

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОДНОКРАТНОЇ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ДІЇ НАТРІЮ ПЕРОКСОКАРБОНАТУ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Туркіна В.А., Лукасевич Н.Ф.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація. Стаття містить результати досліджень впливу натрію пероксикарбонату на організм щурів-самок при одноразовому інгаляційному надходженні. За результатами досліджень встановлено поріг гострої інгаляційної дії за гематологічними показниками, а також показниками «відсоткова частка макрофагів» у бронхоальвеолярному лаважу (БАЛ).

Натрію пероксикарбонат при однократному інгаляційному впливі викликає порушення функціонального стану дихальної системи у концентрації, яка знаходиться нижче порогу інгаляційної дії за загальнотоксичним ефектом і відповідно відноситься до речовин зі специфічною подразнювальною дією.

Ключові слова: *натрію пероксикарбонат, інгаляційний вплив, специфічна подразнювальна дія.*

Вступ. Натрію пероксикарбонат застосовують в якості відбілюючого реагенту в текстильній, хімічній та інших галузях промисловості, а також в якості відбілюючої добавки в складі синтетичних миючих засобів, для окислення барвників [1]. Також препарат використовують як дезинфікуючий, бактерицидний і деконтимінуючий засіб. Натрію пероксикарбонат може використовуватися для очищення стоків [2].

Кількість натрію пероксикарбонату, який використовується в побутових чистячих засобах в Європі у 2001 році становила 100 000 - 150 000 тонн. У 2003 році світовий попит на перкарбонат натрію становив 300 000 - 500 000 тонн. Натрію пероксикарбонат у всьому світі виробляється на 12-24 виробничих підприємствах і близько половини з них розташовані в Європі [4].

Аналіз даних літературних джерел свідчить, що натрію пероксикарбонату за критерієм гострої пероральної і інгаляційної токсичності відноситься до 3 класу небезпеки [3,6], володіє місцево-подразнювальним ефектом при попаданні на шкіру, вважається, що натрію пероксикарбонат (10 мг) їдкий для очей і викликає незворотні ефекти. Кумулятивна активність сполуки слабо виражена, шкірно-резорбтивної та сенсibiliзуючої дії не виявлено, безпечний у плані розвитку віддалених наслідків дії [8].

Найбільш імовірним шляхами професійного впливу натрію пероксикарбонату є інгаляційний та перкутанний. З огляду на те, що в Україні відсутній гігієнічний регламент пероксикарбонату натрію у повітрі робочої зони, постала необхідність у експериментальному дослідженні токсичного дії пероксикарбонату натрію при інгаляційному надходженні в

організм лабораторних тварин.

Мета роботи. Вивчення особливостей біологічної дії пероксикарбонату натрію на організм теплокровних тварин при однократному інгаляційному надходженні.

Матеріали та методи досліджень. Натрію пероксикарбонат являє собою сипкий білий кристалічний порошок. Молекулярна (атомна) маса - 314,02 г/моль.

Експериментальна робота проведена на білих безпородних щурах - самках віку 3-3,5 місяці з масою тіла 180-200 г, які містилися в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальні тварини отримували стандартний гранульований корм з необмеженим доступом до питної води.

Маніпуляції з експериментальними тваринами проводили згідно з основними положеннями принципів біоетики, законодавчих норм і вимог відповідно до положень Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [9].

Гострий інгаляційний вплив речовини вивчали на білих щурах за умов однократного надходження, в концентраціях 90,0 мг/м³ (I група), 30,0 мг/м³ (II група) і 10,0 мг/м³ (III група). Речовину вводили інтраназально у фізіологічному розчині (не більше 0,5 мл на тварину) у дозах, що відповідали випробувальним концентраціям.

Гематологічні та клініко-біохімічні показники встановлювали після закінчення експерименту. Після медикаментозного наркозу (внутрішньом'язове введення препаратів ХулаVet в дозі 5 мг / кг маси тіла і «Zoletil 50» в дозі 0,5 мг / кг маси тіла) забір крові у тварин здійснювали шляхом серцевої пункції.

Частину крові використовували для підрахунку клітин крові, а решту крові з антикоагулянтом центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хвилин при 4 °С і відокремлювали плазму. Проводили підрахунок еритроцитів, лейкоцитів і популяційної структури останніх, методом мікроскопії сухих фіксованих і пофарбованих мазків крові з подальшим диференціюванням клітин. Рівень гемоглобіну, біохімічні параметри крові (активність лужної фосфатази, аспартат і аланінамінотрансферази, сечовини, креатиніну) проводилися реактивами ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», м Дніпро.

Функціональний стан центральної нервової системи визначали в тесті «відкрите поле».

Вплив на глибокі дихальні шляхи оцінювали за цитологічним складом рідини бронхо-альвеолярного лаважу.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету програми Microsoft Excel. Перевірку відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу проводили за критерієм Шапіро-Уїлкса. За умови відповідності нормальності розподілу достовірність отриманих відмінностей порівнюваних величин оцінювали з використанням однофакторного

дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступним використанням багаторангового Тьюкі HSD-тесту або критерію Kruskal-Wallis з поправкою Бонфероні у випадках, коли мало місце непараметричний розподіл даних. За достовірні приймали зміни з рівнем значимості більш ніж 95 % ($p < 0,05$)

Результати дослідження. У крові тварин дослідних груп, що піддавались впливу сполуки в концентраціях 30 мг/м³ та 90 мг/м³ спостерігався вірогідний, порівняно з показниками тварин контрольної групи, зсув вліво, вмісту базофілів. Більш високий рівень впливу викликав зниження рівня лімфоцитів та збільшення вмісту еозинофілів. У тварин при надходженні речовини в концентрації 10 мг/м³ гематологічні показники були на рівні контрольних (табл.1).

Таблиця 1.

Гематологічні параметри експериментальних тварин при одноразовому інгаляційному впливі натрію пероксокарбонату

Показник	Концентрація			
	контроль	10 мг/м ³	30 мг/м ³	90 мг/м ³
Еритроцити, Т/л	5,42±0,24	5,41±0,4	5,22±0,15	4,14±0,29
Лейкоцити, Г/л	6,86±0,42	6,62±0,4	6,38±0,34	6,8±0,46
Базофіли, %	0(0 - 0,5)	0,5(0 – 0,5)	1,1(0,8 - 1)*	1,5(1 – 1,7)*
Еозинофіли, %	0,4±0,17	0,2±0,22	0,4±0,27	0,6±0,12*
Палочкоядерні, %	6,6±0,57	6,2±1,19	6,4±0,57	6,8±0,42
Сегментоядерные, %	23,8±3,07	26,2±2,27	23,8±3,19	25,8±1,52
Моноцити, %	2,4±0,45	1,8±0,42	2,2±0,65	2,4±0,57
Лімфоцити, %	53,4±1,58	52,8±2,41	54,6±4,13	48,1±1,10*

Примітка: * - достовірні відмінності від показників інших груп ($p \leq 0,05$)

Однократний інгаляційний вплив натрію пероксокарбонату не викликав змін біохімічних показників у крові експериментальних тварин порівняно із групою контролю.

При впливі натрію пероксокарбонату не відзначено вірогідно виражених міжгрупових відмінностей для більшості показників маси внутрішніх органів та коефіцієнтів їх мас. Однак, встановлено вірогідно вищі показники коефіцієнту маси легень у щурів дослідних груп (концентрації 90 мг/м³ та 30 мг/м³) на тлі не вірогідного зростання їх маси порівняно з контрольною групою (табл.2).

**Масові коефіцієнти органів щурів при одноразовому інгаляційному впливі
натрію пероксокарбонату**

Органи	Контроль	Експериментальні групи		
		10 мг/м ³	30 мг/м ³	90 мг/м ³
Серце	0,31 ± 0,02	0,32±0,01	0,32±0,007	0,34±0,03
Легені	0,71 ± 0,09	0,71 ± 0,10	0,85 ± 0,12*	0,89 ± 0,25*
Шлунка	0,584±0,041	0,563±0,031	0,554±0,029	0,531±0,022
Печінка	3,0±0,11	3,09±0,09	2,88±0,06	3,0±0,07
Селезінка	0,63 ± 0,05	0,55±0,07	0,76 ± 0,09	0,72±0,06
Ліва нирка	0,338±0,006	0,341±0,086	0,332±0,008	0,380±0,008*
Права нирка	0,345±0,007	0,339±0,009	0,331±0,006	0,350±0,009
Мозок	0,61 ± 0,11	0,68±0,01	0,66±0,04	0,55 ± 0,09

Примітка: * - достовірні відмінності від показників інших груп (p≤0,05)

Горизонтальна рухова активність після гострого інтраназального впливу натрію пероксокарбонату в групі експериментальних тварин порівняно із групою контрольних тварин не мала достовірних відмінностей. Аналогічно не мала достовірних відмінностей від контрольних значень і вертикальна активність експериментальних тварин всіх груп (табл. 3).

Таблиця 3

**Вплив натрію пероксокарбонату на поведінку щурів в тесті «відкрите поле» при
гострому інтраназальному введенні**

Поведінкові прояви	Контроль	10 мг/м ³	30 мг/м ³	90 мг/м ³
Горизонтальна активність	50,0±8,9	64,7±9,9	56,1±10,0	63,1±8,1
Вертикальна активність	6,1±2,0	8,7±1,9	8,5±1,8	6,4±1,7
Грумінг (частота)	5,9±1,0	6,1±1,1	9,4±1,6*	9,2±1,2 *
Грумінг (загальна тривалість, с)	60,0±4,5	66,0±4,7	90,1±5,3*	89,7±6,6*
Дослідницька активність	4,4±0,9	8,8±0,4	9,1±0,3*	9,3±0,5*

Примітка: * - достовірні відмінності від показників інших груп (p≤0,05)

Зміни емоціогенної напруги у експериментальних тварин після експозиції натрію пероксокарбонату в концентрації 90 мг/м³ знайшли відображення в зміні тривалості і частоти грумінгу. У щурів даної групи посилення дослідницької активності було значимо вище у порівнянні з тваринами контрольної групи (p < 0,05). Зміни дефекації і урінації у всіх експериментальних тварин були незначні.

Препарат в концентраціях 30 мг/м³ та 10 мг/м³ не викликав достовірних змін досліджених показників порівняно з контрольною групою.

Для оцінки пневмотоксичного ефекту натрію пероксокарбонату були проведені дослідження показників БАЛ.

Аналіз отриманих результатів показав, що в БАЛ тварин, що отримували натрію пероксокарбонат в концентраціях 30 мг/м³ та 90 мг/м³, загальна кількість клітин достовірно збільшена. Найвища концентрація (90 мг/м³) викликала зниження відсоткового вмісту макрофагів та підвищення - лімфоцитів, концентрація 30 мг/м³ - лише зниження частки макрофагів. При концентрації препарату 10 мг/м³ реакції з боку клітин бронхолегеневого відділу не виявлено (табл.4).

Таблиця 4

Клітинний склад бронхо-альвеолярного лаважу після однократного інгаляційного впливу натрію пероксокарбонату білим щурам

Показник	Концентрація			
	контроль	10 мг/м ³	30 мг/м ³	90 мг/м ³
Загальна кількість клітин в БАЛ (10 ⁶)	1,07±0,17	0,95±0,11	17,4 ± 0,05*	14,04±0,24*
Макрофаги, %	97,8±2,8	93,50±5,01	73,2±5,9*	57,3±8,3*
Лімфоцити, %	0,0±0,0	0,08±0,5	0,6±0,07	1,8±4,00
Нейтрофіли, %	6,0 ±0,9	5,8 ±1,8	19,3±1,38	13,1±0,9

Примітка: * - достовірні відмінності від показників інших груп (p≤0,05)

За результатами досліджень було встановлено, що поріг однократної інгаляційної дії за загальнотоксичним ефектом складає 90 мг/м³, про що свідчать зміни у гематологічних показниках та поведінкових реакцій тварин при інтраназальній інстиляції натрію пероксокарбонату. Концентрацію 30 мг/м³ можна вважати порогом подразнюючої дії, оскільки дана концентрація викликала значимі зміни у співвідношенні клітинних елементів БАЛ та вагового коефіцієнту легень.

Висновок. Натрію пероксокарбонат при однократному інгаляційному впливі викликає порушення функціонального стану дихальної системи у концентрації, яка знаходиться нижче порогу інгаляційної дії за загальнотоксичним ефектом і відповідно відноситься до речовин зі специфічною подразнюючою дією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Basketter D.A. et al. (1997), "The classification of skin irritants by human patch test", *Food and Chemical Toxicology* 35, p. 845-852
2. Basketter D.A. et al. (2004), "Determination of skin irritation potential in the human 4-h patch test", *Contact Dermatitis* 51, p. 1-4
3. Chater B.V. (1978), "Sodium Percarbonate, Acute Oral Toxicity with Histology, Skin and Eye irritation", *ICI Report CTL/T/1151*
4. Discoll R. (1995), "Sodium Carbonate Peroxyhydrate: Acute Eye Irritation Test in the Rabbit", Solvay Duphar Int. Doc. No. 56352/55/95
5. OECD SIDS sodium carbonate. (n.d.). Retrieved October 17, 2021, from

<https://hpcvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=5A6538BE-AA30-4A72-AD1C-906D9B5413BD>

6. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15960/7/1>

7. Закон Украины № 3447-IV. О защите животных от жестокого обращения Відомості Верховної Ради України (ВВР). Київ, 2006. № 27. 230 с.

8. Походзей Ю.И., Пчелинцев И.А., Сергеюк Н.П. Натрия перкарбонат. Токсикологический весник. 1994.3. 47.

9. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» утв. 11 августа 1980 г. № 2196-80.

REFERENCES

1. Basketter D.A. et al. (1997), "The classification of skin irritants by human patch test", *Food and Chemical Toxicology* 35, p. 845-852

2. Basketter D.A. et al. (2004), "Determination of skin irritation potential in the human 4-h patch test", *Contact Dermatitis* 51, p. 1-4

3. Chater B.V. (1978), "Sodium Percarbonate, Acute Oral Toxicity with Histology, Skin and Eye irritation", *ICI Report CTL/T/1151*

4. Discoll R. (1995), "Sodium Carbonate Peroxyhydrate: Acute Eye Irritation Test in the Rabbit", Solvay Duphar Int. Doc. No. 56352/55/95

5. OECD SIDS sodium carbonate. (n.d.). Retrieved October 17, 2021, from <https://hpcvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=5A6538BE-AA30-4A72-AD1C-906D9B5413BD>

6. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15960/7/1>

7. Закон Украины № 3447-IV. О защите животных от жестокого обращения Відомості Верховної Ради України (ВВР). Київ, 2006. № 27. 230 с.

8. Походзей Ю.И., Пчелинцев И.А., Сергеюк Н.П. Натрия перкарбонат. Токсикологический весник. 1994.3. 47.

9. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» (утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 11 августа 1980 г. № 2196-80)

EXPERIMENTAL STUDY OF A SINGLE INHALATION EFFECT OF SODIUM PEROXOCARBONATE ON LABORATORY ANIMALS

Turkina V.A., Lukasevich N.F.

Annotation. The article contains the results of studies on the effects of sodiumperoxocarbonate on the body of female rats with a single inhalation intake. According to the results of research, the

threshold of acute inhalation action was established according to hematological indicators, as well as indicators of "percentage of macrophages" in bronchoalveolar lavage fluid (BALF)

In case of a single inhalation impact sodium peroxocarbonate causes a disruption of the functional state of the respiratory system at a concentration below the threshold of acute inhalation action according to general toxic effect and, accordingly, refers to substances with specific irritant effect.

Key words: *sodium peroxocarbonate, inhalation effect, specific irritant effect.*

Туркіна Віра Артурівна ORCID ID 0000-0002-0660-8485, +38097 9671215,

turkina_vira@meduniv.lviv.ua,

Надія Лукасевич, ORCID ID 0000-0002-0610-1254