

## 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)

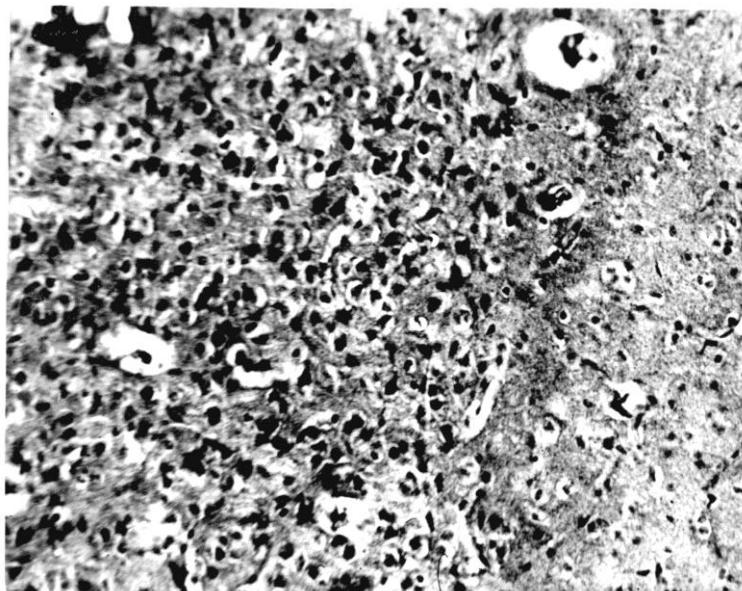


Рис. 1. Влияние ПОПП-294 в 1/10 ДЛ<sub>50</sub> на структуру головного мозга крыс. Резкий перинуклеарный, периваскулярный отек (микрофото).

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 относятся 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 ДЛ<sub>50</sub>, 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 <sub>0</sub> | ДЛ <sub>50</sub> | ДЛ <sub>100</sub> | ЕТ <sub>50</sub> | 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 ДЛ<sub>50</sub> не наблюдалось. Доза 1/10 ДЛ<sub>50</sub> 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 ДЛ<sub>50</sub> имеют слабо выраженные кумулятивные свойства. В дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> 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 gigenicheskoy 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.