

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТРИМЕТИЛСИЛАНА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Оськина Д.Г., Ерунова Н.В.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург

Резюме: Проведено токсикологическое и санитарно-химическое исследование по экспериментальному обоснованию ориентировочного безопасного уровня воздействия триметилсилана в воздухе рабочей зоны. Экспериментальные исследования выполнены на самцах нелинейных белых мышей и крыс. Параметры токсикометрии триметилсилана определяли при ингаляционном пути поступления в организм, а также при контакте с кожным покровом и видимыми слизистыми оболочками. По параметрам острой токсичности триметилсилан относится к малоопасным веществам (4 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76). Вещество не обладает раздражающим действием на кожу подопытных животных и слизистые оболочки глаз. Установлен порог однократного ингаляционного действия триметилсилана по изменению поведенческих реакций и биохимических показателей крови. В подострых экспериментах выявлено слабое кумулятивное действие, гибели подопытных крыс за время эксперимента не зарегистрировано, выявлены функциональные нарушения дыхания и сердечной деятельности. Установлена рекомендуемая величина ориентировочного безопасного уровня воздействия триметилсилана в воздухе рабочей зоны на основании анализа литературных источников, полученных экспериментальных данных и математического прогнозирования.

Ключевые слова: ориентировочный безопасный уровень; триметилсилан; воздух рабочей зоны; ингаляционное воздействие; острый эксперимент

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF TRIMETHYLSILANE BY INHALATION

Oskina D. G., Yerunova N.V.

Federal State Unitary Enterprise "Scientific Research

Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology" of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg

Summary: A toxicological and sanitary-chemical study was conducted to experimentally substantiate the approximate safe level of exposure to trimethylsilane in the air of the working area. Experimental studies were performed on males of nonlinear white mice and rats. The parameters of trimethylsilane toxicometry were determined by the inhalation route of entry into the body, as well as by contact with the skin and visible mucous membranes. According to the parameters of acute toxicity, trimethylsilane belongs to low-hazard substances (hazard class 4 according to GOST 12.1.007-76). The substance has no irritating effect on the skin of experimental animals and the mucous membranes of the eyes. The threshold of a single inhalation action of trimethylsilane to change behavioral reactions and biochemical parameters of blood has been established. In subacute experiments, a weak cumulative effect was revealed, no deaths of experimental rats were recorded during the experiment, functional disorders of breathing and cardiac activity were revealed. The recommended value of the approximate safe level of exposure to trimethylsilane in the air of the working area has been established based on the analysis of literature sources, experimental data obtained and mathematical forecasting.

Key words: approximately safe level; trimethylsilane; working area air; inhalation exposure; acute experiment

Введение. Триметилсилан (ТМС) представляет собой кремнийорганическое соединение с формулой $(\text{CH}_3)_3\text{SiH}$. Вещество используется в различных отраслях промышленности, в частности, в качестве травителя в плазменной фазе, для нанесения твердых покрытий из TiSiCN с помощью плазменного магнетронного распыления.

Токсические свойства ТМС до настоящего времени мало изучены. Гигиенические нормативы ТМС в различных объектах окружающей среды, в том числе в воздухе производственных помещений, отсутствуют.

Целью данной работы явилось проведение токсикологических и санитарно-химических исследований по экспериментальному обоснованию ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) ТМС в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. В экспериментах использовали нелинейных белых крыс и мышей из ФГБУ «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский

институт», пос. Рапполово, Всеволожский район, Ленинградская область. Содержание и кормление животных осуществляли в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (СП 2.21.3218-14) и принципами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044-2014). В ходе экспериментов соблюдались правила этического обращения с лабораторными животными.

Параметры токсикометрии ТМС определяли при ингаляционном пути поступления в организм, а также при контакте с кожным покровом.

Моделирование острого ингаляционного воздействия (монтаж дозаторов и вспомогательного оборудования, наладка системы и проведение экспериментов) осуществляли в специально оборудованных помещениях. Ингаляционное воздействие ТМС на лабораторных животных проводили в камерах типа «Изотоп» объемом 150 литров (для мышей) и 400 литров (для крыс). Камеры оборудованы вентиляторами для перемешивания воздуха и компенсаторами давления, выполненными из химически инертного полиэтилена. Для создания заданной концентрации в камеру вводили заранее рассчитанный объем чистого ТМС. Давление при этом сохранялось равным атмосферному, температура воздуха в камерах колебалась в пределах 18-23°C, относительная влажность – 60÷85 %, содержание CO₂ не превышало 0,07 %, также контролировали содержание кислорода. В процессе проведения ингаляционного эксперимента содержание O₂ в камерах поддерживали в пределах 16,5 – 20 % об.

Токсические свойства ТМС изучали в условиях однократного ингаляционного воздействия при разных концентрациях. Экспозиция для мышей составляла 2 часа, для крыс – 4 часа. Срок наблюдения после воздействия - 14 суток. При оценке параметров острой токсичности после однократного ингаляционного воздействия регистрировали факт наступления гибели подопытных животных, а также общее состояние выживших животных, поведение, внешний вид, изменение массы тела, клиническую картину отравления. После окончания срока наблюдения проводили эвтаназию и макроскопическое исследование внутренних органов подопытных животных.

Состояние подопытных животных оценивали с помощью комплекса интегральных, физиологических, гематологических и биохимических методов исследования.

О функциональном состоянии нервной системы судили по параметрам поведенческих реакций, являющихся высокочувствительным интегральным показателем состояния организма. У подопытных животных с помощью установки «открытое поле» регистрировали параметры норковой активности, вертикального и горизонтального компонентов двигательной активности.

Состояние сердечно-сосудистой системы животных оценивали по регистрации показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД) с помощью прибора Biorac System MP150 (США) неинвазивным методом.

Клинические показатели крови подопытных животных исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе Coulter LH 500 (Beckman Coulter. Inc., США).

Биохимические показатели в сыворотке крови животных определяли на автоматизированном анализаторе SAPPHERE-400 (Tokyo Boeki Ltd., Япония).

Вскрытие павших и всех выживших животных проводили в конце эксперимента. Патоморфологическое исследование включало necropsy, макроскопическое исследование, взвешивание внутренних органов и определение массовых коэффициентов внутренних органов.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием непараметрических методов анализа. Оценку значимости различий между группами осуществляли с использованием критерия Манна-Уитни (U). При отклонении распределения от нормального определяли медиану и крайние величины диапазона экспериментальных величин. В случае подтверждения нормальности распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующей оценкой статистической значимости различий между экспериментальными группами с использованием t-теста Стьюдента. Для статистической обработки использовали программный пакет «GraphPad PRISM 5.0».

Результаты и обсуждение. По параметрам острой токсичности (таблица 1), ТМС относится к малоопасным веществам, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 – 4 класс опасности и 5 класс опасности в соответствии с ГОСТ 32419-2013. Для крыс CL₅₀ составила 940000 мг/м³ и 948000 мг/м³ для мышей, видовые различия практически отсутствуют.

Таблица 1.

Параметры острой ингаляционной токсичности триметилсилана

Вид животных	Летальные концентрации, мг/м ³		
	CL ₁₆	CL ₅₀ (доверительные границы)	CL ₈₄
Мыши	855000	948000 (903000÷1001000)	1050000
Крысы	755000	940000 (843000÷1048000)	1170000

Клиническая картина острого ингаляционного отравления подопытных животных ТМС характеризовалась гиподинамией, адинамией и снижением частоты дыхания.

Признаков раздражающего действия вещества на кожу и видимые слизистые оболочки дыхательных путей и глаз (гиперемии, блефароспазма, слезотечения и выделений

из носа) не обнаружено как во время экспозиции, при 4-часовом ингаляционном воздействии ТМС, так и при наблюдении в течение 14 суток после эксперимента.

С целью определения порога однократного ингаляционного воздействия ТМС испытывали концентрации вещества: 45000 ± 5000 мг/м³ (1 подопытная группа), 115000 ± 20000 мг/м³ (2 подопытная группа), 335000 ± 50000 мг/м³ (3 подопытная группа), 4 группа животных использована в качестве контрольной. Обследование подопытных животных проводили в динамике – сразу после 4-часовой экспозиции и через 24 часа после начала воздействия с использованием ряда интегральных и биохимических показателей.

В первой группе крыс, подвергавшихся воздействию вещества в концентрации 45000 мг/м³, достоверно значимых отличий от контрольной группы не зафиксировано ни по одному из параметров поведенческих реакций.

Во второй группе подопытных крыс, подвергавшихся воздействию вещества в концентрации 115000 мг/м³, отмечена тенденция к увеличению груминговых реакций подопытных животных после экспозиции и достоверное увеличение через сутки после опыта на 50%. Ориентировочно-исследовательские реакции у подопытных животных второй группы характеризовались достоверным увеличением «вертикального» компонента двигательной активности сразу после опыта.

При изучении функционального состояния центральной нервной системы у подопытных крыс третьей группы, подвергавшихся воздействию вещества в концентрации 335000 мг/м³, регистрировали достоверное увеличение «вертикального компонента» двигательной активности как через 4 часа после воздействия (на 35 % относительно контроля), так и через сутки после экспозиции (на 27% относительно контроля), а так же «норкового рефлекса» (на 29% относительно контроля через 4 часа и 18% относительно контроля через 24 часа после начала экспозиции).

Отмечено увеличение эмоциональной активности подопытных животных, о чем свидетельствовало достоверное увеличение груминговых реакций после экспозиции (на 133%) и через сутки (на 105%).

При изучении функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем подопытных животных обнаружены достоверные изменения ЧД и ЧСС в 3 группе. Воздействие ТМС в концентрации 335000 мг/м³ вызывало существенное снижение частоты дыхания у подопытных крыс через 4 часа на 27 % и через 24 часа на 11 % относительно контроля.

У подопытных животных 1 и 2 группы достоверно значимых изменений по показателям частоты дыхания и частоты сердечных сокращений не выявлено.

Результаты исследования биохимических показателей в крови подопытных животных при однократном 4-часовом ингаляционном воздействии ТМС в концентрации 45000 мг/м³ достоверного изменения от группы контроля не выявлено. При ингаляционном воздействии триметилсилана в концентрации 115000 мг/м³ установлено достоверное увеличение относительно контроля по активности АЛТ на 12,8%, АСТ на 17,5%, содержание глюкозы увеличилось на 16,4%.

Массовые коэффициенты внутренних органов у подопытных животных при однократном 4-часовом ингаляционном воздействии ТМС приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Массовые коэффициенты внутренних органов при однократном 4-часовом ингаляционном воздействии ТМС

Показатели	Группы животных, (концентрация, мг/м ³)					
	Контроль	1 (45000)	Контроль	2 (115000)	Контроль	3 (335000)
Сердце	3,4±0,2	3,6±0,2	3,8±0,2	3,4±0,2	3,6±0,2	3,6±0,2
Легкие	5,4±0,6	5,3±0,7	5,9±0,5	5,8±0,5	5,5±0,4	4,9±0,2
Пр. почка	3,5±0,2	3,8±0,2	3,9±0,4	3,8±0,2	3,9±0,5	3,7±0,3
Лев. почка	3,3±0,2	3,8±0,1	3,8±0,2	3,7±0,4	3,7±0,5	3,5±0,2
Селезенка	5,6±0,9	5,9±1,5	5,4 ±1,4	5,5±0,4	5,4±1,7	5,2±1,9
Печень	40,7±2,3	42,2±2,5	44,1±4,2	43,1±3,3	40,8±1,5	47,6±2,0*↑

Примечания

1 * - достоверное отличие от контроля при $p < 0,05$

2 ↑↓ - направленность изменений

Массовые коэффициенты внутренних органов достоверно изменялись при однократном 4-часовом ингаляционном воздействии ТМС в концентрации 335 мг/дм³ только по показателям печени (на 17 % относительно контроля).

Таким образом, однократное 4-часовое ингаляционное воздействие ТМС в различных концентрациях на подопытных животных выявило следующее:

– воздействие ТМС в концентрации 45000 мг/м³ не приводило к изменению исследуемых показателей относительно контроля, что позволяет считать данную концентрацию недействующей;

- при воздействии ТМС в концентрации 115000 мг/м³ обнаружены изменения исследуемых показателей – «вертикального компонента двигательной активности» и груминга, достоверные изменения биохимических показателей крови: глюкозы, АЛТ и АСТ;
- ТМС в концентрации 335000 мг/м³ вызывал у подопытных животных нарушение функционального состояния ЦНС, проявляющееся увеличением «вертикального компонента» двигательной активности, «норкового рефлекса» и «груминговых реакций», снижением частоты сердечных сокращений, снижением частоты дыхания и изменением показателей биохимического состава крови. По объему и характеру отмеченных изменений данную концентрацию можно считать действующей.

На основании полученных данных минимально действующую концентрацию 115000 мг/м³ можно рассматривать как близкую к пороговой.

Выводы. Экспериментально установлено, что по параметрам острой токсичности ТМС относится к малоопасным веществам, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 – 4 класс опасности и 5 класс опасности в соответствии с ГОСТ 32419-2013. Для крыс CL_{50} составила 940000 мг/м³, для мышей – 948000 мг/м³.

Порог однократного ингаляционного действия (Lim_{ac}) ТМС определен на уровне 115000 мг/м³ по изменению параметров поведенческих реакций («вертикальный компонент двигательной активности» и груминг), по биохимическим показателям (изменениям показателей глюкозы, АЛТ и АСТ).

Разработанный гигиенический норматив ТМС позволит обеспечить безопасность и сохранение здоровья персонала в процессе производства и применения вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны, М., 1985.
2. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия в воздухе рабочей зоны / сост.: И.В. Саноцкий – М., 1985.
3. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963.
4. Красовский Г.Н. Установление смертельных эффектов токсических веществ при разных путях поступления. Под ред. А.А. Каспарова, И.В. Саноцкого. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986.
5. Лойт А.О., Савченков М.Ф. Профилактическая токсикология: руководство для токсикологов-экспериментаторов. Издательство Иркутского университета, 1996.
6. Саноцкий И.В., Уланова И.П., Сидоров К.К. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М., 1980.
7. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). Под ред. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970.
8. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. McGraw-Hill, Inc. - NY-Toronto., 1992.
9. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.
10. Уждавин Э.Р., Бруевич Л.В. Токсикология и гигиена высокомолекулярных соединений и химического сырья. М.: 1966.
11. Кнунянц И. Л. изд. Хим. энцикл. словарь 1983 г. - М.: Большая рос. энцикл., 1998.
12. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина, 1977.
13. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety. – 2005.
14. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.1313 - 03. – Введ. 15.06.03. – М.: РРПОХБВ Минздрава России, 2003.
15. Грушко Я.М. Вредные органические соединения в промышленных выбросах в атмосферу. - Л.: Химия, 1986.
16. Муравьева С.И. Справочник по контролю вредных веществ в воздухе. М.: Химия, 1988.

17. Критерии для постановки исследований по обоснованию ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Методические указания (№4225-86). М., 1986.
18. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов. ГН 1.1.701-98. - М., 1998.
19. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи. Сост. Е.Н. Марченко, Ю.Л. Егоров, В.А. Кондрашов. М., 1980.
20. ГОСТ 12.1.007. – 1976. Вредные вещества: классификация и общие требования безопасности. – М., 1976.