

Г.К.Турлыбекова, Ш.М.Нугуманова, А.Е.Казимова, А.Ш.Сарсембаева

*Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова
(E-mail: gulzhazira_t@mail.ru)*

Определение среднесмертельной концентрации ацетата свинца при внутрибрюшинном введении у крыс

В статье описана методика определения среднесмертельной концентрации ацетата свинца при внутрибрюшинном введении у крыс. Измерены токсикометрические параметры крыс при определении LD₅₀. Выявлено, что свинец и его соединения, особенно свинецорганические соединения жирного ряда, обладают высокой токсичностью. Установлено, что среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении ацетата свинца составляет 340 мг/кг. Определено, что уровень воздействия среднесмертельной дозы у крыс при внутрибрюшинном введении в 8–10 раз выше, чем при внутривентрикулярном введении.

Ключевые слова: определение, среднесмертельная, концентрация, доза, внутрибрюшинное, внутривентрикулярное, уровень, ацетат свинца, крысы.

Воздействие на организм химических факторов является причиной многоуровневого ответа. В соответствии с учением об антиметаболитах изменения метаболизма происходят внутри клеток изначально, что сопровождается изменениями функционирования ткани или органа за счет ингибирования определенной реакции биохимического процесса. Эта реакция не может быть сугубо специфичной для какого-либо органа, поскольку для различных органов присуще большинство сходных биохимических реакций. При этом органоспецифичность токсинов определяется интенсивностью протекания в них определенных биохимических процессов. Впоследствии происходит цепь биохимических изменений на клеточном уровне, изменяющих течение обмена веществ внутри клетки. В свою очередь изменения на клеточном уровне и нарушения ее функциональных возможностей приводят к воздействию на организм в целом.

Свинец является одним из наиболее используемых в промышленности тяжелых металлов. Свинец и его соединения, особенно свинецорганические соединения жирного ряда, обладают высокой токсичностью и представляют значительную профессиональную вредность для работающих в контакте с ним [1, 2].

Существуют многочисленные доказательства постепенного увеличения концентрации свинца в растениях и тканях животных и человека вследствие повсеместного загрязнения окружающей среды свинцом [3, 4].

Поэтому определение среднесмертельной концентрации ацетата свинца для выявления возможного неблагоприятного эффекта на организм и анализа токсикологических свойств этого соединения является актуальным и в настоящее время.

Цель работы — определение среднесмертельной концентрации ацетата свинца при внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе специализированной лаборатории токсикологии в Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний МЗ РК.

Первой стадией работы было определение среднесмертельной концентрации ацетата свинца при внутрибрюшинном введении. Для этого был использован метод Кербера [5]. Кербер разработал метод вычисления среднесмертельной концентрации без графического изображения, с использованием непосредственно результатов эксперимента. При этом обязательным требованием является одинаковое количество животных в группе. Интервал между дозами не обязательно должен быть одинаковым. Однако при проведении эксперимента для достижения большей точности был использован одинаковый интервал.

Использование метода Кербера предполагает незначительное количество испытуемых доз — минимум 4 дозы. При проведении эксперимента было использовано 7 доз, с интервалом 20 мг/кг. При этом имела доза, не вызывающая гибель животных, — LD₅₀ и доза, вызывающая гибель всех жи-

вотных, — LD₁₀₀. Для определения ошибки измерения находились дозы, соответствующие LD₁₆ и LD₈₄. Определение среднесмертельной концентрации ацетата свинца проводили по формуле

$$CD_{50} = LD_{100} - \text{Сумма}(zd)/M, \quad (1)$$

где z — среднее значение между результатами двух рядом испытуемых групп; d — интервал доз между двумя рядом стоящими группами; M — количество животных в одной группе.

Ошибку (S) определяли по формуле

$$S = (LD_{84} - LD_{16})/2. \quad (2)$$

Экспериментальные работы по изучению воздействия свинца на организм животных проводились на 119 половозрелых белых крысах-самцах. Животные были разделены на 3 группы: 1 группа — интактные крысы; животные 2-й и 3-й групп подвергались внутрибрюшинной затравке эмульсией ацетата свинца в дозе 1/5 DL₅₀ (68 мг/кг) в течение 4 недель 1 раз в неделю и 1/10 LD₅₀ (34 мг/кг) в течение 18 недель 1 раз в неделю. Предварительно определяли среднесмертельную дозу ацетата свинца при однократном введении (340 мг/кг).

Для этого готовилась эмульсия путем разведения ацетата свинца в глицерине, получали 5 %-ную эмульсию. Перед введением эмульсию подогревали до температуры 28–30 °С.

Продолжительность проведения эксперимента основывалась, прежде всего, на требованиях ГОСТа 12.1.007–76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», где отмечено, что при проведении хронического эксперимента на крысах продолжительность эксперимента должна составлять 4 месяца. При определении длительности эксперимента был также использован расчет согласно данным Ю.Р.Рыболовлева [6], из которых следовало, что величины продолжительности жизни млекопитающих относятся между собой как обратные величины квадратов коэффициентов видовой устойчивости. Исходя из них следовало, что 4 недели жизни крысы соответствуют 3 годам жизни человека, а 18 недель — 13,5 года жизни человека.

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы, в зависимости от характера воздействия на них. Было проведено 2 серии экспериментов: подострый (4 недели) и хронический (18 недель). Животные в подостром эксперименте получали ацетат свинца в дозе 1/5 LD₅₀, а в хроническом — 1/10 LD₅₀ 1 раз в неделю. Согласно И.В.Саноцкому, подострым считается эксперимент, не превышающий 1/10 средней продолжительности жизни животного, что для белых крыс составляет 2–3 месяца.

Результаты и их обсуждение

Определение среднесмертельной концентрации ацетата свинца является необходимым этапом для определения возможного эффекта при воздействии этого вещества в других условиях и для проведения ретроспективного анализа токсикологических свойств этого соединения.

Для расчета среднесмертельной концентрации был использован метод Кербера. Дозы взяты с одинаковым интервалом различия.

Т а б л и ц а

Показания по числу умерших и выживших подопытных животных и установление базовых показателей для расчета среднесмертельной концентрации по методу Кербера

Дозы	280	300	320	340	360	380
Живые особи	5	4	3	2	2	1
Погибли	0	1	2	3	3	4
Zd	10	30	50	60	70	90

Как видно из таблицы, число умерших и выживших практически линейно зависит от дозы вводимого вещества. Исключение составляет сопоставление доз в 340 мг/кг и 360 мг/кг.

Согласно методологии, предложенной Кербером, была рассчитана среднесмертельная доза ацетата свинца при внутрибрюшинном введении

$$LD_{50} = LD_{100} - \text{Сумма}(zd)/M = 400 - 310/5 = 338. \quad (3)$$

Как показали расчеты, эта доза составила 338 мг/кг. Колебания вариабельности этого показателя также были рассчитаны по формуле

$$s = (LD_{84} - LD_{16})/2 = (369 - 309)/2 = 20. \quad (4)$$

Колебания вариабельности при определении составили 20 мг/кг. Смерть наступала на 1–2-е сутки. При этом животные были пассивны.

При вскрытии проводили макроскопическое исследование. Выявлялось полнокровие перенхиматозных органов. Легкие были полнокровны, темно-красного цвета. Печень и селезенка набухшие. Почки также полнокровны. При надрезе органов имело место кровотечение. Кровь имела темный цвет.

При внутрибрюшинном введении солей свинца его среднесмертельная концентрация составляла 340 мг/кг.

Сопоставление среднесмертельной дозы при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении показывают, что уровень воздействия при внутрибрюшинном введении выше, в пределах 8–10 раз, чем при внутрижелудочном воздействии.

При подостром и хроническом воздействии поступление свинца в организм составит, соответственно уровню потребления свинца с пищей, около 3000–3400 мг/кг в течение 1 суток и 450000–510000 мг/кг в течение 4,5 месяца.

При ингаляционном воздействии среднесмертельная концентрация не определяется. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны составляет 0,05 мг/м³, а в атмосферном воздухе — 0,0003 мг/м³. Таким образом, в организм человека на производстве за день может поступить до 0,5 мг в сутки, а за счет атмосферного воздуха — до 0,025 мг свинца. За производственный цикл в течение 10 лет в организм человека с воздухом может поступить до 1200 мг свинца (около 18 мг/кг).

В организм крыс за экспериментальный период поступило ацетата свинца 70,4 мг/кг. В пересчете на свинец — 30 мг/кг. Таким образом, оцениваемая доза отражает дозу поступления свинца в производственных условиях.

Проводилось также изучение динамики изменения веса крыс различных групп. Динамика изменения веса крыс приведена на рисунке.

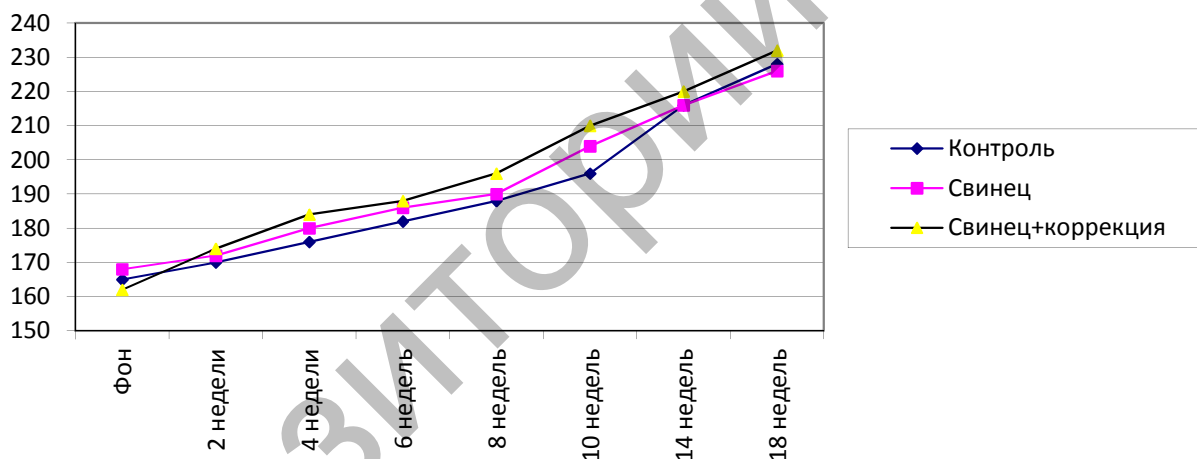


Рисунок. Динамика изменения веса крыс

Как видно из рисунка, имело место постоянное увеличение веса животных всех групп. При этом значимых различий между группами не обнаруживалось.

Выводы

1. Среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении ацетата свинца составляет 340 мг/кг.
2. Уровень воздействия среднесмертельной дозы при внутрибрюшинном введении в 8–10 раз выше, чем при внутрижелудочном воздействии.

Список литературы

1. Узбеков В.А. Проблема адаптации к воздействию чужеродных веществ. Методы повышения устойчивости // Информ. вестн. Медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан. — 2002. — № 4. — С. 85–88.
2. Измеров Н.Ф. К проблеме оценки воздействия свинца на организм человека // Медицина труда и пром. экология. — 1998. — № 12. — С. 1–4.

- 3 Prozialeck W.C., Edwards J.R., Nebert D.W. et al. The vascular system as a target of metal toxicity // *Toxicol. Sci.* — 2008. — Vol. 102, № 2. — P. 207–218.
- 4 Сает Ю.В. Свинец в окружающей среде. — 1987. — С. 116–129.
- 5 Kerber G. *Arch. Exper. Path. Farmak.*, 1931. — Vol. 162. — P. 480. Цит. по: Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л., 1963. — 168 с.
- 6 Рыболовлев Ю.Р. Обоснование продолжительности хронического эксперимента // *Гигиена и санитария.* — 1991. — № 4. — С. 45.

Г.К.Тұрлыбекова, Ш.М.Нұғыманова, А.Е.Қазимова, А.Ш.Сәрсембаева

Егеуқұйрықтардың құрсақ қуысына енгізу барысындағы мырыш ацетатының өлімге апарып соқтыратын концентрациясын анықтау

Мырыш ацетатының концентрациясын егеуқұйрықтардың құрсақ қуысына енгізгендегі орташа көрсеткіші анықталды. LD₅₀ анықтауда токсикометриялық параметрлерлік өлшеу үшін жануарлар алынды. Мырыш және оның қосылыстары, әсіресе май қатарындағы мырышты органикалық қосылыстар жоғары улылығын көрсетіп отыр. Мырыш ацетатының құрсақ қуысына енгізгендегі орташа мөлшері 340 мг/кг анықталды. Орташа мөлшерінің деңгейі қарынға қарағанда, құрсақ қуысына 8–10 есе жоғары әсер етеді.

G.K.Turlybekova, Sh.M.Nugumanova, A.Ye.Kazimova, A.Sh.Sarsembayeva

Definition of the mean concentrations of lead acetate by intraperitoneal injection in rats

Definition of the mean concentration held lead acetate by intraperitoneal injection in rats. Animals used for measurements toksikometricheskikh parameters in determining the LD₅₀. Lead or its compounds, particularly fatty compounds organolead possess high toxicity. Revealed that of the mean dose by intraperitoneal injection of lead acetate is 340 mg/kg. The exposure level of the mean dose when administered intraperitoneally at 8–10 times higher than in intragastric exposure.

References

- 1 Uzbekov V.A. *Information Bulletin of Medical Center of Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan*, 2002, 4, p. 85–88.
- 2 Izmerov N.F. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*, 1998, 12, p. 1–4.
- 3 Prozialeck W.C., Edwards J.R., Nebert D.W. et al. *Toxicol. Sci.*, 2008, 102, 2, p. 207–218.
- 4 Saet Yu.V. *Lead in the environment*, 1987, p. 116–129.
- 5 Kerber G. *Arch. Exper. Path. Farmak.*, 1931, 162, p. 480; Cited. by Belenkiy M.L. *Elements of quantitative assessment of pharmacological effect*, Leningrad, 1963, 168 p.
- 6 Rybolovlev Yu.R. *Hygiene and Sanitation*, 1991, 4, p. 45.