

## Оценка гистопатологических изменений в легких лабораторных животных в условиях загрязнения жидким аэрозолем пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты

*А. С. Огудов<sup>1</sup>, Н. Ф. Чуенко<sup>1\*</sup>, Н. А. Шестаков<sup>1</sup>, В. С. Большаков<sup>1</sup>, М. А. Креймер<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Новосибирский НИИ гигиены, г. Новосибирск,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Сибирский государственный университет геосистем и технологий, г. Новосибирск,  
Российская Федерация

\* e-mail: natali26.01.1983@yandex.ru

**Аннотация.** Для производства полиакриламидов в качестве инициатора полимеризации используют пентанатриевую соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты. На данной стадии создаются условия загрязнения жидким аэрозолем вещества воздуха рабочей зоны. Пентанатриевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты обладает хелатирующей способностью связываться с микроэлементами, в частности с цинком играющей важную роль в пролиферации клеток человека. Гомеостаз цинка необходим для многих аспектов иммунной системы и необходим для инфекционного ответа. Согласно литературным источникам, гигиенические нормативы содержания пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты в воздухе рабочей зоны до настоящего времени не установлены. Цель исследования: оценить раздражающее действие на легочную ткань в условиях загрязнения жидким аэрозолем пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты. Результаты ингаляционных затраток подтверждают, что по мере повышения уровня экспозиции пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты возрастает риск поражения слизистых дыхательных путей. Хелатирующая способность вещества и его накопление в организме человека способно привести к снижению биодоступности микроэлементов, в частности, к цинку.

**Ключевые слова:** пентанатриевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты, трилон С, воздух рабочей зоны, дефицит цинка, раздражающее действие

## Assessment histopathological changes in lung laboratory animals under conditions of pentanatrium salt contamination with liquid aerosol

*A. S. Ogudov<sup>1</sup>, N. F. Chuenko<sup>1\*</sup>, N. A. Shestakov<sup>1</sup>, V. S. Bolshakov<sup>1</sup>, M. A. Kreimer<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State University of Geosystems and Technologies, Novosibirsk, Russian Federation

\* e-mail: natali26.01.1983@yandex.ru

**Abstract.** For the production of polyacrylamides, pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid is used as a polymerization initiator. At this stage, conditions are created for the contamination of the air substance of the working area with a liquid aerosol. The pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid has a chelating ability to bind to trace elements, in particular zinc, which plays an important role in the proliferation of human cells. Zinc homeostasis is required for many aspects of the immune system and is required for an infectious response. According to the literature, the hygienic standards for the content of pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid in the air of the working area have not yet been established. Objective of the study: to evaluate

the irritant effect on lung tissue under conditions of liquid aerosol contamination of pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid. The results of inhalation inoculations confirm that as the level of exposure to pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid increases, the risk of damage to the mucous membranes of the respiratory tract increases. The chelating ability of a substance and its accumulation in the human body can lead to a decrease in the bioavailability of trace elements, in particular, to zinc.

**Keywords:** pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid, Trilon C, air of the working area, zinc deficiency, irritating action

### *Введение*

В настоящее время полиакриламиды широко используются в нефтедобывающей промышленности, медицинской сфере и в производстве минеральных удобрений. Широкое использование полиакриламида, как полиэлектролита, обусловлено уникальными свойствами гелеобразования и пленкообразования, флокулянта и коагулянта [14, 13].

В медицинской практике деэтиленetriаминпентауксусную кислоту используют в качестве декорпоративной терапии при отравлении радиоактивными плутонием (Pu), америцием (Am), кюрием (Cm) и т.д. благодаря своей хелатирующей способностью связываться с металлами [10, 9]. При остром или хроническом поступлении деэтиленetriаминпентауксусной кислоты и ее солями из организма человека выводятся необходимые человеку микроэлементы, в том числе и цинк (Zn) играющий важную роль в пролиферации клеток человека [5, 11].

Согласно утверждениям Европейского агентства по химикатам: помимо хелатирующей способностью пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты данное вещество может вызывать серьезное раздражение глаз, поражение дыхательной системы в результате длительного или многократного воздействия, вредно при вдыхании и предположительно, может наносить ущерб фертильности и обладает тератогенным эффектом [6–8, 12]

Согласно литературным источникам гигиенические нормативы содержания пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты в воздухе рабочей зоны до настоящего времени не установлены. [1–4, 15].

Цель исследования – оценить раздражающее действие на легочную ткань в условиях загрязнения жидким аэрозолем пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (40 % раствор).

### *Материалы и методы*

Исследование проводили на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 200–240 гр, которые были распределены методом случайной выборки на 5 групп. Животных содержали в условиях лабораторного вивария по 12 особей в клетке, в течение 14 дней до начала экспериментов на стандартной диете, при свободном доступе к воде и нормальном световом режиме. Эксперимент проводился соответственно правилам, принятым на Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986г.), правилам лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003, №267).

В качестве испытуемого вещества использовали пентанатриевую соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты (хелатообразующий агент DISSOLVINE D-40), CAS № 140-01-2. Для создания испытуемых уровней концентраций вещества в стандартных 200-литровых затравочных камерах использовался ингалятор (модель MED-121). Ингаляционные затравки острого воздействия производили не ранее чем через 3 часа после кормления в течение 4-х часов.

Для исследования паранекротических изменений в лёгких испытаны уровни концентраций аэрозоля пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты:  $1,46 \pm 0,2$  мг/м<sup>3</sup> (1 группа),  $4,62 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup> (2 группа),  $13,4 \pm 0,7$  мг/м<sup>3</sup> (3 группа) и  $40,2 \pm 0,6$  мг/м<sup>3</sup> (4 группа).

Для визуальной оценки эффекта воздействия пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты проводили гистопатологическое исследование легочной ткани лабораторных животных. Материал подвергали общепринятой гистологической обработке, включавшей фиксацию участков органов в 10 % нейтральном формалине, промывку в проточной воде, обезвоживание в спиртовых растворах, пропитку в хлороформе и парафине, заливку в парапласт, резку парафиновых блоков на микротоме. Срезы толщиной 5 мкм после депарафинирования окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в канадский бальзам.

### *Результаты*

Гистопатологическое исследование легочной ткани животных. Подтверждено, что 4-х часовое ингаляционное воздействие аэрозоля пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты в концентрации  $13,4 \pm 0,7$  мг/м<sup>3</sup> сопровождается патоморфологическими изменениями со стороны легких. Микроскопическое описание вокруг крупных бронхов обнаруживает массивные скопления лимфоидной ткани. В просвете крупных бронхов расположены в небольшом количестве десквамированный эпителий, сегментоядерные лейкоциты, бесструктурный эозинофильный детрит. Призматический эпителий мелких бронхов гиперплазирован, просвет бронхиол расширен. Слизистая оболочка в некоторых бронхах разрушена, внутренняя поверхность представлена грануляциями в виде микрополипов или «выполнена» макрофагами. При этом инфильтрация, преимущественно, макрофагами и лимфоцитами, распространяется на все слои стенки бронха и перибронхиально с формированием разновеликих макрофагальных гранул без некрозов. Просвет альвеол разной величины, в некоторых полях почти спавшиеся, в других – респираторные альвеолы и альвеолярные ходы резко расширены. Капилляры стенок альвеол неравномерного кровенаполнения. В некоторых случаях стенки альвеол утолщены за счет отека, расширения и полнокровия сосудов.

### *Заключение*

Таким образом, ингаляционная затравка аэрозолем пентанатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты в концентрации  $13,4 \pm 0,7$  мг/м<sup>3</sup> приводила к патоморфологическим изменениям в лёгких. Гистологические исследования позволили установить специфику изменений морфологического состояния легочной ткани. В ней выявлены признаки разной степени выраженности экссудативного и продуктивного воспаления: острый очаговый фибринозно-гнойный

эндобронхит, полипозно-язвенный продуктивный панбронхит, облитерирующий бронхиолит, очаговая перибронхиальная пневмония. Кроме того, во всех случаях обнаружены морфологические маркеры нарушения функции внешнего дыхания – дистелектазы, ателектазы, острая центрацинарная эмфизема. Результаты ингаляционных затравок подтверждают, что по мере повышения уровня экспозиции пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты возрастает риск поражения слизистых дыхательных путей.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Липин А.А., Липин А.Г., Шибашов А.В. Синтез полиакриламида с применением полимеризационно-десорбционного процесса // Ивановский государственный химико-технологический университет. 2015. Т.58, №1 С. 51-53
2. Абрамова Л.И., Байбурдов Т.А., Григорян Э.П., Зильберман Е.Н., Куренков В.Ф., Мягченков В.А. Полиакриламид. Под ред. В.Ф. Куренкова. М.: Химия. 1992. 192 с.
3. Fritsch P, Sérandour AL, Grémy O, et al. Structure of a single model to describe plutonium and americium decorporation by DTPA treatments // Health Phys. 2010;99(4):553-559. doi:10.1097/HP.0b013e3181c1cccd
4. Breustedt B, Blanchardon E, Berard P, et al. Biokinetic modelling of DTPA decorporation therapy: the CONRAD approach // Radiat Prot Dosimetry. 2009;134(1):38-48. doi:10.1093/rpd/ncp058
5. Abe T. Pharmacological properties and clinical efficacy of pentetate calcium trisodium and pentetate zinc trisodium, antidotes for transuranium elements //Nippon Yakurigaku Zasshi. – 2012. – Т. 139. – №. 1. – С. 33-38
6. H. Swenerton, L.S. Hurley. Teratogenic effects of a chelating agent and their prevention by zinc // Science, 173 (1971), pp. 62-63
7. BASF (1993) DTPA-Na5 - Report on the maximization test for the sensitizing potential of Trilon C Flussig in guinea pigs // BASF AG Report no. 30H812/892379
8. BASF (1994) DTPA-Na5 - Department of Toxicology. Study of the prenatal toxicity of Trilon C liquid in Wistar rats after oral administration (gavage) BASF AG Report no. 30R0812/89117
9. BASF (2002) DTPA-Na5 - Trilon C flussig-Repeated dose oral toxicity study in Wistar rats; administration in the drinking water for 4 weeks. Experimental Toxicology and Ecology. BASF AG Report No. 32S0812/89116
10. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3053, Pentetic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentetic-acid>. Accessed Aug. 6, 2020.
11. «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест», ГН 2.1.6.2309-07. М., 2007.
12. «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования», ГН 2.1.5.690-98. М., 1998.
13. «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений», ГН 2.1.6.3492-17. Роспотребнадзор. М., 2017.
14. «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования», ГН 2.1.5.689-98. М., 1998.
15. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13.02.2018 № 25 «Об утверждении гигиенических нормативов ГН 2.2.5.3532-18 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 13.02.2018 г.

© А. С. Огулов, Н. Ф. Чуенко, Н. А. Шестаков, В. С. Большаков, М. А. Креймер, 2022