

ТОКСИКОЛОГИЯ РАСТВОРА НИТРАТА ГИДРОКСИЛАММОНИЯ

Радилов А.С., Дулов С.А., Ерунова Н.В., Земляной А.В., Вивуланец Е.В., Барышева О.В., Ермакова И.Б.

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 18663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация

Т/факс (812) 449-61-77; (812) 449-61-68; (812) 606-62-80; (812) 606-62-83;

e-mail: gpech@fmbamail.ru; niigpech@rihophe.ru

Резюме: Проведено исследование токсического действия раствора нитрата гидроксиламмония (НГА). Установлена среднесмертельная доза при внутрижелудочном введении белым крысам-самцам, оценено раздражающее действие, проведена оценка ингаляционного воздействия раствора НГА.

Ключевые слова: раствор нитрата гидроксиламмония (НГА), острая токсичность, раздражающее действие, ингаляционное воздействие.

TOXICOLOGICAL SOLUTION OF NITRATE OF HYDROXYLAMINE

Radilov A.S., Dulov S.A., Erunova N.V., Zemlynoi A.V., Vivylanec E.V., Barysheva O.V., Ermakova I.B.

Federal State Unitary Enterprise "Scientific-Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology"

Abstract: The study of toxic effects of the nitrate of hydroxylamine (NGA). Installed middle lethal dose intraperitoneal injection of white rats-males, identified irritant effect, and the estimation of inhalation exposure solution NGA.

Key words: solution of nitrate of hydroxylamine (NGA), acute toxicity, irritation, inhalation toxicity.

Введение

Раствор нитрата гидроксиламмония (НГА) относится к высокоэнергетическим материалам. После многих лет исследований учёные из Управления научных исследований ВВС США пришли к выводу, что раствор НГА не только безопаснее гидразина, но также более эффективен и экологически безвреден. По сравнению с гидразином, данная композиция – раствор характеризуется на 20 % более высоким

расчётным удельным импульсом, в 1,4 раза большей плотностью, более низкой температурой замерзания и меньшей токсичностью [1,2].

Целью исследования явилось изучение острой токсичности раствора нитрата гидроксиламмония (НГА), установление параметра среднесмертельной дозы (DL_{50}), оценка раздражающего действия раствора НГА, оценка ингаляционного воздействия раствора НГА.

Материалы и методы исследования

Раствор нитрата гидроксиламмония представляет собой прозрачную бесцветную жидкость с достаточно выраженным ароматическим запахом.

Раствор нитрата гидроксиламмония (НГА) относится к нитратным смесям, не требующим кислорода. Молекулярная формула $[NH_3OH]NO_3$. Молекулярная масса – 96,04. Точка кипения при 760 мм рт. ст. составляет 83°C. Регистрационный номер CAS 13465 – 08 – 2 [3,4].

Работы проводили в соответствии с Методическими указаниями и рекомендациями по исследованию токсичности и опасности вредных химических веществ [5,6,7,8,9].

Определение острой токсичности при внутрижелудочном введении производили на белых беспородных крысах-самцах, в группах по 6 животных. Введение раствора НГА проводили однократно внутрижелудочно при помощи атравматического зонда в диапазоне доз 316-3160 мг/кг.

Местно-раздражающее действие раствора НГА в конъюнктивальной пробе изучали на кроликах-самцах шиншилла массой 2,5 кг. Раствор НГА вводили в конъюнктивальный мешок по 1 капле в опытный глаз. В противоположный глаз вводили 1 каплю физиологического раствора (контроль).

Кожно-резорбтивное действие раствора НГА изучали на белых беспородных мышцах-самцах. Животных размещали в «домиках». Хвост помещали на 2/3 в пробирку с раствором НГА, экспозиция составляла 2 ч. После экспозиции хвост обмывали теплой водой.

Ингаляционное воздействие изучали на беспородных крысах-самцах, в группах по 12 животных.

Оценка состояния подопытных животных проводилась по комплексу интегральных, физиологических, гематологических и биохимических показателей. Динамику изменения массы тела животных определяли в ходе проведения эксперимента на весах ВЛР-500. Внутренние органы подопытных крыс взвешивали на электронных

весах 1602 МР. Точность используемых весов была верифицирована до начала исследования.

Исследование ряда гематологических показателей проводили на автоматическом анализаторе Celly 70 фирмы Biocode-Hucel France S.A.

Гематологические показатели определяли через 4 часа ингаляционного воздействия раствора НГА, сразу по окончанию эксперимента, через 24 часа, на 7 и на 14 сутки эксперимента.

Биохимические показатели сыворотки крови животных всех групп определяли через 4 часа после ингаляционного воздействия, через 24 часа, на 7 и 14 сутки эксперимента на автоматизированном клиническом анализаторе SAPPHIRE-400 (Токуо Bоеki Ltd., Япония).

Патоморфологическое исследование включало в себя некропсию, макроскопическое исследование, взвешивание внутренних органов и вычисление массовых коэффициентов.

Статистическая обработка полученных экспериментальных данных проведена с использованием параметрических или непараметрических методов. При подтверждении однородности использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующим сравнением экспериментальных групп с помощью t-теста Бонферрони или q-теста Даннета [10]. Парные сравнения производили, используя t-тест Стьюдента или тест Манна-Уитни [11]. Расчёт параметров токсикометрии производили методом пробит-анализа по Litchfield-Wilcoxon.

Результаты и обсуждения

Клиническая картина острой токсичности у крыс при внутрижелудочном введении раствора НГА в исследуемых дозах характеризовалась снижением двигательной активности, урежением дыхания. У животных отмечался резко выраженный цианоз видимых слизистых оболочек и кожных покровов, глаза темнели. Гибель животных наступала на фоне клонико-тонических судорог в течение первых минут после введения раствора НГА. Через 1 сутки и в течение всего периода наблюдения состояние выживших животных опытных групп не отличалось от контрольной группы.

При вскрытии погибших животных наблюдалась следующая макроскопическая картина: печень темно-коричневого цвета, лёгкие спавшиеся сероватого оттенка. Других патологических изменений внутренних органов не было обнаружено.

По результатам исследования острая токсичность (DL_{50}) раствора НГА для крыс при внутрижелудочном введении составила $898,2 \pm 71,0$ ($717,8 \div 1106,7$) мг/кг.

При исследовании местно-раздражающего действия после однократного закапывания раствора НГА в глаз у кроликов сразу же возникало возбуждение, вокализация, блефароспазм. Через 10 минут глаз открывался, отмечалось сужение глазной щели.

Через 4 часа отмечалась гиперемия склеры, воспаление конъюнктивы и выворот третьего века. Через 24 - 48 часов наблюдения животные были спокойны, глаза открыты. Отмечалось незначительное сужение глазной щели опытного глаза, а так же гиперемия склеры. На 4 сутки и в последующий период наблюдения внешний вид и поведение экспериментальных животных не отличалось от контрольной группы. Глаза, в которые проводили закапывание раствора НГА, были без патологических изменений. Состояние сосудов века и бульбарной конъюнктивы без особенностей, выделения, отёк век и помутнение роговицы отсутствовали.

При исследовании кожно-резорбтивного действия после 2-часового контакта с раствором НГА кожа хвоста на месте контакта была чистой, функционально-морфологических нарушений кожи не выявлено. Общее состояние животных без явных признаков интоксикации. В последующие сутки наблюдения мыши опытной группы по внешнему виду и поведению не отличались от группы контроля, симптомы интоксикации отсутствовали, кожа на хвостах чистая, внешний вид и поведение животных без особенностей.

Изучение ингаляционного воздействия раствора НГА на экспериментальных животных проводилось в следующем диапазоне концентраций от 0,1 мг/л до 4,0 мг/л при 4 часовом воздействии.

Гибели экспериментальных животных при воздействии всех концентраций раствора НГА не отмечалось.

При воздействии раствора НГА в концентрации 4 мг/л паттерн поведения экспериментальных животных отличался от контрольной группы. Первоначально зарегистрирован период максимальной активности (гиперактивности) всех без исключения животных. Затем у экспериментальных животных снижалась двигательная активность на фоне возросшего груминга. Такое поведение продолжалось в течение следующих двух часов, что характерно для стрессорного поведения животных.

После прекращения ингаляционного воздействия раствором НГА, животные первые 10 минут вели себя заторможено, затем их поведение не отличалось от поведения животных контрольной группы.

По результатам морфологических исследований было установлено, что только при воздействии раствора НГА в концентрации 4 мг/л весовые коэффициенты печени и селезёнки имели достоверное отличие от контрольной группы через 24 часа и на 7 сутки. Также отмечено поражение лёгких на 7 сутки у всех экспериментальных животных. Поверхность лёгких имела тёмно-серый окрас, в лёгких отмечались точечные кровоизлияния. Следует отметить, что на 14 сутки наблюдения данные симптомы исчезали.

В группе экспериментальных животных, подвергшихся воздействию раствором НГА в концентрациях 4 мг/л и 2 мг/л через 4 часа, в тестах по определению изменений поведенческих реакций было отмечено достоверное снижение вертикального компонента двигательной активности. Горизонтальный компонент был несколько снижен, но находился в пределах физиологической нормы.

Биохимические показатели изменялись только при воздействии раствора НГА в концентрации 4 мг/л и 2 мг/л. В крови экспериментальных животных наблюдалось достоверное увеличение АЛТ и АСТ через 24 часа и на 7 сутки после воздействия раствора НГА в концентрации 4 мг/л. В группе экспериментальных животных подвергавшихся воздействию раствора НГА в концентрации 2 мг/л увеличение данных показателей наблюдалось только через 24 часа. В дальнейшем эти показатели нормализовались.

Таким образом, минимальной концентрацией раствора нитрат гидроксиламмония, при которой были обнаружены проявления токсического действия, явилась концентрация 2,0 мг/л.

На основании проведённых исследований концентрацию раствора НГА при 4 часовом ингаляционном воздействии на уровне 1,0 мг/л можно рассматривать в качестве недействующей, а концентрацию 2,0 мг/л – близкой к пороговой.

Литература

1. An Hui, Liu Jinyi et al. Acute and subchronic toxicity of hydroxylammonium nitrate in wistar rats // Journal of medical colleges of PLA. - Volume 23. - Tissue 03.- 2008.

2. Asaki Arthur Effects of Dermal Administration of Hydroxylammonium Nitrate May 1980-March.- 1982.
<http://oai.dtic.mil/oai/oaiverb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA118415>
3. Gross P. Biologic activity of hydroxylamine // CRC Crit. Rev. Toxicol. - 1985. - Vol. 14. - № 1. - P. 87 - 99.
4. Wong P.S., Hyun J., Fukuto J.M., Shirota F.N., DeMaster E.G., Shoeman D.W., Nagasawa H.T. Reaction between S-nitrosothiols and thiols: generation of nitroxyl (HNO) and subsequent chemistry // Biochemistry. - 1998. - Vol. 37. - № 16. - P. 5362 - 5367.
5. Методические указания по установлению ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населённых мест МУ 2630 - 82.- М.- 82.
6. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны (№ 2163-80).-М., 1980.- 20 с
7. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования (2166-80).-М.: Киев.-1980.- 46с.
8. Лойт А.О., Архипова М.Б. Расчетные методы гигиенического нормирования вредных веществ в разных средах: СПб.: - 1997.-38 с.
9. Смирнов В.Г., Маймулов В.Г., Нечипоренко С.П., Лойт А.О., Лоянич А.А., Колбасов С.Е. Расчетные методы гигиенического нормирования вредных веществ в объектах окружающей среды: СПб.- 2002.
10. Glantz S.A. Primer of Biostatistics / 3-d ed., McGraw-Hill, Inc. - NY-Toronto.- 1992.- P. 1-440.
11. Zar J.H. Biostatistical Analysis / 2d ed., Prentice Hall, New Jersey. - 1984.- P. 224-246.