженого тигролізу або розпорошення тигроїдної речовини. Групи клітин перебувають в стані набухання.

Отже, у тварин, отруєних смертельною дозою меркаптофосу, в мозку виявлені зміни, що виражаються в розширенні судин, наповненні їх кров'ю та в дистрофії нервових клітин. Особливо тяжкими і поширеними виявились ці зміни в нервових клітинах кори головного мозку, мозочка і довгастого мозку.

Зазначені патоморфологічні зміни відповідають клінічній картині отруєння меркаптофосом, в якій симптоми з боку центральної нервової системи — атаксія, тремор, судороги, пригнічення дихального і судинорухового центрів тощо — займають значне місце.

Рис. 4.

хроматинову сітку;

і, наповнені кров'ю.
ються, ясно забарв-
озсіяні ядра клітин

ості перебувають в
ечітко контуровані,
ра зазнають розчи-
). Трапляються клі-



ОВИХ

збавлене тигроїдної
ількість гангліозних
очка, переважно на
едки випадіння ган-
стані зморщування.
й однорідно забарв-
лені, мають непра-
птінах не вдається
нсивно забарвлених
тенсивно забарвлені

Гангліозні елементи
розпорошення тигро-

каптофосу, в моз-
ин, наповненні їх
кими і поширени-
овного мозку, мо-

клінічний картині
тральної нервової
ального і судино-



Рис. 3. Каріоцитоліз і каріоліз клітин гангліозного шару мозочка.

Умови спостережень такі самі, як і на рис. 1.



Рис. 4. Зморщування (склероз) клітин гангліозного шару мозочка.

Зморщування (склероз) клітин гангліозного шару мозочка.

Умови спостережень такі самі, як і на рис. 1.

Цікаво зіставити клінічні і патоморфологічні зміни з результатами визначення активності холінестерази¹.

Активність холінестерази в різних відділах мозку щурів при отруєнні парами тіолового ізомера меркаптофосу (в % до контролю)

Умови досліджу	Сіра речовина півкуль	Біла речовина півкуль	Мозочок	Стовбур мозку
Одноразова дія смертельної концентрації парів ізомеркаптофосу	10,4	8,0	7,3	7,2
Щоденна дія парів ізомеркаптофосу. Щури загинули через місяць після початку отруєння .	6,8	17,5	7,0	12,8

Примітка. Кожний показник являє собою середню величину з чотирьох дослідів. Контрольний показник активності холінестерази у відповідних відділах мозку був одержаний в результаті дослідження п'яти здорових щурів.

З наведеної таблиці видно, що холінестераза в різних відділах мозку сильно пригнічена. Ці дані дають можливість висловити припущення, що в механізмі розвитку клінічних і морфологічних змін при інтоксикації меркаптофосом важлива роль належить пригніченню холінестерази. Пригнічення цього ферменту є початковою ланкою в ланцюгу патологічних змін, викликаних меркаптофосом. Зниження активності холінестерази настає під впливом малих доз цього інсектициду, які не викликають видимих ознак отруєння (Ю. С. Каган, 1955). Великі дози отрути спричиняють повну інактивацію псевдохолінестерази і сильне зниження активності справжньої холінестерази, яке супроводжується вираженими клінічними ознаками отруєння. При цьому в різних відділах головного мозку розвиваються морфологічні зміни, які, очевидно, є однією з важливих ланок патогенезу отруєння меркаптофосом.

Висновки

1. Картина отруєння експериментальних тварин меркаптофосом характеризується ознаками збудження М- і Н-холінореактивних систем організму. Важливе місце в картині отруєння займають зміни, які є результатом впливу отрути на центральний і вегетативний відділи нервової системи.

2. Меркаптофос викликає значне зниження активності холінестерази в різних частинах головного мозку.

3. При отруєнні тварин смертельними дозами і концентраціями меркаптофосу спостерігається дифузне ураження клітин головного мозку дистрофічного характеру. Особливо тяжкі зміни відзначаються в гангліозних елементах кори великих півкуль, мозочка і довгастого мозку.

4. Пригнічення холінестерази є первісною ланкою в ланцюгу патологічних змін, спричинюваних меркаптофосом. В дальшому виникає ряд функціональних розладів і патоморфологічних змін, зокрема в центральній нервовій системі, які відіграють істотну роль в механізмі розвитку інтоксикації цією отрутою.

¹ Активність холінестерази визначалася на прямому м'язі живота жаби за методом Шейнера (субстрат — ацетилхолін).

Каган
форорганич
фер. по фос
Wirt
Deic
Київ

Об измен
при

Мерка
перспектив
ние в кач
сельскохоз
для тепло

В раб
меркаптоф
ного мозга
в различн
холінестер
характериз
ских М- и
фибриляр
и тоническ
тиной отра
го мозга. Э
острых дис
Во мн
наблюдали
лиз, смеще
В подк
ния нервн
ловного мо
том мозга
лиз, часто
клеток.

Установ
отделах м
является на
ных меркап
этого ферме
равления и

On Cha
Poisoning

Mercapto
has already f
of farm crop
blooded anim

зміни з результатами

зку шурів
меркаптофосу

Міла овина зкуль	Мозочок	Стовбур мозку
8,0	7,3	7,2
7,5	7,0	12,8

по величину з чотирьох
у відповідних відділах
ових шурів.

різних відділах моз-
висловити припущен-
тичних змін при інто-
ригніченню холинесте-
анкою в ланцюгу па-
ння активності холин-
сектициду, які не ви-
(1955). Великі дози
ліністерази і сильне
яке супроводжується
цьому в різних від-
зміни, які, очевидно,
меркаптофосом.

н меркаптофосом ха-
нореактивних систем
ймають зміни, які е
тативний відділи нер-
тивності холинестера-

н і концентраціями
клітин головного моз-
іни відзначаються в
озочка і довгастого

кою в ланцюгу пато-
альшому виникає ряд
зокрема в централь-
в механізмі розвитку

язі живота жаби за ме-

ЛІТЕРАТУРА

- Каган Ю. С., Экспериментальные данные по токсикологии некоторых фосфорорганических инсектицидов и терапии отравлений ими, Труды Всесоюзной конфер. по фосфорорганич. соединениям. Казань, 1955, Изд-во АН СССР, 1957.
Wirth W., Arch. f. Exper. Path. u. Pharmac., 1953, 217, 144.
Deichmann W. u. Rakoczy R., Arch. Ind. Health., 1955, 11, 4, 324.
Київський науково-дослідний інститут гігієни праці і профзахворювань.

Об изменении в головном мозгу экспериментальных животных при отравлении фосфорорганическим инсектицидом меркаптофосом

Ю. С. Каган и Е. И. Маковская

Резюме

Меркаптофос (систокс, внуран, деметон e 1059) является новым перспективным фосфорорганическим инсектицидом, нашедшим применение в качестве эффективного средства для борьбы с рядом вредителей сельскохозяйственных культур. Вместе с тем препарат высокотоксичен для теплокровных животных и человека.

В работе приведены данные о клинической картине отравления меркаптофосом, результаты патоморфологического исследования головного мозга животных, погибших вследствие интоксикации или убитых в различных ее стадиях, а также о влиянии меркаптофоса на активность холинэстеразы мозга. Клиническая картина отравления меркаптофосом характеризуется признаками возбуждения центральных и периферических М- и Н-холинореактивных систем: слюнотечением, слезотечением, фибриллярными мышечными подергиваниями, тремором, клоническими и тоническими судорогами. У животных с выраженной клинической картиной отравления обнаруживаются поражения нервных клеток головного мозга. Эти поражения имеют характер в разной степени выраженных острых дистрофических и некробиотических изменений.

Во многих нервных клетках коры головного мозга во всех опытах наблюдались кариоцитозис и кариолиз. Реже отмечались хроматозис, смещение ядра к периферии и еще реже сморщивание.

В подкорковых ядрах (хвостатое ядро, зрительный бугор) изменения нервных клеток носили тот же характер, что и в клетках коры головного мозга, но были выражены значительно слабее. В продолговатом мозгу и мозжечке у всех животных отмечались диффузный тигролиз, часто со смещением ядра, а также кариоцитозис и сморщивание клеток.

Установлено выраженное угнетение холинэстеразы в различных отделах мозга. По-видимому, понижение активности холинэстеразы является начальным звеном в цепи патологических изменений, вызванных меркаптофосом. Большие дозы яда вызывают полную инактивацию этого фермента, которая сопровождается выраженными признаками отравления и соответствующими патоморфологическими изменениями.

On Changes in the Brain of Experimental Animals on Poisoning with the Phospho-organic Insecticide Mercaptophos

Y. S. Kagan and E. I. Makovskaya

Summary

Mercaptophos is a promising new phospho-organic insecticide, which has already found application as an effective means of fighting a number of farm crop pests. This preparation is, however, highly toxic for warm-blooded animals and man.

This paper presents the clinical findings of mercaptophos poisoning, the results of pathomorphological studies of the brains of animals who had died from intoxication or were killed at various stages of poisoning, as well as data on the effect of mercaptophos on the brain cholinesterase. The clinical picture of mercaptophos poisoning is typified by signs of excitation of the central and peripheral M- and N-cholinoreactive system: salivation, epiphora, fibrillary muscular twitching, tremor, clonic and tonic spasms. Lesion of the brain nerve cells are detected in animals with a pronounced clinical picture of intoxication. These lesions are of the type of acute dystrophic and necrobiotic changes of varying degree.

In all experiments karyocytolysis and karyolysis are observed in many nerve cells of the cerebral cortex. Chromatolysis and nuclear shifting to the periphery were noted less often, while corrugation was still less frequent.

In the subcortical nuclei (caudate nuclei, optic thalamus) changes in the nerve cells were of the same type as that observed in cerebral cortex cells, but were far less pronounced. In the medulla oblongata and cerebellum diffuse tigrolysis was noted in all animals, frequently with shifting of the nucleus as with karyocytolysis and cellular corrugation.

A pronounced depression of the cholinesterase was established for various parts of the brain. A lowering of cholinesterase activity is evidently an initial link in the chain of pathological changes evoked by mercaptophos. Large doses of the poison cause complete inactivation of this enzyme, which is attended by pronounced intoxication symptoms and the corresponding pathomorphological changes.

Вплив

Питання
ливе теоретич
щення загаль
нерідко довод

Найбільш
останні роки,
Проте при д
застосування

Виходячи
вали новий і
му і на трив
том конденса

За даним
ну, останній
вої системи.

вищення розу
він дещо пос

І. І. Бар
вплив похідні
кротиків. Він
ний процес, а
похідних.

М. М. Г
діяльність бі
подразнювал
впливає на і

І. В. Гу
порівняльну
дини в назем
За даними ц
новальний і
посилення по

мівний проце
Таким ч
подразнювал
В. П. Загряд
мівний проце
не впливає н

Для стим
В літера
нервову діял