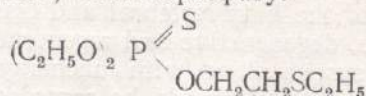


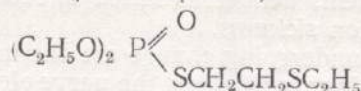
До токсикології 0,0-діетил-β-етилмеркапто-етилтіофосфату (меркаптофос) та його ізомерів

Ю. С. Каган

Меркаптофос (систокс, деметон) — новий фосфорорганічний інсектицид внутрірослинної дії — є сумішшю двох ізомерів: тіонового 0,0-діетил-0-(β-етилмеркапто)-етилтіофосфату:



і тіолового — 0,0-діетил-S-(β-етилмеркапто)-етилтіофосфату



Технічні зразки містять близько 70% тіонового і 30% тіолового ізомерів. Хімічно чисті ізомери являють собою безколірні рідини з неприємним запахом. Технічні зразки — яснокоричневого або темнокоричневого кольору. За даними Шрадера (1957), константи тіонового ізомеру такі: d_4^{20} — 1,1120, летучість при 20° С — 0,015 мг/л, при 30° — 0,038 мг/л, при 40° — 0,096 мг/л, розчинність у воді — 0,005%. Константи тіолового ізомеру: d_4^{20} — 1,1320, летучість при 20° — 0,0035 мг/л, при 30° — 0,01 мг/л, при 40° — 0,026 мг/л, розчинність у воді — близько 0,2%.

Найвні дані про токсичність ізомерів меркаптофосу для лабораторних тварин суперечливі. Так, за Вірт (1953) LD₅₀ тіонового ізомеру систоксу для білих щурів дорівнює 7,5 мг/кг, тіолового — 1,5 мг/кг, тоді як за Дейхман і Ракочі (1955) вона відповідно становить 11,7 і 1,5 мг/кг.

Недосить вивчена токсичність меркаптофосу при аплікації його на шкіру тваринам і при інгаляційному надходженні до організму.

В цій праці поставлено завдання одержати дані про токсичність вітчизняного меркаптофосу, вивчити деякі питання, що стосуються механізму його дії на організм, а також терапії отруєнь ним.

Токсичність при введенні лабораторним тваринам per os

Препарати вводили тваринам у шлунок за допомогою зонда у вигляді емульсій в концентраціях від 0,01 до 1%, які, крім отрути, містили емульгатор ОП-7 (ефіри поліетиленгліколів) і воду. LD₅₀ обчислювали графічною інтерполяцією інтегрованих даних. В досліді було 160 білих мишей, 112 білих щурів, 18 кішок і 12 кроликів.

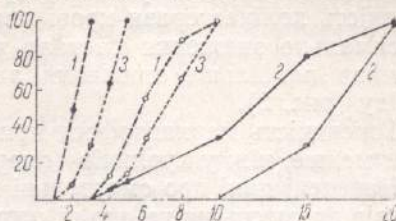
Криві, що характеризують смертність тварин, наведені на рис. 1. З рисунка видно, що тіоловий ізомер меркаптофосу значно токсичніший, ніж тіоновий. LD₅₀ тіолового ізомеру для мишей дорівнює 5,8 мг/кг, для щурів — 2 мг/кг, тіонового — для мишей — 12 мг/кг, для щурів — 16,5 мг/кг, суміш ізомерів — для мишей — 7,5 мг/кг, для щурів — 3,5 мг/кг. Смертельна доза меркаптофосу (суміш ізомерів) для кішок становить 3 мг/кг, для кроликів — 5 мг/кг. При введенні смертельних доз тіолового ізомеру більшість тварин гине в перші півгодини досліді, тоді

як загибель їх від відповідних доз тіонового ізомеру настає за кілька годин.

Картина отруєння меркаптофосом тварин описана нами раніше (1957). Ізомери меркаптофосу діють подібно до цього. Тіоловий ізомер

Рис. 1. Криві смертності меркаптофосу та його ізомерів для білих мишей і щурів.

По вертикалі — % смертності, по горизонталі — доза в мг/кг. Умовні позначення: 1 — тіоловий ізомер, 2 — тіонової ізомер, 3 — суміш ізомерів. Криві для мишей білими кружечками, для щурів — з чорними



діє швидше і сильніше, тіонової — повільніше і слабше. Симптоми отруєння характеризуються ознаками збудження М- і Н-холінореактивних систем організму.

Вплив при аплікації на шкіру та слизові оболонки

Досліди були поставлені на 55 тваринах (35 кроликів і 20 щурів). Критеріями дії меркаптофосу та його ізомерів було зниження активності холінестерази і псевдохолінестерази крові, поява й інтенсивність ознак отруєння і загибель тварин.

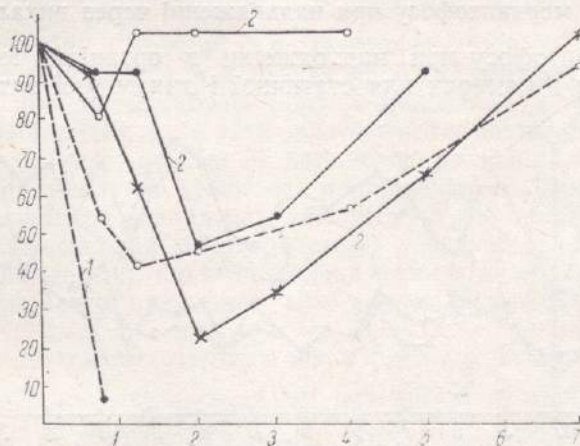


Рис. 2. Зміна активності холінестерази крові у кроликів після одноразової аплікації ізомерів меркаптофосу на шкіру.

По вертикалі — % смертності, по горизонталі — дні дослідів. Умовні позначення: 1 — тіоловий ізомер, 2 — тіонової ізомер.

Дози: 10 мг/кг — лінія з білими кружечками, 20 мг/кг — лінія з чорними кружечками, 50 мг/кг — лінія з хрестиками.

Активність холінестерази визначали за методом Шейнера на прямому м'язі живота жаби, а в частині дослідів — газометричним методом в апараті Варбурга. Як субстрати були застосовані ацетилхолін і дихоліновий естер себацінової кислоти (D_8), що вибірно гідролізується псевдохолінестеразою (Ф. В. Певзнер, 1955).

В дослідях встановлено, що смертельна доза меркаптофосу при аплікації на шкіру кроликам дорівнює 20 мг/кг, його тіолового ізомеру — 5 мг/кг, тіонової — 100 мг/кг. Загибель частини тварин спостерігалася при дозі меркаптофосу 10 мг/кг, тіолового ізомеру — 2 мг/кг. Не було смертельних випадків при нанесенні на шкіру меркаптофосу в дозі 5 мг/кг, тіолового ізомеру — 2 мг/кг і тіонової — 50 мг/кг.

Мінімальні дози меркаптофосу, що викликають зниження актив-

ності холінестерази і псевдохолінестерази крові тварин, становили 2 мг/кг ваги, тіолового ізомеру меркаптофосу — 0,5 мг/кг, тіонового — 10 мг/кг.

Після аплікації меркаптофосу або його тіолового ізомера на шкіру активність холінестерази крові виявилася зниженою уже через годину. Максимальне зниження настало через кілька годин. Тіоновий ізомер викликав найбільше зниження активності ферменту на другий день досліду (рис. 2).

Токсичність меркаптофосу при шкірній аплікації у щурів виражена трохи менше, ніж у кроликів (смертельна доза 30 мг/кг ваги).

Наведені дані про смертельні і токсичні дози меркаптофосу та його ізомерів вказують на те, що ці отрутохімікати легко проникають в організм через непошкоджену шкіру і в дуже малих дозах можуть викликати смертельне отруєння. Найбільш небезпечний тіоловий ізомер, що в основному і зумовлює токсичність технічного меркаптофосу. Небезпека отруєння зростає в зв'язку з відсутністю у меркаптофосу подразнюючих властивостей.

Дози меркаптофосу, що викликають гальмування холінестерази і отруєння тварин при внесенні у кон'юнктивальний мішок, ще менші, ніж при аплікації на шкіру.

Токсичність меркаптофосу при надходженні через дихальні шляхи

Дію меркаптофосу при надходженні в організм через дихальні шляхи вивчали в камерах для статичної і динамічної затравок тварин

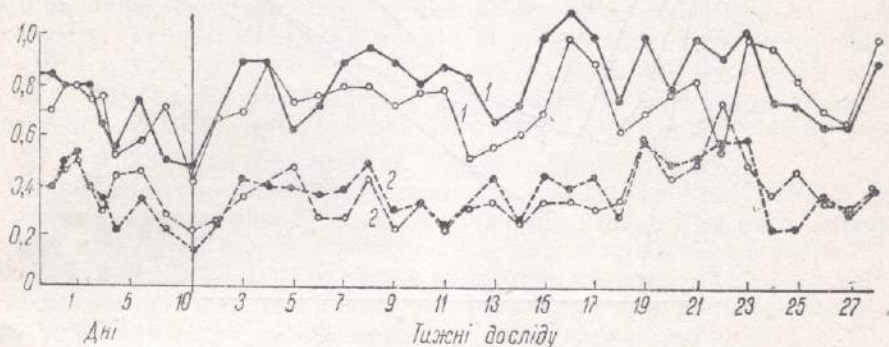


Рис. 3. Зміна активності холінестерази і псевдохолінестерази крові кішок при щоденній інгаляції парів меркаптофосу концентрації 0,0004—0,0018 мг/л. По вертикалі—активність холінестерази в одиницях Шейнера, по горизонталі—дні і тижні. Умовні позначення: 1—холінестераза, 2—псевдохолінестераза.

парами. Необхідну концентрацію отрути в камерах забезпечували шляхом протягування повітря крізь нагріту до певної температури колбу з меркаптофосом. Хімічне визначення концентрації парів меркаптофосу в повітрі провадилося за методом М. А. Троценко (1956), принцип якого полягає у кислотному гідролізі отрути з далшим утворенням фосфорно-молібденового комплексу та його колориметруванням (був застосований фотоелектроколориметр типу ФЕК).

В дослідах на кішках було встановлено, що при одноразовій експозиції протягом 4 год. меркаптофос у концентрації 0,0015—0,0025 мг в 1 л повітря викликає зниження активності псевдохолінестерази крові на 20—60%. При цьому у кішок були відсутні видимі ознаки отруєння. При одноразовій дії меншої концентрації отрути змін активності холінестерази не було. Смертельною для кішок і щурів є концентрація парів мер-

ни, становили
тіонового —

тера на шкіру
через годину.
новий ізомер
другий день

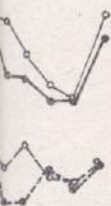
рів виражена
ти).

фосу та його
кають в орга-
ють виклика-
ізомер, що в
у. Небезпека
дрознюючих

лінестерази і
е менші, ніж

ні шляхи

ез дихальні
авок тварин



25 27

кішок при
18 мг/л.
дні і тижні.

ували шля-
ри колбу з
каптофосу в
нцип якого
и фосфорно-
стосований

овій експо-
0025 мг в
зи крові на
уення. При
холінесте-
парів мер-

каптофосу 0,015 мг/л. При чотиригодинній експозиції тварини гинули через кілька годин після її закінчення.

Хронічна інгаляція меркаптофосу в концентрації порядку десяти-тисячних (до тисячних) часток міліграма на літр повітря (0,0004—0,0018) на протязі піврічного періоду не викликала у кішок видимих змін за винятком деякого зниження активності холінестерази і псевдохолінестерази крові переважно в перший період дослідів (рис. 3).

Кумулятивна дія меркаптофосу

Щоденне введення кішкам всередину меркаптофосу в дозі 0,5 мг/кг, що становить $\frac{1}{6}$ смертельної, викликало загибель тварин після одержання сумарної дози, що дорівнює одній смертельній. На щурах кумулятивні властивості виражені порівняно в меншій мірі. Вони добре переносять щоденне введення меркаптофосу на протязі чотирьох місяців в дозі 0,5 мг/кг (0,1LD₁₀₀), а при щоденному введенні 1 мг/кг (0,2LD₁₀₀) частина тварин гине, одержавши загалом близько 10LD₁₀₀. Деякі щури витримують щоденне введення 2 мг/кг меркаптофосу (0,4LD₁₀₀) на протязі двох місяців.

Вивчення активності холінестерази крові кішок при багаторазовому введенні меркаптофосу показало, що її активність не встигає відновитись до введення кожної нової дози отрути, і це зумовлює її прогресивне зниження.

Меткаф (1955) і співроб. за допомогою методу мічених атомів (меркаптофос містив P³²) в дослідях на білих мишах встановили, що меркаптофос швидко метаболізується і виводиться з організму. Через 24 год. більша частина препарату знаходиться у водній фракції, що свідчить про розпад його ізомерів. За допомогою радіохроматографії автори ідентифікували продукти розпаду меркаптофосу. Дані Меткафа, що свідчать про швидкий розпад меркаптофосу, і наші дані про зміни активності холінестерази при багаторазовому введенні отрути дозволяють висловити припущення, що встановлена нами в дослідях на кішках кумулятивна дія цього препарату має переважно функціональний характер.

Антихолінестерна дія в дослідях in vitro

Визначення антихолінестерасної активності ізомерів меркаптофосу в дослідях in vitro провадилися за методом С. Р. Зубкової і Г. В. Правдич-Немінської у нашій модифікації. Джерелом холінестерази був мозок щурів (центрифугат), псевдохолінестерази — кінська сироватка, субстратом — ацетилхолін. Попередніми дослідями було встановлено, що для гальмування ферменту досить інкубувати розчин інгібітора з джерелом ферменту до змішування із субстратом протягом 60 хв. при 37° С. Після інкубації інгібітора з ферментом у пробірці додавали по 0,1 мл 2%-ного розчину ацетилхоліну і знову інкубували при 37° С. Через 30 хв. відтілювали утворену з ацетилхоліну оцтову кислоту сантинормальним розчином NaOH при індикаторі фенолі червоному і визначали ступінь пригнічення холінестерази порівняно з контрольними пробірками, в яких не було інгібітора.

Результати дослідів наведені на рис. 4.

З рисунка видно, що тіоловий меркаптофос дає більш виражений антихолінестерасний ефект у порівнянні з тіоновим. Встановлена за допомогою графічної інтерполяції концентрація тіолового ізомеру, що пригнічує на 50% (I₅₀) псевдохолінестеразу кінської сироватки, становить $2,8 \cdot 10^{-7}$ М, а мозку щурів — $3,2 \cdot 10^{-7}$ М. I₅₀ тіонового ізомеру становить відповідно для кінської сироватки $4 \cdot 10^{-6}$ М, для мозку шу-

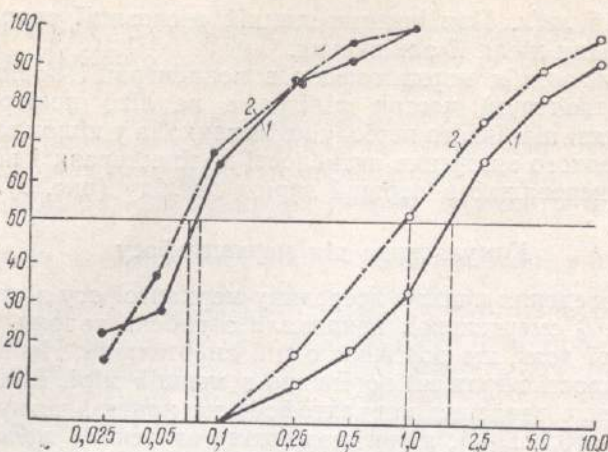


Рис. 4. Пригнічення холінестерази мозку щурів і псевдохолінестерази кінської сироватки ізомерами меркаптофосу.

По вертикалі—% пригнічення холінестерази, по горизонталі—концентрація в /мл (логарифмічна шкала). Умовні позначення: 1—холінестераза мозку, 2—псевдохолінестераза сироватки. Тіоновий ізомер—лінія з чорними кружечками, тіоновий—лінія з білими кружечками.

рів — $6,8 \cdot 10^{-6} \text{M}$ (досліджені раніш гірше очищені зразки тіолового ізомеру мали трохи меншу, а тіонового — трохи більшу активність). Отже, одержані дані вказують на більш виражену антихолінестеразну активність тіолового ізомеру меркаптофосу і узгоджуються з даними, здобутими в досліді *in vivo*.

До питання про терапію отруень меркаптофосом

В експерименті і клініці для лікування отруень фосфорорганічними сполуками застосовували атропін та інші холінолітичні сполуки (Гроб, 1950; Сале, 1950, та ін.). В досліді на мишах, щурах і котях виразний ефект при отруєнні тіофосом був нами одержаний (1954, 1956) при застосовуванні препаратів, що блокують мускарино- і нікотиночутливі холінореактивні системи, характеристика яких дана С. В. Анічковим (1953, 1956), М. Я. Міхельсоном (1954, 1955, 1957), М. Д. Машковським (1953, 1954) та їх співробітниками. Виявилося, що найбільш доцільно поєднувати препарати, що містять третинний азот, з препаратами, до складу яких входить четвертинний азот. Перші впливають сильніше на центральні, а другі — на периферичні холінореактивні системи.

Для лікування отруень меркаптофосом в експерименті на тваринах (щури, кішки) були використані такі холінолітичні сполуки: з третинним азотом — атропін, що був еталоном терапевтичної ефективності; тропацин (хлоргидрат тропінового естеру дифенілоцтової кислоти); пентафен (хлоргидрат діетиламіноетилового естеру фенілциклопентанкарбонової кислоти); арпенал (хлоргидрат діетиламінопропіламіда дифенілоцтової кислоти); дифазин (хлоргидрат діетиламіноацетилфенотіазину) і естер-22 (естер дифенілгліколевої кислоти і діетиламіноетанолу); з четвертинним азотом — метилсульфометилати пентафену (мерпаніт), дифазину (мефазин) і арпеналу. Фармакологічні властивості цих сполук вивчали М. Я. Міхельсон (1957), В. С. Артем'єв (1955), Е. В. Зеймаль (1955, 1957), М. Д. Машковський (1953), А. І. Брискін (1952).

Вживання тварин після введення смертельних доз меркаптофосу і лікування холінолітичними сполуками та їх комбінаціями з реактиваторами холінестерази

Доза меркаптофосу		Комбінації лікувальних препаратів та їх дози в мг/кг ваги	Важко/отруєно	Доза меркаптофосу		Комбінації лікувальних препаратів та їх дози в мг/кг ваги	Важко/отруєно
мг/кг	Кількість LD ₁₀₀			мг/кг	Кількість LD ₁₀₀		
		Досліди на кішках		5	1	Арпенал (20)	2/4
6	2	Атропін (10+5)	1/3	5	1	Естер-22 (20)	4/6
6	2	Пентафен (10+5)	5/6	10	2	Атропін (20)	4/6
6	2	Естер-22 (10+5)	2/3	10	2	Пентафен (20)	5/6
		Пентафен+мерпаніт (10+5)		10	2	Тропацин (20)	2/6
6	2	Атропін (10+5)	3/3	10	2	Дифазин (20)	2/6
9	3	Пентафен (10+5)	1/3	10	2	Арпенал (20)	2/6
9	3	Естер-22 (10+5)	2/3	10	2	Естер-22 (20)	3/5
9	3	Пентафен+мерпаніт (10+5)	2/3	15	3	Атропін (20)	1/4
		Пентафен+арпенал метилсульфометилат (10+5)		15	3	Пентафен (20)	1/4
9	3	Естер-22+мерпаніт (10+5)	3/3	15	3	Тропацин (20)	0/4
		Пентафен+арпенал метилсульфометилат (10+5)		15	3	Дифазин (20)	1/4
9	3	Естер-22+мерпаніт (10+5)	3/3	15	3	Арпенал (20)	0/4
15	5	Пентафен (10+5)	0/3	15	3	Естер-22 (20)	1/4
15	5	Естер-22 (10+5)	0/3			Пентафен (15)+мерпаніт (5)	1/4
		Пентафен+мерпаніт (10+5)		15	3	Пентафен (15)+арпенал метилсульфометилат (5)	3/6
15	5	Естер-22+мерпаніт (10+5)	2/3			Пентафен (10)+арпенал хлорідат (10)	0/4
15	5	Атропін (20)	1/3	15	3	Пентафен (20)+МІНА (30)	4/6
		Пентафен (20)				Пентафен (15)+арпенал метилсульфометилат (5)+МІНА (30)	6/6
		Тропацин (20)					
		Дифазин (20)					

С. С. Крилов (1956), а також Вільгельмі і Доменюз (1951), Лендс (1951) та ін.

Препарати вводили щурам в м'язи в дозі 20 мг/кг ваги через 2—5 хв. після перорального введення смертельних доз меркаптофосу, а кішкам в дозі 10 мг/кг після появи виразних ознак отруєння (рухливе збудження, тремор, слинотеча тощо) і потім в дозі 5 мг/кг залежно від наявності ознак отруєння.

Більш ефективними з третинних азотистих сполук виявились атропін, пентафен і естер-22, однак внаслідок високої токсичності атропіну в терапевтичних дозах перевагу слід віддати останнім двом препаратам. З четвертинних сполук, які діяли слабше, кращими були мерпаніт і метилсульфометилат арпеналу. Комбінації третинних сполук з четвертинними давали кращий ефект, ніж кожний з інгредієнтів, або комбінації третинних сполук (див. таблицю). Проте вивчені холінолітичні сполуки не прискорювали реактивації фосфорильованої холінестерази.

Уїлсон і співорб. (1951—1956) встановили, що гідроліз фосфорильованої холінестерази можна прискорити деякими нуклеофільними реагентами: гідроксиламіном, гідроксамовими кислотами та оксимами. За даними Кевітц (1956), Еск'ю (1957), Жак (1957), 2-піридинальдоксим-

метилйодид (ПМ) моноізонітрозоацетон (МІНА), діізонітрозоацетон (ДІНА) і діацетилмонооксим (ДАМ) реактують холінестеразу не тільки в дослідях у пробірках, а й позитивно впливають при отруєнні деякими фосфорорганічними сполуками.

Нами в дослідях у пробірках встановлено, що МІНА в концентрації $3 \cdot 10^{-3}$ — $6 \cdot 10^{-3}$ М реактивує псевдохолінестеразу кінської сироватки і холінестеразу мозку щурів у присутності надлишку тіолового ізомеру меркаптофосу на 65—91% (тривалість дії інгібітора перед додаванням реактиватора — 10 хв., тривалість реактивації перед додаванням субстрату — 50 хв.). ДІНА в тих же концентраціях виявляє менш виразну реактивуючу властивість (реактивація на 19—35%). Дослідами в апараті Варбурга з манометричним визначенням холінестерази встановлено, що МІНА в концентрації $1,2 \cdot 10^{-2}$ М протягом 100 хв. реактивує на 50% холінестеразу еритроцитів барана (справжня холінестераза), загальмовану ізомеркаптофосом ($4 \cdot 10^{-6}$ М, 10 хв.). Еритроцити відмивали від надлишку інгібітора на холоді.

Результати цих дослідів дали підставу випробувати терапевтичний ефект МІНА в комбінації з холінолітиками. Одержані дані, наведені в таблиці, свідчать про те, що МІНА значно посилює дію холінолітичних сполук. Так, при лікуванні щурів, отруєних трьома смертельними дозами меркаптофосу (3 LD₁₀₀), комбінацією пентафену, метилсульфометилату арпеналу і МІНА, видужали всі тварини.

Висновки

1. Меркаптофос є високо токсичною сполукою, здатною викликати отруєння при надходженні в організм різними шляхами: через непошкоджену шкіру, дихальні шляхи і *per os*.

2. Вивчення параметрів токсичності меркаптофосу при аплікації на шкіру та інгаляційному надходженні в організм тварин показало, що інсектицид має вузьку зону токсичної дії.

3. При щоденному введенні тваринам меркаптофосу в дозах від 0,4 до 0,1 LD₁₀₀ препарат викликає виражений токсичний ефект. Здатність до функціональної кумуляції у кішок виражена в більшій мірі, ніж у щурів.

4. Тіоловий ізомер меркаптофосу значно токсичніший, ніж тіоновий, і має більш виражену антихолінестеразну дію як *in vitro*, так і *in vivo*.

5. Ефективними засобами лікування отруєнь меркаптофосом у тварин є сполуки, що блокують центральні і периферичні М- і Н-холінореактивні системи. Найбільший позитивний результат одержано від застосування холінолітичних препаратів, до складу яких входять третинні й четвертинні азотисті сполуки з реактиватором холінестерази — МІНА (моноізонітрозоацетон).

ЛІТЕРАТУРА

- Аничков С. В. и Беленький М. Л., Фармакол. и токсикол., т. 16, № 5, 1953, с. 5.
 Артемьев В. С., Изыскание противосудорожных средств методом экспериментальной терапии. Дисс. Л., 1955.
 Брискин А. И., Фармакол. и токсикол., № 2, 1952, с. 51.
 Зеймаль Э. В., Бюлл. exper. биол. и мед., № 1, 1955, с. 42.
 Зубкова С. Р. и Правдич-Неминская Г. В., в кн. «Рефер. научн. работ биол. отд. АН СССР», 1945, с. 353.
 Каган Ю. С., Фармакол. и токсикол., № 2, 1956, с. 49.
 Каган Ю. С., в кн. «Химия и примен. фосфорорган. соединений», М., 1957, с. 384.

- Каган Ю. С. і Маковська Є. І., Фізіол. журн. АН УРСР, № 3, 1957, с. 77.
 Крылов С. С., Фармакол. и токсикол., № 3, 1956, с. 21.
 Машковский М. Д., Фармакол. и токсикол., № 5, 1953, с. 3.
 Михельсон М. Я., в кн. «Химия и примен. фосфорорганич. соединений», М., 1957, с. 285.
 Михельсон М. Я. (под редакцией), Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, Л., 1957.
 Певзнер Ф. В., Фармакол. и токсикол., № 2, 1955, с. 27.
 Троценко М. А., Определение меркаптофоса в воздухе. Ин-т гигиены труда, серия «Обмен опытом», № 56, 1956.
 Askeu B. M., Brit. J. Pharmac. a. Chemoth. 11, 4, 1956, 417; 12, 3, 1957, 340.
 Deichmann W. u. Rackoczy R., Arch. Ind. Health, 11, 4, 1955, 324.
 Grob E., Bull. Johns Hopkins Hosp., 87, 95, 1950, 106.
 Jaques R., Bein H., Meier R., Schw. Med. Wchschr., 34, 1957, 1096.
 Kewitz H., Wilson J., Nachmansohn D., Arch. Biochem. a. Biophys., 64, 1956, 456.
 Lands A. M., J. Pharm. a. Exper. Therap., 102, 4, 1951, 219.
 Metcalf R. L., March R. B., Fukuto T. R. a. Makon M. G., J. Economic Entom., 48, 4, 1955, 355.
 Salle J., Arch. intern. pharmacol. 82, 2, 1950, 181.
 Scheiner H., Compt. rend. Soc. de Biol., 130, 1939, 8.
 Schrader G., Химич. средства защиты растений 1, 1957, 13.
 Vilhelmi G. Domenjoz R., Arch. intern. pharmacol., 86, 3, 1951, 321.
 Wilson J., Ginsberg S., Meislich E., J. Amer. Chem. Soc., 77, 16, 1955, 4286.
 Wirth W., Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol., 217, 2, 1953, 143.
 Київський науково-дослідний інститут гігієни
 праці і профзахворювань

Надійшла до редакції
 14. XII 1957 р.

К токсикологии 0,0-диэтил-β-этилмеркапто-этилтиофосфата (меркаптофос) и его изомеров

Ю. С. Каган

Резюме

В работе приведены данные о параметрах токсичности фосфорорганического инсектицида меркаптофоса и его тиолового и тионового изомеров при различных путях поступления в организм животных (белые мыши и крысы, кролики и кошки).

Меркаптофос является высокотоксичным соединением, легко и быстро проникающим в организм через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. При однократной четырехчасовой экспозиции пары препарата в концентрации 0,0015—0,0025 мг на 1 л воздуха вызывают у кошек понижение активности холинэстеразы и псевдохолинэстеразы крови, а ежедневная ингаляция меркаптофоса в концентрации порядка десятитысячных (до тысячных) мг/л в течение полугода не вызвало проявлений интоксикации за исключением некоторого торможения активности холинэстеразы и псевдохолинэстеразы крови. В опытах с ежедневным введением животным внутрь 0,4—0,1 LD₁₀₀ меркаптофоса установлено кумулятивное действие яда, имеющее, по-видимому, преимущественно функциональный характер.

Тиоловый изомер меркаптофоса значительно токсичнее тионового и обладает более выраженным антихолинэстеразным действием как in vitro, так и in vivo.

В качестве средств лечения отравлений меркаптофосом в опытах на крысах и кошках эффективными оказались холинотитические пре-

параты, блокирующие центральные и периферические М- и Н-холино-реактивные системы организма. Лучший эффект получен от применения комбинации холинолитических препаратов, содержащих третичные амины и четвертичные аммониевые соединения, и реактиватор холинэстеразы МИНА (моноизонитрозоацетон).

On the Toxicology of O,O-Diethyl- β -Ethylmercaptoethylthiophosphate (Mercaptophos) and Its Isomers

Y. S. Kagan

Summary

Data are presented on the parameters of the toxicity of the phosphororganic insecticide mercaptophos and its thiolic and thionic isomers with various ways of entering the organism of experimental animals (albino mice and rats, rabbits and cats).

Mercaptophos is a highly toxic compound, penetrating into the organism readily and rapidly through intact skin and mucous membrane. A single four-hour exposure to vapours of the preparation in concentrations of 0.0015—0.0025 mg per l induces in cats a diminution of the blood cholinesterase and pseudocholinesterase activity, while a daily inhalation of mercaptophos, in concentrations of several ten-thousandths (up to thousandths) mg per l in the course of half a year, did not give rise to any manifestations of intoxication except for a slight inhibition of the blood cholinesterase and pseudocholinesterase activity. In experiments with the daily internal administration of 0.4—0.1 LD₁₀₀ of mercaptophos, the author established a cumulative action of the poison, which is, apparently, chiefly functional in nature.

The thiolic isomer of mercaptophos is considerably more toxic than the thionic isomer and has a more pronounced anticholinesterase action both in vitro and in vivo.

Cholinolytic preparations which block the central and peripheral M- and N-cholinoreactive systems of the organism proved to be effective remedies for mercaptophos poisoning in experiments on rats and cats. The best effect was obtained on applying a combination of cholinolytic preparations containing ternary amines and quaternary ammonium compounds, as well as cholinesterase reactors.