

Усов Константин Ильич,
к.б.н., доцент, кафедра «Экология и безопасность деятельности человека»,
Ангарский государственный технический университет,
e-mail: konstausov@ya.ru

Юшков Геннадий Георгиевич,
к.м.н., доцент, e-mail: prof_ushkov@mail.ru

Макарова Вероника Григорьевна,
магистрант, Ангарский государственный технический университет,
e-mail: veronika_makarova_97@mail.ru

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРБОРАНОВ
(на примере изопропилметакарборана)**

Usov K.I., Yushkov G.G., Makarova V.G.

**TOXICOLOGICAL STUDY OF CARBORANES
(on the example of isopropyl methacborane)**

Аннотация. В статье представлены результаты токсикологических исследований карборанов, которые позволили отнести изопропилметакарборан к умеренно опасным веществам, учитывая отсутствие возможности острого ингаляционного отравления.

Ключевые слова: карбораны, изопропилметакарборан, борсодержащие органические соединения, токсичность и опасность, эксперимент, токсические эффекты.

Abstract. The article presents the results of toxicological studies of carboranes, which made it possible to classify isopropylmethacborane as a moderately hazardous substance, given the absence of the possibility of acute inhalation poisoning.

Keywords: carborane, isopropylmethacborane, boron-containing organic compounds, toxicity and danger, experiment, toxic effects.

Интенсивные исследования синтетической химии бороводорода и органических соединений бора в 20 веке и стремление создать высокоэнергетическое топливо с их использованием привели к открытию совершенно нового типа борорганических соединений, обычно называемых карборанами [1]. Это произошло в 1963 г. практически одновременно при усилиях различных групп исследователей [2], которые способствовали внедрению карборанов в различные области хозяйственной деятельности человека.

Карбораны с общей формулой $B_nC_mH_{n+m}$ оказались чрезвычайно перспективными соединениями для синтеза полимеров с лучшими физико-химическими свойствами по сравнению с углеводородами [3]. В связи с тем, что выделяемая при окислении бора энергия значительно превышает энергию окисления других элементов, и это свойство используется, например, в оборонной промышленности (в составе жидкого ракетного топлива). Они также используются в медицинской промышленности (лекарственные препараты), сельском хозяйстве (гербициды), химической промышленности (клеевая добавка, лиганд), нанотехнологиях (нанопокрyтия) [4-9].

Изопропилметакарборан ($C_5H_{18}B_{10}$) - жидкость (бесцветная или слегка желтоватая) с характерным запахом, напоминающим камфорный. Молекулярная масса - 186, плотность - $0,922 \text{ г/см}^3$, высококипящее соединение. В воде не растворим, CAS 23868-54-1, код 0360 [10].

Цель исследования: оценка токсичности и опасности изопропилметакарборана в условиях токсикологического эксперимента.

Исследования проводились в соответствии с существующими методическими указаниями. В опытах использованы белые нелинейные мыши, крысы и кролики. Для оценки токсичности вещество вводили в желудок с помощью атравматичного зонда в чистом виде, а также ингаляционно при свободном испарении до насыщающей концентрации и способом барботажа воздуха через слой вещества в дозаторе, в т.ч. подогретый сухим теплом (аэрозоль конденсации). Наблюдение за состоянием животных осуществлялось в течение двух недель после введения вещества в условиях однократного воздействия и в течение четырёх месяцев ежедневного введения. Все животные содержались в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария), ветеринарное удостоверение 238 № 0019817. Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями [11,12] по работе с экспериментальными животными и разрешены локальным этическим комитетом.

Так, при введении вещества животным через рот в различных дозах установлена DL_{50} :

DL_{50} (крысы-самцы, через рот) - $16224 \pm 0,5 \text{ мг/кг}$;

DL_{50} (крысы-самки, через рот) - $16331 \pm 0,453 \text{ мг/кг}$;

DL_{50} (мыши-самцы-самки, через рот) - $16630 \pm 0,451 \text{ мг/кг}$.

Среднесмертельные дозы рассчитывались по методу Кербера [13, 14, 15]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий в видовой чувствительности животных к изопропилметакарборану.

В связи с тем, что создать высокие концентрации вещества в ингаляционных камерах не представлялось возможным, изопропилметакарборан вводили крысам интратрахеально в различных дозах с последующим пересчетом до концентраций, приближенных к эффекту ингаляции. Животные находились под легким эфирным наркозом. Вещество вводилось в трахею зондом в 1 мл физраствора в дозах 100 - 900 мг/кг.

Интратрахеальное введение вещества в смертельных дозах привело к гибели животных, еще находящихся под наркозом. У выживших животных наблюдали неопрятный вид, нарушение дыхательного ритма, более длительный срок выхода из наркоза. Через 3-5 суток подопытные животные практически не отличались от контрольной группы. На вскрытии погибших животных обнаружены генодинамические расстройства, геморрагическая пневмония.

Ингаляционное воздействие в насыщающей концентрации - 20 мг/м³ гибели животных не вызвало, равно как и в максимально достижимой при динамическом воздействии (40 мг/м³).

Испытано две дозы вещества - 100 мг/кг (833 мг/м³) и 24 мг/кг (200 мг/м³), введенных крысам интратрахеально. В качестве оценочных показателей использованы такие, как состояние внешнего дыхания и сорбционная способность легочной ткани. Изопропилметакарборан в дозе 100 мг/кг оказал раздражающий эффект, о чем свидетельствовали изменения в содержании CO₂ в выдыхаемом воздухе (1,7 ± 0,23; контроль 2,3 ± 0,16 %) и более высокая способность ткани легкого к накоплению нейтрального красного (0,299 ± 0,007; контроль 0,272 ± 0,002 ед.). Исследования проводились на первые сутки после воздействия. Доза 24 мг/кг не вызвала каких-либо изменений использованных в эксперименте показателей.

При введении вещества через рот в дозах, превышающих 15 г/кг, гибель животных наступала в течение 1 - 3 суток от начала введения. Динамика гибели животных представлена в рисунках 1 - 3.

В клинической картине отравления наблюдались признаки нейротоксичности - явления угнетения, парез конечностей, изредка развивались клонические судороги. При введении в дозах 12 - 14 г/кг гибель животных наступала в поздние сроки от развивающейся пневмонии. При введении в переносимых дозах отмечалось только кратковременное затруднение дыхания (одышка); впоследствии не было обнаружено никаких внешних различий по сравнению с контрольными животными.

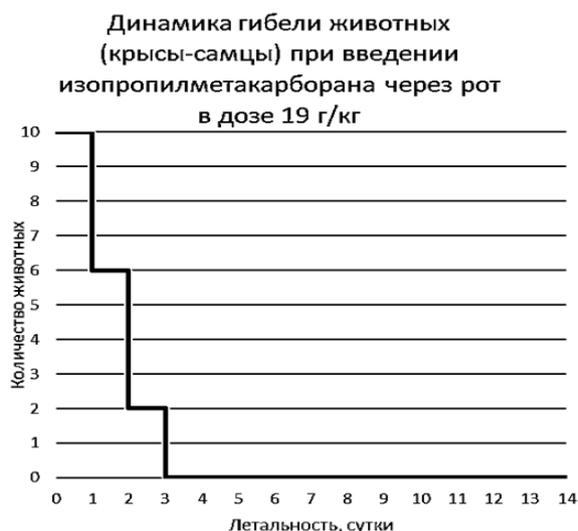


Рисунок 1 - Динамика гибели животных (крысы-самцы) при введении изопропилметакарборана через рот в дозе 19 г/кг

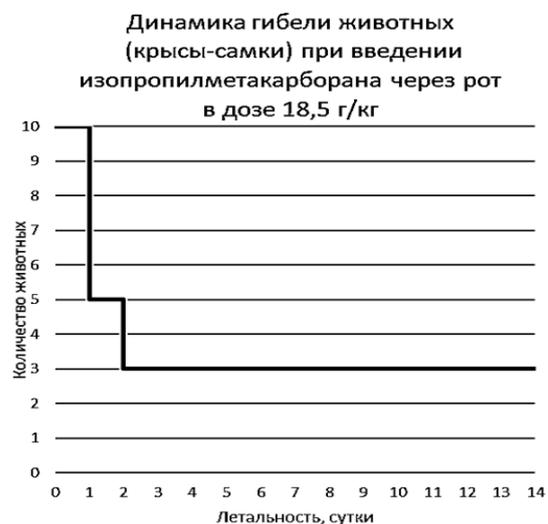


Рисунок 2 - Динамика гибели животных (крысы-самки) при введении изопропилметакарборана через рот в дозе 18,5 г/кг

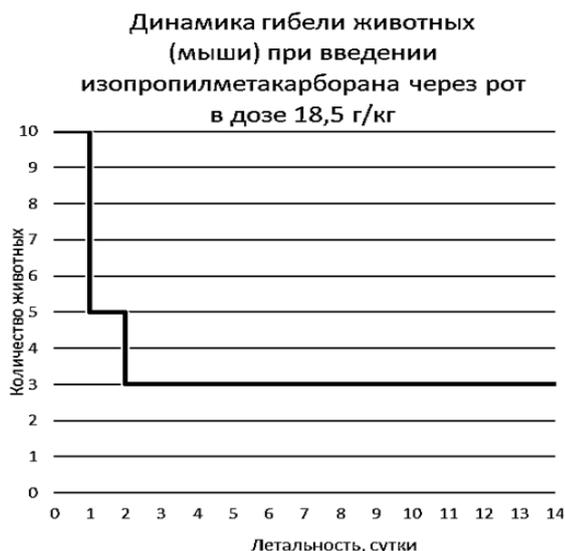


Рисунок 3 - Динамика гибели животных (мыши) при введении изопропилметакарборана через рот в дозе 18,5 г/кг

Определение достоверности различий по Т-критерию Уайта: для установления достоверности различий, наблюдаемых при сравнении двух независимых результатов динамики гибели крыс самцов и самок, проранжированных по количеству выживших особей в каждый из 14 дней (табл. 1 и табл. 2), используется непараметрический критерий Т - Уайта [16].

Таблица 1

Ранжирование динамики гибели крыс-самцов

N ₁	10	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R ₁	1,5	3	18	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5	24,5

Таблица 2

Ранжирование динамики гибели крыс-самок

N ₂	10	5	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
R ₂	1,5	4	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

$$\Sigma R_1 = 1,5 + 3 + 18 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 + 24,5 = 316,5;$$

$$\Sigma R_2 = 1,5 + 4 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 + 11 = 148,5.$$

При $p < 5\%$, $n_1 = 14$, $n_2 = 14$, $T_{\text{факт.}} (148,5) < T_{\text{табл.}} (160)$.

Использование критерия Уайта выявило достоверные гендерные различия в уровне смертности лабораторных животных при введении изопропилме-

такарборана через рот. Выявлено, что самцы оказались более чувствительными к введению изопропилметакарборана через рот, чем самки.

При многократном (хроническом) ингаляционном воздействии в концентрации 23 мг/м^3 , получены данные, свидетельствующие о существенных изменениях в функционировании органов и систем лабораторных животных, в том числе лёгких - по показателям внешнего дыхания, печени - по содержанию в крови печёночных ферментов, липидов и общего белка, семенников - по состоянию семяродного эпителия и сперматозоидов, жизнеспособности плодов, что позволило утверждать о способности соединения вызывать гонадотоксический и эмбриотоксический эффекты. Воздействие в концентрации 10 мг/м^3 вызывало подобные эффекты лишь у отдельных животных; в концентрации 3 мг/м^3 - отмечена только тенденция.

Ингаляционное воздействие в насыщающей концентрации - 20 мг/м^3 гибели животных не вызывает. При интратрахеальном введении пересчетная CL_{50} - $3445 \pm 814 \text{ мг/м}^3$. Гибель животных наступала при явлениях удушья, пареза конечностей.

Раздражающий эффект (легкие) получен при интратрахеальном введении 100 мг/кг ; 24 мг/кг - недействующая доза. Раздражающим действием на слизистые глаз не обладает. Местного и кожно-резорбтивного эффекта не достигнуто.

Фиброгенного действия не обнаружено. Порог острого действия (интратрахеально) близок к 50 мг/м^3 по гематологическим показателям. Порог хронического ингаляционного действия - 10 мг/м^3 (общетоксикологические показатели, мутагенез). Гонадотоксический эффект в хроническом эксперименте при ингаляции - порог - 3 мг/м^3 .

Из показателей, способных свидетельствовать о влиянии вещества на сперматогенез, изменились величины кислотной и осмотической резистентности сперматозоидов: первая уменьшалась при воздействии во всех концентрациях (на 15%), однако к 21-м суткам наступало восстановление. В хроническом эксперименте, при воздействии в концентрации 23 мг/м^3 , по завершении периода ингаляций, морфологически обнаружены участки семенников с тотальным некрозом семяродного эпителия.

Результаты исследования позволяют отнести изопропилметакарборан к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). При введении в желудок (средняя смертельная доза, мг/кг более 15000 мг/кг), учитывая отсутствие возможности острого ингаляционного отравления (КВИО меньше 3) и достаточно высокий уровень CL_{50} , но с тенденцией к проявлению гонадотоксичности при отсутствии выраженного раздражающего, пневмотоксического и фиброгенного действия с признаками влияния на систему крови. Что также было отмечено в других исследованиях [1, 17, 18].

Утвержденная ПДК в воздухе рабочей зоны - 2 мг/м³ (пары, аэрозоль, конденсации). Класс опасности - 3.

Анализ полученных данных свидетельствует и о том, что в качестве особенностей действия изопропилметакарборана можно выделить его влияние на лёгкие и печень, однако при этом не исключается и токсическое действие на центральную нервную систему, но более всего обратила на себя внимание способность изучаемого соединения вызывать специфическое влияние на сперматозоиды, что выделяет изопропилметакарборан в ряду известных карборанов. Что также, отчасти, подтверждается и другими исследованиями [1, 17, 18].

Таким образом, изопропилметакарборан можно отнести к токсичным веществам протоплазматического действия, что при воздействии в гигиенически значимых дозах и концентрациях может приводить к развитию нежелательных эффектов от функциональных до структурных повреждений органов, особенно семенников, лёгких и печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юшков Г.Г., Игуменьцева В.В., Филиппова Т.М. Результаты исследования токсичности и опасности изопропилметакарборана при однократном введении лабораторным животным // ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2018. №3/2. С. 106-110.
2. Михаил Левицкий. Карборан. [Электронный ресурс] // Химия. Секреты химии. [сайт]. URL: <https://himya.ru/karborany.html> (дата обращения: 01.04.2021).
3. Захаркин Л.И. Новые борорганические соединения. [Электронный ресурс] // Строение и свойства карборанов. [сайт]. 2015. URL: <http://velikol.ru/dostc/Новые+борорганические+соединения+строение+и+свойства+карборановс/main.html> (дата обращения: 01.04.2021).
4. Яновский Л. С. [и др.] Энергоемкие горючие для авиационных и ракетных двигателей. М.: Физматлит. 2009. С. 78-92.
5. Брегадзе В.И., Сиваев И.Б. Лекарство-снайпер, или химический прицел для нейтрона // Научно-популярный журнал «Природа». №4. 2004. С. 3-11.
6. Ольшевская В. А., Черепанов И. А., Спиридонов Ю. Я. и др. Гербицидная активность производных карборанов, сидномина, ферроцена / // Агрохимия. 2017. №4. С. 16–21.
7. Петрова А. П., Исаев А. Ю. Термическая стойкость карборансодержащих клеящих систем // Электронный научный журнал «ТРУДЫ ВИАМ». 2017. №9.
8. Новости химической науки. [Электронный ресурс] Карборан + амидинат = новый лиганд. URL: <https://www.chemport.ru/dateneews.php?news=2265> (дата обращения: 01.04.2021).

9. Костюкова М. Карбораны как средство суб-наноразмерного дизайна свойств макроскопической поверхности. [Электронный ресурс] // Nanonewsnet. [сайт]. URL: <http://www.nanonewsnet.ru/articles/2009/karborany-kak-sredstvo-sub-nanorazmernogo-dizaina-svoistv-makroskopicheskoi-poverkhnos> (дата обращения: 01.04.2021).
10. Изопропилметакарборан. ТУ 6-02-1107-77. [Электронный ресурс] URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293772/4293772092.pdf> (дата обращения: 01.04.2021).
11. РД-АПК 3.10.07.02-09. Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений. [текст] М.: Минсельхоз России. — 2009. — 27 с.
12. ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики. [текст] М.: Стандартинформ. — 2019. — 26 с.
13. Усов К.И., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Ксантуреновая кислота как диагностически значимый биомаркер при длительном применении современных противотуберкулезных препаратов (экспериментальное исследование) // Биофармацевтический журнал. 2016. Т. 6. №8. С. 45-49.
14. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида // Туберкулёз и болезни лёгких. 2018. Т. 96. №6. С. 51-57.
15. Усов К.И., Гуськова Т.А. Влияние хронобиологических ритмов на чувствительность животных к изониазиду // Биофармацевтический журнал. 2018. Т. 10. №4. С. 57-62.
16. Тимушкин А. В. Основы научно-методической деятельности. Учебное пособие. [Электронный ресурс] URL: <https://pandia.ru/text/78/128/31865-6.php> (дата обращения: 01.04.2021).
17. Игуменьцева В.В., Филиппова Т.М., Юшков Г.Г. Общее, частное и особенное в токсикологии карборанов // Современные технологии и научно-технический прогресс. 2018. С. 180-181.
18. Филиппова Т.М., Юшков Г.Г., Игуменьцева В.В. Токсикология органических соединений бора // Вестник АнГТУ. 2017. №11. С. 236-241.