

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.9: 662.3

DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ СУБХРОНИЧЕСКОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТА ТВЕРДЫХ РАКЕТНЫХ ТОПЛИВ

А.А. Масленников, Л.Ю. Бочарова,
Н.В. Ходыкина, А.Я. Почепцов,
М.А. Гришина, В.А. Антонов

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России), 400048, г. Волгоград, Российская Федерация.

Проведено экспериментальное исследование способности поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного проявлять токсическое действие при субхроническом пероральном поступлении в организм белых беспородных крыс. Установлено, что в условиях месячного опыта соединение в дозах 90,0 мг/кг; 30,0 мг/кг и 10,0 мг/кг вызывало у животных изменение комплекса физиологических, поведенческих, гематологических, биохимических, иммунологических и патоморфологических показателей. При этом у токсиканта не зарегистрированы кумулятивные свойства.

В тоже время выявленные отклонения носили характер дозоэффективной зависимости. Так, на протяжении всего периода внутрижелудочного введения вещества у самцов первой группы отмечено 15 достоверных изменений, два из которых выходили за пределы 2 сигм отклонений контрольных значений. У особей второй опытной группы указанное соотношение соответствовало 10/1. Поступление ксенобиотика в минимальном уровне сопровождалось 5 нарушениями гомеостаза подопытных животных, не выходящими за границы бисигмальных значений параллельного контроля.

Учитывая незначительное количество выявленных сдвигов и основываясь на действующих диагностических критериях, доза поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного – 10,0 мг/кг принята в качестве порога подострого общетоксического действия.

Полученные данные учтены при разработке предельно допустимой концентрации оцениваемого компонента твердых ракетных топлив в воде водоёмов.

Ключевые слова: вода, поли-3,3-бис(азидометил)оксетан высокомолекулярный, порог подострого перорального действия.

Цит: А.А. Масленников, Л.Ю. Бочарова, Н.В. Ходыкина, А.Я. Почепцов, М.А. Гришина, В.А. Антонов. Изучение состояния лабораторных животных после субхронического перорального воздействия компонента твердых ракетных топлив. Токсикологический вестник. 2021; 2:46-50.

Масленников Александр Александрович (Maslennikov Aleksandr Aleksandrovich), доктор биологических наук, заведующий лабораторией экологической токсикологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, maslennikov@rihtop.ru;

Бочарова Людмила Юрьевна (Bocharova Lyudmila Yur'evna), научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград;

Ходыкина Нина Владимировна (Khodykina Nina Vladimirovna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, hodykina@rihtop.ru;

Почепцов Александр Яковлевич (Pochepctov Aleksandr Yakovlevich), заведующий лабораторией патоморфологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, pochepctov@rihtop.ru;

Гришина Марина Анатольевна (Grishina Marina Anatolievna), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, grishina@rihtop.ru;

Антонов Валерий Алексеевич (Antonov Valery Alexeyevich), доктор медицинских наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, antonov@rihtop.ru.

Введение. Разработка и производство в промышленных масштабах твердых ракетных топлив (ТРТ) является перспективным направлением работ профильных предприятий спецхимии.

Однако при их функционировании в штатном режиме нельзя исключать поступление веществ, участвующих в технологическом цикле в качестве исходных соединений, в основные объекты окружающей среды, включая воду водных объектов.

Для обеспечения санитарно-эпидемиологического контроля за содержанием компонентов ТРТ в воде необходимо обязательное проведение эколого-токсикологических исследований с последующим обоснованием соответствующих гигиенических нормативов.

Общеизвестно, что в процессе разработки предельно допустимых концентраций различных химических веществ в воде водоемов, одним из важнейших видов исследований является субхронический эксперимент, позволяющий выявить способность вещества к кумуляции [5].

Однако к настоящему времени подострая токсичность одного из компонентов ТРТ – азидопентона не изучена.

Исходя из вышеизложенного, *цель настоящих исследований* заключалась в экспериментальной оценке субхронического общетоксического действия азидопентона с установлением пороговой дозы подострого опыта (ПДпэк).

Материалы и методы исследования. Объектом настоящих исследований служил компонент твердых ракетных топлив – поли-3,3-бис(азидометил)оксетан высокомолекулярный (азидопентон, АП) – порошок белого или бежевого цвета, высоко чувствительный к механическим воздействиям. CAS № 17607-20-4. Эмпирическая формула – $(C_5H_8N_6O)_n$, где степень полимеризации $n = 1100-1400$. Температура плавления $67,0 - 82,0^\circ C$, температура начала интенсивного разложения – не менее $175,0^\circ C$. Не растворим в воде, растворяется в диметилформамиде. Представляет интерес как компонент газогенерирующих составов, твердых топлив, пиротехнических аэрозолеобразующих составов термовозгонного типа, составов и соединений для активного воздействия на облака и др. [1, 3].

Токсикометрические исследования на лабораторных животных выполнены, исходя из требований действующих методических указаний [5]. В качестве биомодели использовали 64 беспородных белых крыс-самцов, с исходной массой тела $180,0 - 200,0$ г (по 16 особей в трёх опытных и контрольной группах). Опыт проведен с учетом принципов гуманного обращения с экспериментальными грызунами [2]. Из-за невозможности

использования тестируемого соединения в нативной форме (вследствие физико-химических свойств) его суточную водную вытяжку вводили в желудок подопытным особям при помощи зонда из расчёта $1,0$ мл на $100,0$ г массы тела. Особи контрольной группы получали адекватные объёмы дистиллированной воды.

Азидопентон испытывали в следующих дозах: $90,0$ мг/кг; $30,0$ мг/кг и $10,0$ мг/кг.

Общезорбтивное действие вещества оценивали на 14 и 28 сутки по клинической картине отравления, а также с помощью комплекса общепринятых физиологических, поведенческих, гематологических, биохимических, гистологических, иммунологических тестов.

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, используя пакет Primer of Biostatistics 4.03 (различия считали достоверными при $P \leq 0,05$) [4].

Результаты и обсуждение. На протяжении всего эксперимента видимых клинических признаков отравления и гибели у подопытных животных не установлено. Кроме того, по окончании двух периодов подострого эксперимента статистически значимых межгрупповых различий показателей массы тела, частоты дыхательных движений, поведенческих реакций и чувствительности крыс на тепловое воздействие не обнаружено. Однако у самцов первой группы после 14 суток воздействия ксенобиотика достоверно возросла частота сердечных сокращений (табл.1).

Исследование периферической крови позволило выявить ряд значимых сдвигов. Так в указанный период обследования у самцов, получавших вещество в максимальной и средней дозах, зафиксировано повышение количества эритроцитов, выходящее за пределы двух сигм параллельного контроля, а также возрастание уровней гемоглобина и гематокрита (во всех опытных группах). При продлении периода экспозиции до 28 суток отмечены изменения противоположного характера, реализованные в статистически значимой эритропении и снижении гематокритной величины у подопытных животных всех групп (табл.1).

Установленные в ходе двух обследований метаболические сдвиги были немногочисленными, не выходили за границы физиологических колебаний параллельного контроля и проявлялись только на высшем и среднем уровнях перорального воздействия азидопентона. В частности, у животных первой опытной группы спустя 2 недели от начала эксперимента отмечено понижение уровня мочевины, определяемое, по всей видимости, незначительным превалированием синтеза белка над его рас-

Таблица 1

Комплексная оценка достоверных сдвигов, установленных в ходе субхронического эксперимента

Показатели и единицы измерений	Сроки обследования и дозы вещества, мг/кг											
	14 сутки						28 сутки					
	90,0	30,0	10,0	контроль	90,0	30,0	10,0	контроль	90,0	30,0	10,0	контроль
ЧСС в минуту	522,9±10,2*	497,5±19,8	482,9±14,8	474,3±14,3	520,0±11,9	487,5±29,5	520,0±14,6	507,5±13,0				
Эритроциты, $1 \times 10^{12}/л$	7,52±0,17**	7,50±0,14**	7,35±0,09*	7,01±0,08 (6,53÷7,49)	7,07±0,13*	7,12±0,13*	7,09±0,09*	7,49±0,10				
Гемоглобин, г/л	141,5±2,4*	141,4±2,2*	139,9±1,7*	134,8±1,3	140,6±2,0	138,4±2,6	136,4±2,0	143,7±2,9				
Гематокрит, %	41,78±0,55*	41,76±0,59*	41,84±0,61*	39,79±0,60	41,73±0,74*	41,47±0,80*	40,98±0,45*↓	44,21±0,79				
Глюкоза, ммоль/л	5,168±0,070	5,409±0,114	5,622±0,114	5,286±0,153	5,795±0,136*	6,056±0,135	6,779±0,230	6,564±0,251				
Холестерин, ммоль/л	1,698±0,067	1,905±0,117*	1,760±0,099	1,505±0,071	1,703±0,076	1,944±0,083	1,843±0,042	1,903±0,060				
Альбумин, г/л	36,56±0,38	36,72±0,15*	36,65±0,33	35,99±0,31	34,87±0,45	34,77±0,42	34,67±0,35	35,49±0,43				
Мочевина, ммоль/л	4,676±0,276*	5,109±0,219	5,285±0,373	5,704±0,207	5,081±0,373*	4,920±0,380*	4,587±0,381	3,616±0,329				
Интенсивность спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов, усл. ед.	78,86±10,53*	58,01±6,04	55,66±5,49	51,88±4,85	55,88±3,17*	67,16±3,36	68,13±3,44	70,45±3,17				
Интенсивность индуцированной фагоцитарной активности нейтрофилов, усл. ед.	259,7±23,0	239,4±21,9	241,3±24,8	252,5±24,3	176,6±7,3*	222,5±11,6*	411,9±23,0	429,9±19,8				
Коэффициент позитивности, усл. ед.	5,01±0,59	5,17±0,59	4,69±0,38	6,43±1,31	3,55±0,23*	3,63±0,26*	6,44±0,37	6,65±0,45				
Бактерицидная активность сыворотки крови, усл. ед.	31,52±0,78**	29,40±0,84	27,75±0,79	29,03±0,41	33,57±0,94	35,48±0,91	34,75±0,98	33,82±0,62				
Реакция пассивной гемагглютинации, титр	2,09±0,08	2,05±0,06	2,09±0,05	2,09±0,08	2,01±0,05*	2,28±0,08	2,13±0,05	2,16±0,04				
Количество достоверных изменений при P≤0,05	7	5	3	-	8	5	2	-				
Отклонения, выходящие за пределы M ± 2σ контроля	2	1	0	-	0	0	0	-				

Примечание: в таблице символом * обозначены статистически значимые различия при $P \leq 0,05$ и находящиеся в пределах ($M \pm 2\sigma$) показателей контрольной группы животных; символом ** обозначены статистически значимые различия при $P \leq 0,05$, выходящие за пределы ($M \pm 2\sigma$) показателей контрольной группы животных

падом (табл.1). Тенденция к снижению показателя отмечена и в остальных опытных группах, причем во второй – на фоне достоверного повышения содержания в сыворотке двух метаболитов (холестерина – на 27,0 % и общего белка – на 2,0 %), что не противоречит возможности адаптивной активации синтетических процессов.

Продление перорального введения соединения до одного месяца, напротив, сопровождалось усилением катаболизма, на что указывал существенный рост мочевины в первой и второй группах (на 41,0 % и 36,0 % соответственно) и незначительная, но статистически значимая гипогликемия – в первой (табл.1).

Расчет относительной массы внутренних органов не выявил значимых межгрупповых отличий от контрольной группы.

В ходе патоморфологической оценки в стенке желудка отдельных особей 1-ой и 2-ой опытных групп зарегистрированы катаральные изменения: на гистологических срезах в подслизистой основе различимы участки с мелкими воспалительными очажками, в межучной ткани обнаружены лейкоцитарные и лимфо-гистиоцитарные инфильтраты.

В печени подопытных особей указанных групп в оба срока исследования отмечены крупные очаговые лимфоидные инфильтраты в области порталных трактов. При этом изменение целостности балочной структуры и строения гепатоцитов не выявлены. Остальные исследуемые органы сохраняли свое нормальное строение.

При изучении влияния азидопентона на иммунный статус выявлен комплекс значимых изменений у крыс, получавших соединение в двух больших дозах. Нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов прослеживалось на протяжении субхронического эксперимента, которое вначале проявилось только у самцов 1 опытной группы в напряжении адаптационно-компенсаторных иммунных механизмов, а именно, в усилении активности хемилюминесценции при спонтанном фагоцитозе. Одновременно значительно увеличилась и бактерицидная активность сыворотки крови (с выходом значения показателя за пределы 2σ параллельного контроля) (табл.1). В последующем произошел срыв адаптации. Так у подопытных животных двух рассматриваемых групп по окончании эксперимента зафиксировано угнетение способности нейтрофилов генерировать активные формы кислорода при фагоцитозе. При этом, коэффициент позитивности, характеризующий метаболический потенциал сегментоядерных лейкоцитов, также значимо понижен, что в свою очередь, свидетельствует о снижении резервных возможностей нейтро-

филов в поглощении и киллинге чужеродных объектов.

Кроме того, у крыс первой опытной группы зарегистрировано изменение состояния гуморального звена врожденного иммунитета, проявлявшееся в снижении уровня естественных противосальмонеллезных антител крови (табл.1).

Обобщенный анализ вышеприведенных результатов исследований позволяет констатировать, что соединение оказывало явное негативное влияние на подопытных животных в течение всего периода воздействия. При этом у токсиканта не выявлено кумулятивных свойств, на что указывает практически равное количество достоверных изменений в оба срока обследования. В тоже время установленные отклонения носили характер дозоэффективной зависимости. Так, на протяжении всего периода внутрижелудочного введения вещества у самцов первой группы отмечено 15 достоверных изменений, два из которых выходили за пределы 2σ отклонений контрольных значений. У особей второй опытной группы указанное соотношение соответствовало 10/1. Поступление ксенобиотика в минимальном уровне сопровождалось 5 нарушениями гомеостаза подопытных животных, не выходящими за границы бисигмальных значений параллельного контроля.

Учитывая незначительное количество выявленных сдвигов и основываясь на действующих диагностических критериях [5], доза поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного – 10,0 мг/кг принята в качестве величины ПДпэк.

Полученные данные учтены при разработке предельно допустимой концентрации оцениваемого соединения в воде водоёмов. Наличие данного гигиенического норматива необходимо для осуществления контроля в сфере производства твердых ракетных топлив. Защита от их воздействия является одним из медико-социальных аспектов проблемы обеспечения охраны здоровья населения Российской Федерации.

Выводы.

1. Поли-3,3-бис(азидометил)оксетан высокомолекулярный в условиях субхронического внутрижелудочного введения оказывает выраженное общетоксическое действие на организм лабораторных животных, реализованное в изменении комплекса показателей.

2. У оцениваемого токсиканта не выявлено кумулятивных свойств.

3. Доза поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного – 10,0 мг/кг принята в качестве величины ПДпэк.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дементьева Д.И., Кононов И.С., Мамашев Р.Г., Харитонов В.А. Введение в технологию энергонасыщенных материалов: учебное пособие. Бийск, 2009.
2. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ; 2014.
3. Жуков В.Р., ред. Энергетические конденсированные системы. Краткий энциклопедический словарь. 2-е изд. испр. Москва: Янус-К; 2000.
4. Калинин А.Г. Обработка данных методами математической статистики. Чита, 2015.
5. МУ 2.1.5.720 – 98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Москва: Федеральный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора Минздрава РФ; 1999.

REFERENCES:

1. Dement'eva D.I., Kononov I.S., Mamashev R.G., Haritonov V.A. Introduction to energy-rich materials technology: a tutorial. Bijsk, 2009 (in Russian).
2. State Standard 33044-2014. Good laboratory practice principles. M.: Standardinform; 2014 (in Russian).
3. Zhukov V.R., red. Condensed energy systems. Short encyclopedic dictionary. second ed. corr. Moscow: Yanus-K; 2000 (in Russian).
4. Kalinin A.G. Data processing using mathematical statistics methods. Chita, 2015 (in Russian).
5. MU 2.1.5.720-98. Substantiation of hygienic standards of chemical substances in water of water objects of economic-drinking and cultural-household water use. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Health Ministry of Russian Federation; 1999 (in Russian).

A.A. Maslennikov, L.Yu. Bocharova, N.V. Khodykina, A.Ya. Pocheptsov, M.A. Grishina, V.A. Antonov

STUDY OF THE STATE OF LABORATORY ANIMALS AFTER SUBCHRONIC ORAL EXPOSURE TO SOLID ROCKET FUELS COMPONENT

Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of the Federal Medical and Biological Agency, 400048, Volgograd, Russian Federation

The toxic effect of poly[3,3-bis(azidomethyl)oxetane] of high molecular weight in subchronic oral intake of white mongrel rats was investigated. It has been found that in a one month experiment the compound at doses of 90,0 mg/kg, 30,0 mg/kg, and 10,0 mg/kg caused a change in the complex of physiological, behavioral, hematological, biochemical, immunological, and pathomorphological parameters in animals. At the same time, the cumulative properties of the toxicant were not registered.

The deviations revealed were dose-dependent. Thus, during the entire period of intragastric administration of the substance, 15 significant changes were noted in the males of the first group, two of which went beyond the 2 sigma deviations in relations to the control values. The same ratio for the second experimental group was 10/1. The oral intake of the substance under investigation at minimum dose was accompanied by 5 violations in the homeostasis of the experimental animals, which did not go beyond the 2 sigma values in relations to the control values.

Taking into account the insignificant number of changes detected and based on the current diagnostic criteria, the dose of 10,0 mg/kg has been accepted as a threshold of subacute general toxic effect for poly[3,3-bis(azidomethyl)oxetane] of high molecular weight.

The obtained data was used when developing the maximum permissible concentration of the estimated component of solid rocket fuels in the water of water bodies.

Keywords: *water, poly[3,3-bis(azidomethyl)oxetane] of high molecular weight, threshold of subacute general toxic effect.*

Quote: A.A. Maslennikov, L.Yu. Bocharova, N.V. Khodykina, A.Ya. Pocheptsov, M.A. Grishina, V.A. Antonov. Study of the state of laboratory animals after subchronic oral exposure to solid rocket fuels component. *Toxicological Review*. 2021; 2:46-50.

Материал поступил в редакцию 19.05.2020 г.

