

ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЕЙ ДИМЕТИЛСУЛЬФИДА И ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА

Огудов А.С.¹, Чуенко Н.Ф.¹, Крутянский И.И.¹

¹Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены

Роспотребнадзора, г. Новосибирск

e-mail: ogudov.tox@yandex.ru

Аннотация. Настоящая работа посвящена исследованию актуальной проблемы определения типа комбинированного действия смесей соединений серы, выделяющихся в воздушную среду из объектов размещения отходов переработки сульфидных руд цветных и благородных металлов. *Объектами исследования* служили двухкомпонентные смеси диметилсульфида (ДМС) и диметилсульфоксида (ДМСО) в различных концентрациях, соответствующие фактическим уровням загрязнения воздушной среды крысы-самцы линии Wistar. *Целью исследований* являлось определение типа комбинированного действия диметилсульфоксида и диметилсульфида в условиях однократного ингаляционного поступления в организм белых крыс-самцов линии Wistar. *Материалы и методы.* Крысы-самцы линии Wistar массой 180-240 гр., диметилсульфоксид, CAS № 67-68-5, диметилсульфид, CAS №75-18-3. Эксперименты на животных одобрены локальным этическим комитетом ФБУН «Новосибирским НИИ гигиены» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 27.01.2023). Обследования подопытных животных осуществляли с помощью общепринятых и унифицированных методов. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью стандартных прикладных программ Statistica 10.0. *Результаты.* В ходе исследования токсических свойств 4-х испытуемых смесей отмечено изолированное влияние высоких концентрации ДМС и ДМСО на отдельные гематологические и биохимические показатели и частичную суммацию эффектов воздействия компонентов смесей на уровни гемоглобина в эритроците. Изменения количественного состава свободных клеток на поверхности ткани легких и коэффициентов экстинкции у подопытных крыс подтвердил аддитивный тип комбинированного раздражающего действия компонентов испытуемых смесей. *Заключение.* Диагностированные изменения диагностических тестов, отражающих политропный характер ответа организма животных на острое ингаляционное воздействие смесей ДМСО и ДМС постоянного состава,

представляет практический интерес в качестве основания для пересмотра гигиенических нормативов ДМС и ДМСО в условиях их совместного присутствия в воздушной среде.

Ключевые слова: двухкомпонентные смеси диметилсульфоксида и диметилсульфида, крысы линии Wistar, острые опыты, тип комбинированного действия.

Загрязнение воздушной среды сложными парогазовыми смесями соединений серы, выделяющимися из объектов размещения отходов переработки сульфидных руд цветных и благородных металлов, является актуальной гигиенической проблемой [1]. По результатам ранее проведенного исследования фактического загрязнения приземного слоя атмосферы, выделены приоритетные смеси соединений серы относительно постоянного состава, подлежащие контролю, выполнена вероятностная количественная оценка потоков загрязнения и уровней экспозиции [2]. Для подтверждения гипотезы о возможности развития эффектов комбинированного действия, изучены эффекты острого действия приоритетных двухкомпонентных смесей ДМСО и ДМС при однократном ингаляционном поступлении в организм белых крыс-самцов линии Wistar. Полученные по результатам серии острых опытов научные сведения предназначены для информационного обеспечения системы медико-профилактических мероприятий в зонах аэрогенного загрязнения горнорудных районов, и планирования серии хронических экспериментов по изучению влияния факторов производственной среды на модельных животных [3-5].

Объекты, материалы и методы исследования. Острое ингаляционное воздействие смесей ДМСО и ДМС изучали на животных при динамической подаче веществ в стандартные затравочные камеры в течение 4-х часов. Всего использовано 60 белых крыс-самцов линии Wistar массой 200-220 гр., распределенных по 5-ти группам, по 12 особей в каждой, однородных по возрасту и весу: контрольная группа, 1-я опытная группа, 2-я опытная группа, 3-я опытная группа и 4-я опытная группа. В качестве испытуемых веществ использовали диметилсульфид, CAS №75-18-3 и диметилсульфоксид, CAS 67-68-5. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского НИИ гигиены Роспотребнадзора (протокол № 1 от 27.01.2023) и проведено в соответствии с директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, положением РАМН.

В серии острых опытов исследованы токсические свойства 4-х смесей ДМСО и ДМС фиксированного состава, различающихся по относительному содержанию компонентов. Модельная смесь включала ДМС в средней концентрации $0,399 \pm 0,037$ мг/м³ и ДМСО в средней концентрации $1,510 \pm 0,099$ мг/м³ (по 5,0 ПДК_{мр}). Суммарная концентрация, равная десяти величинам ПДК_{мр} компонентов, принималась за 100%. Первая дополнительная смесь

при той же суммарной концентрации в 10 величин ПДК_{мр}, включала ДМС в средней концентрации $0,146 \pm 0,025$ мг/м³ (1,8 ПДК_{мр}) и ДМСО в средней концентрации $2,458 \pm 0,201$ мг/м³ (8,2 ПДК_{мр}). Вторая дополнительная смесь, при суммарной концентрации в ≈ 10 величин ПДК_{мр}, включала ДМС в средней концентрации $0,710 \pm 0,037$ мг/м³ (8,9 ПДК_{мр}) и ДМСО в средней концентрации $0,295 \pm 0,052$ мг/м³ ($\approx 1,0$ ПДК_{мр}). 3-я дополнительная смесь, при суммарной концентрации в 2,0 величины ПДК_{мр} в атмосферном воздухе, включала ДМС и ДМСО в концентрациях соответственно $0,083 \pm 0,028$ и $0,309 \pm 0,087$ мг/м³, что предполагает полное отсутствие токсичности. Три из 4-х целевых смесей, имеющих одинаковые количественные характеристики по отношению к величинам ПДК_{мр}, рассматривали как семейство качественно эквивалентных смесей, компоненты которых взаимозаменяемы. Экспериментальные исследования проведены в соответствии с действующими нормативно-методическими и руководящими документами¹ [6-8].

Для создания испытываемых уровней концентраций смесей в стандартных 200-литровых затравочных камерах использовался генератор аэрозолей (MED-121). Интенсивность распыления жидких аэрозолей ДМС и ДМСО варьировала в зависимости от испытываемого уровня экспозиции. Пробы воздуха из затравочных камер отбирали из зоны дыхания животных каждые 30 минут. Концентрации в пробах воздуха ДМС и ДМСО определяли с помощью газоанализатора ГАНК-4 (НПО «ГАНК», Москва). Затравки производили в течение 4-х часов, через 24 часа после затравок проводили гематологические и биохимические исследования крови, взятой из хвостовой вены крыс. Концентрации в плазме крови АЛТ, АСТ и мочевины определяли на автоматическом анализаторе «Labio 200» (Китай) с использованием стандартных наборов. Гематологические исследования включали в себя определение количества лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), содержания гемоглобина (HGB), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Использовали автоматический гематологический анализатор «HTI MicroCC-20 Plus» (США) и реактивы производства этой же фирмы.

Раздражающие свойства смесей ДМС и ДМСО оценивали по наличию и степени выраженности паранекротических изменений в легких в результате 4-х часовой ингаляционной затравки. Количественное их определение производили на КФК-2 при зеленом светофильтре (546-550 нм.) [6]. Для оценки клеточной реакции легких крыс на

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 2 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». М., 2021

ингаляционное воздействие смесей ДМС и ДМСО подсчитывали количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов (на 100 клеток).

Математико-статистическую обработку данных и построение графиков производили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Влияние смесей ДМС и ДМСО на гематологические показатели подопытных животных. Результаты изучения характера влияния испытуемых смесей ДМС и ДМСО на гематологические показатели подопытных крыс представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние смесей ДМС и ДМСО на гематологические показатели ($M \pm m$) подопытных животных на 2-й день после затравок

Показатели	Группы животных				
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Контроль
WBC	5,5±0,5***	10,8±0,4**	10,4±0,2**	9,2±0,4	8,9±0,3
HGB	122,0±14,4	121,5±10,1	137,0±0,6	138,5±0,3	142,3±3,4
RBC	6,5±0,9	5,5±0,6	5,4±0,2	5,5±0,2	5,9±0,1
MCV	62,5±0,1	63,9±0,1	65,9±0,9*	63,7±0,2	62,8±0,5
MCH	19,0±0,6***	22,1±0,5*	25,3±1,2	23,3±0,4	23,9±0,5
MCHC	304,0±8,7***	346,5±7,8**	383,5±12,9	373,0±6,4	381,3±5,2

Примечания

1 WBC - общее количество эритроцитов ($*10^8/л$),

2 HGB - концентрация гемоглобина (г/л),

3 RBC - общее количество эритроцитов ($*10^{12}/л$),

4 MCV - средний объем эритроцитов (фл),

5 MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроците (pg),

6 MCHC - средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л).

7 * - отличия от данных контрольной группы достоверны, $p < 0,05$;

8 ** - отличия от данных контрольной группы достоверны, $p < 0,01$.

9 *** - отличия от данных контрольной группы достоверны, $p < 0,005$

Видно, что после затравок 1-й и 2-й дополнительными смесями во 2-й и в 3-й группах возрастают (соответственно, в 1,2 и 1,17 раза, $p < 0,01$) значения WBC, в то время как при экспозиции модельной смеси количество лейкоцитов в крови животных снижается (в 1,6 раза, $p < 0,005$). Вероятно, при совместном присутствии в воздухе ДМС и ДМСО на уровнях, равных 5 ПДК_{мр}, происходит частичная суммация раздражающего эффекта компонентов (таблица 1).

Увеличение MCV в 3-й группе после экспозиции 2-й дополнительной смеси отражало изолированное действие ДМС на уровне 9 ПДК_{мр}. Снижение значений MCH по сравнению с

уровнем в контроле (соответственно, в 1,3, $p < 0,005$ и 1,1 раза, $p < 0,05$) обнаружено у крыс после экспозиции модельной и 1-й дополнительной смесей, отличаются относительно высокими уровнями ДМСО (5 и 9 ПДК_{мр}). Более выраженный эффект снижения значений МСН в 1-й группе позволяет предполагать частичную суммацию эффектов воздействия компонентов модельной смеси. Это подтверждает и достоверное по отношению к уровню в контроле снижение значений МСНС в результате экспозиции модельной и 1-й дополнительной смесей (соответственно, в 1,25, $p < 0,005$ и 1,1 раза, $p < 0,01$), более выраженное в 1-й опытной группе (таблица 1).

В 1-й и 3-й основных группах на 2-й день после затравок обнаружено усиление активности АЛТ (соответственно, в 2,2, $p < 0,01$ и 1,4 раза, $p < 0,05$) и АСТ (соответственно, в 2,0, $p < 0,005$ и 2,0 раза, $p < 0,01$) по сравнению с уровнем контроля, что позволяет предполагать повреждение внешних и органоидных мембран гепатоцитов (таблица 2).

Таблица 2

Влияние смесей ДМС и ДМСО на содержание в крови подопытных животных мочевины, АЛТ и АСТ на 2-й день после затравок

Группы животных	Величины показателей (M±m)		
	МН (ммоль/л)	АЛТ (Е/л)	АСТ (Е/л)
1 группа	2,55±0,3	66,2±9,5**	161,2±16,0***
2 группа	5,20±1,1	57,0±13,6	84,0±36,6
3 группа	4,40±0,1	45,5±4,9*	160,5±22,2**
4 группа	4,5±0,3	27,3±3,9	60,7±9,2
Контроль	3,95±0,6	30,6±2,9	79,0±5,4

Примечания

1 МН - мочевина крови,

2 АЛТ - активность аланинаминотрансферазы

3 АСТ - активность аспаратаминотрансферазы

4 * - отличия от данных контрольной группы достоверны, $p < 0,05$

5 ** - отличия от данных контрольной группы достоверны, $p < 0,01$

6 *** - отличия от данных контрольной группы достоверны, $p < 0,005$

Повышение активности в сыворотке крови АЛТ и АСТ в 1-й и 3-й опытных группах в результате экспозиции модельной и 1-й дополнительной смесей, отличающихся присутствием ДМС на уровне 5 и 9 ПДК_{мр}, отражает гепатотоксический эффект ДМС. В этой связи можно предположить, что повышение экспозиции ДМСО не оказывает значимого влияния на активность трансаминаз, или незначительное влияние частично суммируется с

эффектом воздействия ДМС. При этом смеси ДМС и ДМСО на вторые сутки после экспозиции не приводили к усилению катаболических процессов, о чём свидетельствовало отсутствие различий с контролем в содержании мочевины.

Вместе с тем, по данным литературы, многие соединения серы обладают раздражающими свойствами, выраженность которых заметно различается. По результатам обобщения диагностированных сдвигов количественного состава свободных клеток на поверхности ткани легких и коэффициентов экстинкции у подопытных животных, обоим компонентам смеси присуще раздражающее действие, определяющее аддитивный тип их комбинированного действия. Специфика такого действия заключается в том, что ведущим компонентом в отношении влияния на клеточную реакцию легких является ДМС, в отношении влияния на способность ткани легких подопытных животных фиксировать краситель - ДМСО.

Заключение. Таким образом, к наиболее значимым проблемам в горнодобывающих регионах относится нарастание эмиссии соединений серы, поступающих в воздушную среду из объектов размещения отходов добычи и обогащения сульфидных руд в составе смесей, создающих риск комбинированного действия на организм человека. Для решения проблемы осуществлены экспериментальные исследования по изучению типа комбинированного действия смесей ДМС и ДМСО, являющихся приоритетными загрязнителями воздушной среды. По результатам серии острых опытов, установлены спектры вероятностных суммарных эффектов воздействия четырех двухкомпонентных смесей ДМС и ДМСО постоянного состава. Установлено, что тип комбинированного действия не является однозначным и постоянным в разных диапазонах концентраций ДМС и ДМСО в двухкомпонентных смесях. Анализ и обобщение изменений диагностических тестов, отражающих политропный характер ответа организма животных на острое ингаляционное воздействие испытуемых смесей, представляет практический интерес в качестве основания для пересмотра гигиенических нормативов ДМС и ДМСО в условиях их совместного присутствия в воздухе и обоснования системы маркеров экспозиции и ответа организма.

Список литературы

1. Гигиеническая оценка атмосферной миграции серы, содержащейся в отходах переработки руд цветных и благородных металлов / А.С. Огудов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2024. - Т. 64. - № 5. - С. 347-352.
2. Огудов А.С., Новикова И.И., Семенова Е.В. Гигиеническое изучение и прогноз загрязнения атмосферного воздуха соединениями серы в районах размещения сульфидсодержащих хвостохранилищ // Санитарный врач. - 2023. - №12.

3. Савченко О.А., Свечкарь П.Е., Новикова И.И. Влияние производственных факторов на относительную длину теломер мышей ICR // Сибирский научный медицинский журнал. - 2024. - Т. 44, № 4. - С. 113-118. - DOI 10.18699/SSMJ20240412.

4. Оценка воздействия физических и химических факторов производственной среды на морфологическое состояние органов-мишеней в эксперименте на животных / О.А. Савченко [и др.] // Самарский научный вестник. - 2023. - Т. 12, № 4. - С. 114-121. - DOI 10.55355/snv2023124117.

5. Влияние производственных факторов на гематологические и биохимические показатели крови у лабораторных мышей линии ICR в зависимости от вида и продолжительности их воздействия / О.А. Савченко [и др.] // Медицина в Кузбассе. - 2024. - Т. 23, № 1. - С. 28-34. - DOI 10.24412/2687-0053-2024-1-28-34.

6. «Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов», ГН 1.1.701-98. М., 1998.

7. Временные методические указания по обоснованию предельной допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. N 4681-88 от 15.07.1988 г.

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