

КУМУЛЯТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛОВ

В. В. Бабиенко, Л. В. Анищенко, В. Л. Михайленко

Одесский национальный медицинский университет

Одесса, Украина

CUMULATIVE FEATURES OF POLYOXYPROPYLENEPOLYOLS

V. V. Babienko, L. V. Anischenko, V. L. Mykhaylenko

Odessa National Medical University, Ukraine

Cumulative features of polyoxypropylenepolyols on experiment animals were investigated in the article. As a result was established that polyols in the case of a single dose ingestion on warm-blooded animals can disturb hemodynamics mainly in the brain, liver, kidney, spleen, heart and cause of parenchymal organs dystrophy.

Key words: polyoxypropylenepolyols, cumulative features, warm-blooded animals.

Одной из главных проблем в гигиене является толкование понятий кумуляции и адаптации. От правильного понимания указанных процессов, протекающих одновременно в организме в ответ на попадание в него вредного вещества, зависит и точность установления пороговых доз и концентраций, т. е. обоснованность гигиенической регламентации. В зависимости от качественной и количественной характеристики вредного воздействия в организме могут преобладать патологические изменения, на определенной стадии, приводящие его к гибели, или процессы адаптации, приспособления к изменившимся условиям без выраженных нарушений гомеостаза. Преобладание одной из двух указанных тенденций определяет оценку наличия или отсутствия интоксикации, а также степени ее выраженности.

Кумулятивное действие химических веществ, как отмечает Ю. С. Каган, является итогом влияния многих факторов, в том числе процессов их всасывания, распределения, химических превращений, накопления в наиболее уязвимых системах, органах, тканях,

степени обратимости этого действия, выведения из организма и целого ряда других причин, в частности привыкания, механизмы которого еще недостаточно полно изучены [2].

Целью исследования явилось определение кумулятивных особенностей воздействия полиоксипропиленполиолов (ПОПП) на организм экспериментальных животных.

Материал и методы

Выбор группы полиоксипропиленполиолов обусловлен необходимостью получения комплексной токсиколого-гигиенической характеристики, обоснования безвредных уровней содержания в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения и составления прогноза потенциальной опасности для водных экосистем и здоровья населения. Для исследования были выбраны полиоксипропиленоксиэтиленгликольуретан (ПОПП-100), полиоксипропиленамин (ПОПП-294), полиоксипропилированная сахароза с полиоксипропилентриолом (ПОПП-504)

Исследования по установлению параметров токсичности были выполнены на половозрелых крысах популяции Вистар и белых мышах с учетом методических показаний А.Н. Елизаровой [1].

Расчет среднелетальных доз ($ДЛ_{50}$) проводили в соответствии с методическими рекомендациями Г.Н. Красовского [3].

Кумулятивные свойства веществ изучали методом R.K. Lim et al. [6]. Коэффициенты кумуляции определяли в соответствии с методическими разработками [4].

Изучение кумулятивных свойств полиолов проводили в условиях длительного воздействия в течение 30 суток. Коэффициенты кумуляции ($Кк$) веществ рассчитывали по формуле:

$$Кк = (Дк \cdot 50) / (ДЛ_{50} \cdot a \cdot n)$$

где $Дк$ - суммарная доза, полученная всеми животными на протяжении эксперимента (погибшими и выжившими);

a - процент погибших животных;

n - число животных.

Однократное пероральное введение исследованных полиолов проводили с использованием диапазона доз 5,0-20,0 г/кг массы животных, который избирался таким образом, чтобы определить дозу летальности в интервале $ДЛ_0$ - $ДЛ_{100}$ [1].

Результаты и их обсуждение.

В первые сутки введение веществ приводило животных к возбуждению, которое постепенно переходило в апатию. Реакция на звуковые и болевые раздражители у животных существенно уменьшалась. Отмечали тяжелое дыхание, бледность кожных покровов, нарушение координации движений, адинамию, боковое положение, диарею, коматозное состояние, в котором погибала часть животных. Смерть животных наблюдали в первые

сутки эксперимента в зависимости от дозы веществ. Среднее время смерти животных в каждой группе отмечалось в пределах от 16,4 до 24,3 часов с момента начала острого действия. Морфологические исследования органов животных, погибших в ближайшие сутки после введения полиолов, показали полнокровие внутренних органов, вздутие желудка, тонкого и толстого кишечника.

Внутренние органы подвергались патоморфологическому исследованию. В них были обнаружены следующие изменения: в головном мозге - полнокровие сосудов оболочек и вещества мозга, стазы в капиллярах, периваскулярный и перицеллюлярный отеки; в сердце - выраженное полнокровие, периваскулярный отек сердечной мышцы; в легких - умеренное полнокровие; в печени - резкое полнокровие, очаговая дистрофия, местами кровоизлияния; в почках - резкое полнокровие, очаговая и зернистая дистрофия, белок в просвете канальцев, местами кровоизлияния в корковом и интерстициальном слое; в желудке, тонком и толстом кишечнике - полнокровие, отек подслизистого слоя, местами некроз (рис. 1)

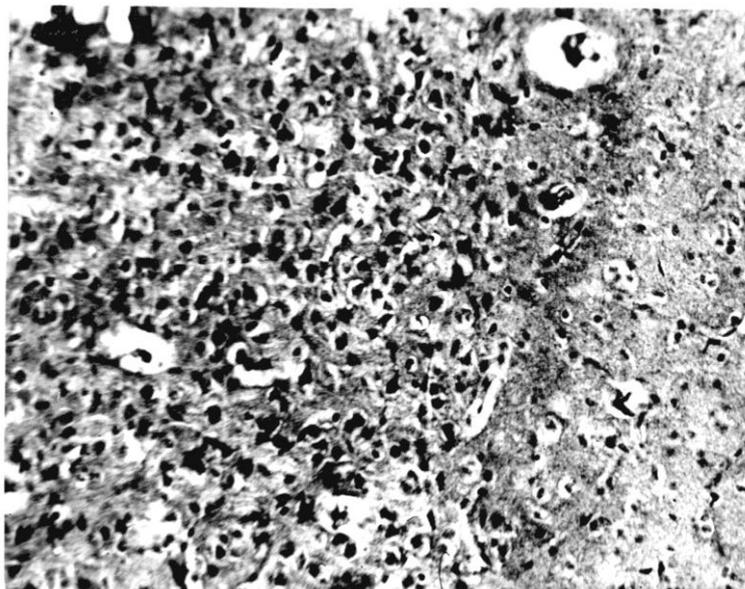


Рис. 1. Влияние ПОПП-294 в 1/10 ДЛ₅₀ на структуру головного мозга крыс. Резкий перинуклеарный, периваскулярный отек (микрофото).

Примечание: гематоксилин и эозин. Ок. 10 об. 40.

В клинической картине острого отравления преобладали симптомы нарушения со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Различной видовой и половой чувствительности не установлено.

Таким образом, полиолы в случае однократного приема попадания в организм теплокровных животных способны нарушать гемодинамику преимущественно в головном мозге, печени, почках, селезенке, сердце и вызвать паренхиматозную дистрофию органов.

В длительных экспериментах расчет необходимого для ввода количества вещества проводят, как правило, исходя из параметров токсичности [4].

На основе параметров токсичности ПОПП-100, ПОПП-504, ПОПП-294 относится к малотоксичным соединениям (4 класс опасности) (табл. 1)

Изучение особенностей биологического действия полиолов в соответствии с целями и задачами данного исследования проводили в условиях подострого эксперимента (ежедневное однократное введение веществ в течение 30 суток) дозами из расчета 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀, что составляло соответственно для организма белых крыс:

- ПОПП-100 - 0,88; 0,088; 0,0088 г / кг;

- ПОПП-504 - 1,47; 0,147; 0,0147 г / кг;

- ПОПП-294 - 1,54; 0,154; 0,0154 г / кг.

Таблица 1

Параметры токсичности полиолов при внутрижелудочном введении на основе результатов острого эксперимента

Вещества	Вид животных	ДЛ ₀	ДЛ ₅₀	ДЛ ₁₀₀	ЕТ ₅₀	Кк	Клас опасности
ПОПП-504	Белые крысы	10,0	14,7	20,0	19,7	9,8	4
	Белые мыши	5,0	13,9	18,0	16,4		
ПОПП-294	Белые крысы	10,0	15,4	20,0	22,6	8,7	4
	Белые мыши	10,0	14,8	20,0	21,8		
ПОПП-100	Белые крысы	5,0	8,8	15,0	24,3	7,4	4
	Белые мыши	5,0	8,2	15,0	22,5		

Примечание: летальные дозы выражены в г/кг массы

При поступлении в биосистему химические вещества способны вызывать сложные патогенетические механизмы в соответствии с особенностями метаболизма каждого из классов соединений и изменять ответные реакции организма на их воздействие. В патогенезе многих хронических заболеваний человека химической этиологии важную роль играют пути проникновения, механизмы частичной или полной детоксикации ксенобиотиков в результате метаболических процессов и выделения их из организма

Биологическая активность тех или иных ксенобиотиков в значительной мере определяется их способностью к кумуляции. Определение кумулятивных свойств или условий, которые могут привести к кумуляции, является важным не только для понимания патогенеза интоксикации, но и для выяснения механизмов их биологического воздействия [5].

Гибели животных при проведении эксперимента в условиях воздействия полиолов в дозах 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ не наблюдалось. Доза 1/10 ДЛ₅₀ вызвала гибель животных (от одного до трех в экспериментальных группах).

Коэффициенты кумуляции составляли:

- ПОПП-504 - 9,8;

- ПОПП-294 - 8,7;

- ПОПП-100 - 7,4;

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующий **вывод**: полиоксипропиленполиолы ПОПП-504, ПОПП-294 и ПОПП-100 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ имеют слабо выраженные кумулятивные свойства. В дозе 1/1000 ДЛ₅₀ эффекта кумуляции не обнаружено.

Литература

1. Елизарова О. Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении / О. Н. Елизарова. - М. : Медицина, 1971. - 192 с.
2. Каган Ю. С. Общая токсикология пестицидов / Ю. С. Каган. - К. : Здоров'я, 1981. - 174 с.
3. Красовский Г. Н. Среднее эффективное время гибели животных как параметр для прогнозирования хронической токсичности веществ / Г. Н. Красовский // Гигиена и санитария. – 1982. - № 7. – С. 12-14.
4. Сидоренко Г. И. Оптимизация исследований по гигиенической оценке химических веществ, загрязняющих водоемы / Г. И. Сидоренко, Г. Н. Красовский, З. И. Жолдакова // Прогноз состояния и управления качеством окружающей среды в районах промышленных узлов. - Пермь : Б. и., 1980. - С. 11-13.
5. Штабский Б. М. Количественная оценка явлений кумуляции / Б. М. Штабский // Гигиена и санитария. – 1973. - № 8. - С. 24-28.
6. Lim R. K. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subacute medium effective doses / R. K. Lim, K. C. Rink, H. G. Class // Arch. Int. Pharmac. Ther. – 1961. - № 30. – P. 132-137.

References

1. Elizarova O. N. Opredelenie porogovyih doz promyishlennyih yadov pri peroralnom vvedenii / O. N. Elizarova. – M. : Meditsina, 1971. – 192 s.
2. Kagan Yu. S. Obschaya toksikologiya pestitsidov / Yu. S. Kagan. - K. : Zdorov'ya, 1981. - 174 s.

3. Krasovskiy G. N. Srednee effektivnoe vremya gibeli zhitvnyih kak parametr dlya prognozirovaniya hronicheskoy toksichnosti veschestv / G. N. Krasovskiy // Gigiena i sanitariya. – 1982. - № 7. – S. 12-14.

4. Sidorenko G. I. Optimizatsiya issledovaniy po gigienicheskoy otsenke himicheskikh veschestv, zagryaznyayuschih vodoemyi / G. I. Sidorenko, G. N. Krasovskiy, Z. I. Zholdakova // Prognoz sostoyaniya i upravleniya kachestvom okruzhayushey sredy v rayonah promyshlennyyh uzlov. - Perm : B. i., 1980. - S. 11-13.

5. Shtabskiy B. M. Kolichestvennaya otsenka yavleniy kumulyatsii / B. M. Shtabskiy // Gigiena i sanitariya. – 1973. - № 8. - S. 24-28.

6. Lim R. K. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subacute medium effective doses / R. K. Lim, K. C. Rink, H. G. Class // Arch. Int. Pharmac. Ther. – 1961. - № 30. – P. 132-137.