

<https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-26-8>

УДК: 546.13:546.33

ПЕРВИННА ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ХЛОР(4-МЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛ)АЗАНІДУ НАТРІЮ

Кузьмінов Б.П., Туркіна В.А., Кузьмінов О.Б., Лукасевич Н.Ф.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація. Проведено токсикологічну оцінку з встановленням параметрів токсичності хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію. Встановлено, що за критерієм гострої пероральної токсичності речовина відноситься до 3 класу небезпечності, за критерієм гострої інгаляційної токсичності - до 2 класу небезпечності, не володіє шкірно-резорбтивною дією та не викликає подразнювального ефекту на шкірні покриви, спричиняє виражений подразнювальний ефект при однократному впливі на слизові оболонки. Результати субхронічного експерименту за методом Lim et al. свідчать про слабку кумулятивну активність.

Ключові слова: хлор(4-метилбензолсульфоніл)азанід натрію, параметри токсичності, шкірно-резорбтивна дія, подразнювальний ефект.

Вступ. Хлор(4-метилбензолсульфоніл)азанід натрію є активною діючою субстанцією дезінфекційних засобів і завдяки антимікробним властивостям використовується в медицині, стоматології та ветеринарії, харчовій промисловості та сільському господарстві [6]. Дана сполука ефективна проти багатьох бактерій (як грамнегативних, так і грампозитивних), вірусів (оболонкових та безоболонкових), грибків, водоростей, дріжджів та паразитів [7].

В Україні, не дивлячись на багаторічне ефективне використання, гігієнічний норматив хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію у повітрі робочої зони відсутній.

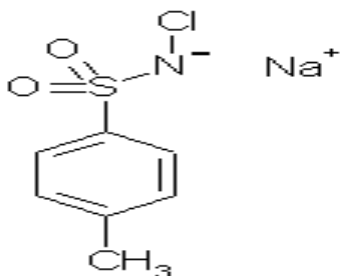
Дослідження щодо встановлення потенційної небезпеки для здоров'я людини та механізмів токсичної дії хімічних сполук є базою для обґрунтування гігієнічних нормативів та регламентів при їх застосуванні [1]. Токсичні властивості хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію охарактеризовані у численних джерелах наукової літератури. Водночас дані, які в них наводяться, мають деяку розбіжність. Середньосмертельна доза (DL₅₀) хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію для гризунів при внутрішньо шлунковому надходженні за даними літератури складає від 935 мг/кг до 1100 мг/кг. Середньосмертельна концентрація (CL₅₀) хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію перевищує 275 мг/м³ повітря, що відповідає максимально досяжній концентрації сполуки в пилових камерах для інгаляційного затруєння [8]. Результати визначення подразнювального ефекту на шкіру найближчого структурного аналога - тригідрат тозилхлораміду натрію є суперечливими. В умовах експерименту відмічено подразнення

шкіри у двох тварин, дуже легкий набряк та/або дуже незначну еритему у двох інших тварин та утворення струпа та легкого набряку у решти тварин. Встановлення іритативної активності проводили в експериментах з найближчим структурним аналогом - тригідрат тозилхлораміду натрію. За результатами дослідження дану речовину віднесли до категорії 1 (необоротні негативні зміни очного апарату) відповідно до критеріїв, викладених у Додатку I та Додатку VI Регламенту CLP 1272 /2008/ Е [8]. Відповідно, для надійного наукового обґрунтування гігієнічного нормативу хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію необхідно встановлення токсикометричних параметрів сполуки при різних шляхах надходження та визначення подразнювального потенціалу на шкіру та слизові оболонки.

Мета дослідження: в гострих та субхронічних експериментах встановити параметри токсичності хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію при різних шляхах надходження в організм, провести вивчення місцево-подразнювальної та іритативної активності.

Матеріали і методи. За агрегатним станом хлор(4-метилбензолсульфоніл)азанід натрію білий порошок, розмірна фракція часточок <400 мкм складає 57,7%. Сполука може бути віднесена до гідрофільних (Log Kow (Log Pow): -1.3). Тривіальні та торгівельні назви сполуки: Хлорасептин, Тозилхлорамід натрію; Хлорамін Т; Хлоралон; Хлоразан; Хлорозон; Актихлор; Хлоразол; Хлорсептол; Мультихлор.

Структурна формула:



Експериментальна робота проведена на лабораторних тваринах, які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальні тварини отримували стандартний гранульований корм з необмеженим доступом до питної води.

Маніпуляції з експериментальними тваринами проводили згідно з основними положеннями принципів біоетики, законодавчих норм і вимог відповідно до положень згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» [5] та «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [4].

Відбір тварин і формування експериментальних груп проводили методом «випадкових чисел». Місцево-подразнювальну і резорбтивно-токсичну дію встановлювали на мурчаках шляхом 5-кратного нанесення препарату на депільовану ділянку бокової поверхні тулуба. Вплив на слизову оболонку визначали шляхом внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки. Ступінь пошкодження оцінювали по класифікації А.Мajda, К.Chrusaielska [1] Гостру токсичність встановлювали на білих мишах шляхом внутрішньошлункового та інтраназального введення речовини. Спостереження за тваринами тривало 14 діб [2].

Результати та їх обговорення. Встановлення параметрів гострої пероральної токсичності хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію здійснювалось за схемою: визначення ступеня і характеру гострої пероральної токсичності на білих щурах експрес-методом Дейхмана і Ле Бланка та за розширеною методикою з пробіт-аналізом статистичної обробки отриманих даних і визначенням DL_{50} за В.Б. Прозоровським. Динаміку загибелі білих щурів при однократному пероральному введенні хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію наведено в таблиці 1.

Таблиця 1.

Динаміка загибелі білих щурів при однократному пероральному введенні хлор(4-метилбензолсульфоніл)азанід натрію

| № п/п | Дози, мг/кг | Кількість тварин | Терміни спостереження, доба (загибель) | | | | | | Кількість тварин, що загинули | % загибелі |
|-------|-------------|------------------|--|---|---|---|---|---|-------------------------------|------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| 1 | 250 | 6 | - | | | | | | 0 | 0 |
| 2. | 500 | 6 | + | | | | | | 1 | 16,6 |
| 3. | 750 | 6 | + | | | | | | 2 | 33,3 |
| 4. | 1000 | 6 | + | | | | | | 3 | 50 |
| 5. | 1500 | 6 | + | | | | | | 6 | 100 |

Клінічна картина гострого отруєння характеризувалась наступними симптомами: незначним збудженням, яке змінювалося загальмованістю, кволістю, надалі відмічалась адинамія, занижена реакція на тактильні подразники, затруднене дихання. Загибель тварин наступала на фоні явищ адинамії та ослабленого дихання протягом першої доби. Подальше спостереження за тваринами, що вижили, показало, що їх рухова реакція пригнічувалась

протягом наступних 24 годин. Крім того, у піддослідних щурів спостерігалось зниження частоти дихання та зниження реакції на дотик і біль. Результати вивчення гострої токсичності хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію показали, що дана речовина – помірнотоксична сполука, DL_{50} для білих щурів складає 1050 мг/кг (3 клас небезпечності).

При одно та багаторазовому нанесенні (10 аплікацій) 10% водного розчину хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію на попередньо депільовану ділянку шкіри бокової поверхні тіла мурчаків (площа 5x5 см, експозиція 4 години) явищ контактного дерматиту не спостерігалось. За результатами проведених досліджень встановлено відсутність ознак функціонального порушення шкірних покривів.

При одноразовому нанесенні хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію у нативному вигляді не відмічалось ознак подразнення шкірних покривів.

Вивчення подразнювальної дії хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію на слизову оболонку ока проводили за допомогою методики постановки кон'юнктивальних проб. Нативний препарат (50 мг) вносили під верхню повіку ока кроля, а друге око було контролем. Реакцію враховували через 5 хвилин, через 24 і 48 годин після постановки проби. Встановлено, що нативна речовина володіє подразнювальним ефектом при одноразовій інюкуляції. Подразнювальний вплив проявлявся помутнінням рогівки (райдужної оболонки не видно) - 4 бали, гіперемія кон'юнктиви – 2 бали, виділеннями зі зволоженням повік і шерсті - 2 бали. На третю добу відмічено наполовину звуження очної щілини - 3 бали. Сумарний бал пошкоджуючої дії за бальною системою А. Majda, К. Chruscielska становить - 11 балів, що свідчить про різко виражену місцево-подразнювальну дію хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію на слизову оболонку ока.

Кумулятивний ефект вивчали в підгострому експерименті при пероральному введенні наростаючих доз препарату в організм білих безпородних щурів за методом Lim R.K et al. У досліді було використано 20 щурів, масою тіла 150-180 г, з яких сформували дві групи: I - контрольна, II - дослідна, по 10 тварин у кожній. Дослідній групі тварин вводили речовину внутрішньошлунково в дозах, що становили $1/10 DL_{50}$ (105 мг/кг), через кожні 4 доби дозу послідовно збільшували в 1,5 рази. Контрольній групі щурів внутрішньошлунково вводили воду. Тривалість експерименту становила 28 діб. Оцінку токсичності речовини проводили за наступними показниками: клінічні симптоми інтоксикації, загибель тварин, динаміка маси тіла тварин. Для вивчення впливу досліджуваного засобу на організм щурів у зростаючих дозах в кінці досліді було відібрано по п'ять щурів, яких декапітували, за умов легкого ефірного наркозу (у відповідності до норм біоетики). Після проведеного патологоанатомічного розтину візуально оцінювали внутрішні органи (печінку, легені, нирки, селезінку). Отримані показники порівнювали з даними контролю.

Загибелі тварин та токсичного впливу речовини на організм тварин упродовж експерименту не спостерігалось. В дослідній та контрольній групі тварини були охайними, активними, стан слизових оболонок без змін. При патологоанатомічному розтині щурів не відмічено будь-яких візуальних відхилень від норми життєво-важливих органів щурів.

Коефіцієнт кумуляції за показником "загибель тварин", встановлений за методикою Lim et al, перевищує 8 ($K_{\text{кум}} > 8$) і свідчить про слабкі кумулятивні властивості хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію.

Для планування досліджень по встановленню (CL_{50}) хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію було використано рівняння кореляційної залежності.

$$\lg CL_{50} = 1,15 * \lg(LD_{50}) - 2,97$$

$$CL_{50} = 1613 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg CL_{50} = 0,68 * \lg(LD_{50}) - 3,4$$

$$CL_{50} = 3194 \text{ мг/м}^3$$

Середня геометрична розрахункова величина CL_{50} складає 2300 мг/м^3 .

Гостру інгаляційну токсичність хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію вивчали на групі з шести щурів, за умов інтраназального надходження. Препарат вводили у дозі, що відповідала концентрації 2500 мг/м^3 . Критеріями токсичної дії препарату на організм тварин були стандартні клінічні спостереження, візуальний огляд тварин, загибель тварин. За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив препарату не викликав загибелі піддослідних тварин. У клінічній картині гострої інгаляційної інтоксикації спостерігалися адинамія, важке дихання упродовж 2-3 годин від початку експерименту. CL_{50} для щурів перевищує 2500 мг/м^3 .

Висновки та перспективи. Отримані результати показали значну подразнювальну активність хлор(4-метилбензолсульфоніл)азаніду натрію на слизові оболонки і одночасно низьку загальну токсичність у гострих дослідах та слабку кумулятивну активність. Встановлення порогових концентрацій сполуки з подальшим обґрунтуванням безпечних рівнів впливу в умовах промислового використання необхідно проводити із врахуванням її можливої вибіркової подразнювальної дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кундієв Ю. І., Чернюк В. І. Інститут медицини праці на мн України. Здобутки та перспективи розвитку (до 85-річчя з дня заснування Інституту). *Український журнал з проблем медицини праці*. 2013. Т. 37, №. 4. С. 3–10. URL: <https://doi.org/10.33573/ujoh2013.04.003> (date of access: 21.04.2023).

2. МУ № 2102-79. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи. Чинний від 1979-11-01. Вид. офіц. Москва : МЗ ССРСР, 1980. 22 с.
3. МУ № 2163-80. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Чинний від 1980-04-04. Вид. офіц. Москва : МЗ ССРСР, 1980. 20 с.
4. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ МОН, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> (дата звернення: 21.04.2023).
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Strasbourg, 18 March 1986. London: H.M.S.O., 1986. 44 p.
6. Induction of cytochrome P450-dependent mixed function oxidase activities and peroxisome proliferation by chloramine-T in male rat liver / M.-A. Martínez et al. *Food and chemical toxicology*. 2017. Vol. 106. P. 86–91. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.012> (date of access: 21.04.2023).
7. Tongul B., Kavakcıoğlu B., Tarhan L. Chloramine T induced oxidative stress and the response of antioxidant system in *Phanerochaete chrysosporium*. *Folia microbiologica*. 2017. Vol. 63, no. 3. P. 325–333. URL: <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0571-2> (date of access: 21.04.2023).
8. Tosylchloramide sodium. *European Chemicals Agency*. URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25844> (date of access: 21.04.2023).

REFERENCES

1. Kundiiiev YI, Chernyuk VI. Institute for occupational health of NAMS of Ukraine. Achievement and perspectives (to 85 year anniversary since foundation). *Ukr J Occup Health*; 2013(4):3-10. Available: <https://doi.org/10.33573/ujoh2013.04.003>
2. МУ № 2102-79. Assessing the impact of hazardous chemicals on the skin and justification of maximum allowable levels of contamination of the skin. M.: MZ SSSR; 1980. 22 p.
3. МУ № 2163-80. Guidelines for the formulation of research to justify the sanitary standards of harmful substances in workplace air. M.: MZ SSSR; 1980. 20 p.
4. On the approval of the Procedure for carrying out trials and experiments on animals by scientific institutions, Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine № 249 [Internet]. Available: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>
5. European Chemicals Agency [Интернет]. Tosylchloramide sodium. Available: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25844>

6. Martínez MA, Ares I, Rodríguez JL, Martínez M, Martínez-Larrañaga MR, Anadón A. Induction of cytochrome P450-dependent mixed function oxidase activities and peroxisome proliferation by chloramine-T in male rat liver. Food Chem Toxicol [Internet];106:86-91. Available: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.012>
7. Tongul B, Kavakcıoğlu B, Tarhan L. Chloramine T induced oxidative stress and the response of antioxidant system in Phanerochaete chrysosporium. Folia Microbiol [Internet];63(3):325-33. Available: <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0571-2>
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Strasbourg, 18 March 1986. London: H.M.S.O.; 1986. 44 c.

INITIAL TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SODIUM CHLORO(4-METHYLBENZENESULFONYL)AZANIDE (SODIUM TOSYLCHLORAMIDE)

Kuzminov B.P., Turkina V.A., Kuzminov O.B., Lukasevich N.F.

Abstract. A toxicological evaluation was carried out to determine the toxicity parameters of sodium chloro(4-methylbenzenesulfonyl)azanide. It was established that according to the criterion of acute oral toxicity, the substance belongs to the 3rd class of danger, according to the criterion of acute inhalation toxicity - to the 2nd class of danger, does not have a skin-resorptive effect and does not cause an irritating effect on the skin, causes a pronounced irritating effect on a single exposure to mucous membranes shells. The results of the subchronic experiment according to the method of Lim et al.1. indicate weak cumulative activity.

Key words: sodium chloro(4-methylbenzenesulfonyl)azanide, toxicity parameters, skin resorptive effect, irritant effect.

Кузьмінов Б.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Туркіна Віра Артурівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0660-8485>, +38097 9671215, turkina_vira@meduniv.lviv.ua,

Кузьмінов О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-8676>

Лукашевич Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1254>

Надійшла до редакції / Receiv: 30.03.2023