

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
NEW INFORMATION ON TOXICITY AND HAZARD OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Масленников А.А.^{1,2}, Ходыкина Н.В.¹, Гришина М.А.¹, Великородная Ю.И.¹, Новикова О.Н.¹, Дулов С.А.³,
Земляной А.В.³, Ерунова Н.В.³, Кучерской С.А.³

Экспериментальная оценка хронического перорального воздействия оксида люизита

¹ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-биологического агентства, 400048, г. Волгоград, Российская Федерация;²ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет» 400062, г. Волгоград, Российская Федерация;³ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 1888663, Ленинградская обл., г. пос. Кузьмоловский, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Для обеспечения федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора) за степенью загрязнения токсикантами объектов, на которых ликвидировали химическое оружие, необходимо наличие соответствующих гигиенических нормативов. Однако для наиболее токсичного и опасного среди продуктов деструкции отравляющих веществ – 2-хлорвиниларсиноксида – отсутствует экспериментально обоснованная предельно допустимая концентрация его содержания в воде водоёмов. При этом не исследована хроническая токсичность соединения, являющаяся ключевым разделом при разработке данного стандарта безопасности.

Материал и методы. Объектом исследований служил 2-хлорвиниларсиноксид (оксид люизита, C_2H_2ClAsO , CAS № 3088-37-7). Удельная плотность – $d_4^{20} = 1,524 \text{ г/см}^3$; массовая доля вещества – 96%. Образуется при гидролизе люизита, плохо растворим в воде, обладает высокой стабильностью.

Результаты. Хроническое внутрижелудочное поступление оксида люизита в организм крыс в дозах 0,05 мг/кг, 0,015 мг/кг и 0,005 мг/кг сопровождалось изменениями комплекса показателей. При этом зарегистрирована прямолинейная зависимость от дозы. Так максимальное количество статистически значимых изменений выявлено при воздействии химического агента в наибольшем уровне и составило 18, из них 5 имели бисигмальные отклонения от аналогичных показателей в контрольной группе. Во второй опытной группе зафиксировано снижение токсического эффекта, о чем свидетельствовали 12 значимых сдвигов показателей, два из которых выходили за пределы двух сигм относительно контроля. В третьей опытной группе крыс рассматриваемое соотношение составило 5/0, причём достоверные отклонения показателей в основном имели однонаправленные резидуальные признаки общетоксического действия соединения, свойственного ему в более высоких дозах.

Ограничения исследования. Исследование хронической токсичности оксида люизита не предусматривает оценку его отдалённых последствий.

Заключение. Основываясь на действующих диагностических критериях, доза соединения – 0,005 мг/кг – принята в качестве порога хронического общетоксического действия. Выявленные особенности негативного влияния оксида люизита учтены при обосновании его ПДК в воде водоёмов.

Ключевые слова: вода; оксид люизита; пероральное хроническое токсическое воздействие; пороговая доза

Соблюдение этических стандартов. Экспериментальное исследование одобрено независимым этическим комитетом при ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России (протокол № 3 от 11 декабря 2023 года).

Для цитирования: Масленников А.А., Ходыкина Н.В., Гришина М.А., Великородная Ю.И., Новикова О.Н., Дулов С.А., Земляной А.В., Ерунова Н.В., Кучерской С.А. Экспериментальная оценка хронического перорального воздействия оксида люизита. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(5): 380–387. <https://elibrary.ru/dsbx1z> <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-5-380-387>

Для корреспонденции: Масленников Александр Александрович, e-mail: maslennikov@rihtop.ru

Участие авторов: Масленников А.А. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Ходыкина Н.В. – планирование и выполнение исследований; Гришина М.А. – статистическая обработка данных; Великородная Ю.И. – сбор и обработка материала; Новикова О.Н. – редактирование; Дулов С.А. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование; Земляной А.В., Ерунова Н.В., Кучерской С.А. – анализ результатов, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках Государственного контракта по теме «Экспериментальные исследования по обоснованию предельно допустимой концентрации хлорвиниларсиноксида в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования».

Поступила в редакцию: 17 сентября 2025 / Поступила после исправления: 29 сентября 2025 / Принята в печать: 02 октября 2025 / Опубликовано: 19 ноября 2025

Alexander A. Maslennikov^{1,2}, Nina V. Khodykina¹, Marina A. Grishina¹, Yuliya I. Velikorodnaya¹, Olga N. Novikova¹, Sergej A. Dulov³, Alexander V. Zemljanoj³, Natalya V. Yerunova³, Semen A. Kucherkoy³

Experimental evaluation of chronic oral exposure to lewisite oxide

¹Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of the FMBA of Russia, 400048, Volgograd, Russian Federation;

²Volgograd State University, 400062, Volgograd, Russian Federation;

³Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the FMBA of Russia, 188663, Leningrad Region, Kuzmolovsky urban settlement, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In order to ensure the federal state sanitary and epidemiological control (supervision) over the degree of contamination by toxicants of facilities where chemical weapons have been eliminated, it is necessary to have appropriate hygienic standards. However, for the most toxic and hazardous among the products of the destruction of toxic substances, 2-chlorovinylarsin oxide, there is no experimentally justified maximum permissible concentration of its content in the water of reservoirs. At the same time, the chronic toxicity of the compound, which is a key section in the development of this safety standard, has not been investigated.

Material and methods. The object of research was 2-chlorovinylarsin oxide (lewisite oxide, C_2H_2ClAsE , CAS No. 3088-37-7). Specific gravity: $d_4^{20} = 1.524 \text{ g/cm}^3$; mass fraction of the substance – 96%. It is formed during the hydrolysis of lewisite, is poorly soluble in water, and has high stability.

Results. Chronic intragastric intake of lewisite oxide into the rat body at doses of 0.05 mg/kg, 0.015 mg/kg and 0.005 mg/kg was accompanied by changes in the complex of indicators. At the same time, a linear dose-effective dependence was registered. Thus, the maximum number of statistically significant changes was detected when exposed to a chemical agent at the highest level and amounted to 18, of which 5 had bisignal deviations from similar indicators in the control group. In the second experimental group, a decrease in the toxic effect was recorded, as evidenced by 12 significant shifts in indicators, two of which exceeded two sigma relative to the control. In the third experimental group of rats, the ratio under consideration was 5/0, and significant deviations in the indicators mainly had unidirectional residual signs of the general toxic effect of the compound, which is characteristic of it in higher doses.

Limitations. The study of the chronic toxicity of lewisite oxide does not provide for an assessment of its long-term effects.

Conclusion. Based on the current diagnostic criteria, the compound dose of 0.005 mg/kg is accepted as the threshold for chronic general toxic effects. The revealed features of the negative effect of lewisite oxide are taken into account when substantiating its MPC in the water of reservoirs.

Keywords: water; lewisite oxide; oral chronic toxic effect; threshold dose

Compliance with ethical standards: The experimental study was approved by the independent ethics committee at the Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of the FMBA of Russia (Protocol No. 3 dated December 11, 2023).

For citation: Maslennikov A.A., Khodykina N.V., Grishina M.A., Velikorodnaya Yu.I., Novikova O.N., Dulov S.A., Zemlyanoy A.V., Yerunova N.V., Kucherskoy S.A. Experimental evaluation of chronic oral exposure to lewisite oxide. *Toxicological Review*. 2025; 33(5): 380–387. <https://elibrary.ru/dsbx1z> <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-5-380-387>

For correspondence: Alexander A. Maslennikov, e-mail: maslennikov@rihtop.ru

Authors' contribution: Maslennikov A.A. – concept and design of the research, analysis of the results, writing the text; Khodykina N.V. – planning and execution of the research; Grishina M.A. – statistical data processing; Velikorodnaya Yu.I. – collection and processing of the material; Novikova O.N. – editing; Dulov S.A. – concept and design of the research, analysis of the results, editing; Zemlyanoy A.V., Yerunova N.V., Kucherskoy S.A. – analysis of the results, editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted within the framework of the State contract "Experimental studies to substantiate the maximum permissible concentration of chlorovinylarsin oxide in the water of water bodies for household, drinking, cultural and domestic water use".

Введение

В связи с утверждённой правительством РФ федеральной целевой программой «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации» [1] 27 сентября 2017 г. завершено полное уничтожение всех запасов химического оружия, хранившегося на территории нашей страны.

При этом в соответствии с подпрограммой 9 «Ликвидация последствий деятельности объектов по хранению и объектов по уничтожению химического оружия в Российской Федерации» государственной программы Российской Федерации «Развитие промышленности и повышение её конкурентоспособности», утверждённой постановлением Правительства Российской Федерации от 14 декабря 2018 года № 1529, все бывшие объекты, на которых ликвидировали химическое оружие, должны быть приведены в безопасное состояние и переданы инвесторам. Указанные требования предполагают создание безопасных условий для развития традиционных и новых отраслей промышленности на базе имущественных комплексов объектов по хранению и объектов по уничтожению химического оружия [2].

Для обеспечения санитарного контроля (надзора) за степенью загрязнения токсичными химикатами и продуктами их деструкции зданий, сооружений, объектов окружающей среды необходимо наличие комплекса разработанных и утверждённых соответствующих гигиенических нормативов. Однако для наиболее токсичного и опасного среди продуктов деструкции отравляющих веществ – 2-хлорвиниларсиноксида (оксида люизита – 1-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007¹), обладающего высокой стойкостью и способностью оказывать негативное влияние на организм человека и животных, отсутствует экспериментально обоснованная предельно допустимая концентрация его содержания в воде водоёмов.

В ходе обоснования гигиенического норматива данного соединения обязательной является оценка его хронического токсического воздействия, что и предопределило *цель настоящей работы*.

Материал и методы

В качестве объекта исследований использован 2-хлорвиниларсиноксид (оксид люизита). Номер CAS 3088-37-7; эмпирическая формула: C_2H_2ClAsO ; удельная плотность – $d_4^{20} = 1,524$ г/см³; температура плавления 143 °С; массовая доля ве-

щества – 96 %; молекулярная масса – 152,5 [3, 4]. Данное соединение образуется при гидролизе люизита. Представляет собой белое или светло-серое кристаллическое вещество, мало растворимое в воде (1% при 20 °С), лучше в этиловом спирте (10% при 20 °С), особенно при нагревании. Обладает высокой стабильностью, причем его стойкость выше в кислых средах (при pH 4,4 $T_{50} = 53$ сут) [3, 4].

2-Хлорвиниларсиноксид вызывает поражение кожи, органов дыхания, глаз, желудочно-кишечного тракта, обладает выраженным резорбтивным действием² [3, 4].

При выборе уровней воздействия оксида люизита исходили из полученной в предварительных исследованиях величины пороговой дозы подострого эксперимента (ПД_{пэк}) – 0,1 мг/кг. Основываясь на этом, при постановке хронического эксперимента (продолжительность 6 мес) тестируемое соединение испытывали в следующих дозах: 0,05 мг/кг – 1-я опытная группа; 0,015 мг/кг – 2-я опытная группа и 0,005 мг/кг – 3-я опытная группа.

В качестве биологической модели использовали 192 белых беспородных крыс (самцы) с исходной массой тела 200–220 г (по 8 особей в трех опытных и контрольной группах на каждый срок обследования). В ходе 6-месячной экспозиции самцов еженедельно взвешивали для учёта прироста массы тела и соответствующей корректировки вводимых объёмов растворов ксенобиотика.

Содержание, питание, уход за животными и их умерщвление осуществляли в соответствии с требованиями профильного ГОСТ 33215–2014³ и принципами гуманного обращения с экспериментальными грызунами⁴.

Учитывая чрезвычайно низкую растворимость вещества в воде, его вводили в желудок подопытным особям при помощи зонда в виде взвеси в 2% растворе водного крахмала из расчёта 1,0 мл на 100 г массы тела. Особи контрольных групп получали адекватные объёмы крахмального раствора.

Токсикометрические исследования на лабораторных животных проведены, исходя из требований действующих «Методических указаний»⁵.

² СанПиН 1.2.3685–21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания, утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 2.

³ ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М.: Стандартинформ, 2016. 9 с.

⁴ ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2014.

⁵ МУ 2.1.5.720–98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 1999.

Общезорбтивное действие вещества оценивали по клинической картине отравления, а также с помощью комплекса необходимых тестов. При этом определяли динамику массы тела животных (весы электронные РС-100W-5, Acom Inc., Корея), частоту дыхательных движений (визуально) и сердечных сокращений (электрокардиограф Medinova ECG-9801, КНР), порог реакции на тепловое воздействие (аппарат «Горячая / холодная плита» – PE-34, ИТС Life Science, США), поведение (горизонтальная, вертикальная двигательная, эмоциональная и суммарная активность, а также «норковый» рефлекс и груминг) в установке «открытое поле»⁶. В периферической крови крыс-самцов на автоматическом гематологическом анализаторе MicroCC-20PlusVet (High Technology, inc, США) регистрировали количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов, а также содержание гемоглобина и гематокрита.

Сравнительному биохимическому анализу подвергали сыворотку крови подопытных и контрольных животных. При этом на автоматическом биохимическом анализаторе Chem Well 2910 (США) определяли содержание общего белка, альбумина, глюкозы, триглицеридов, холестерина, мочевины, креатинина, молочной кислоты, общего билирубина, малонового диальдегида (МДА), активность аланиновой трансаминазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы, аспарагиновой трансаминазы. Уровень пировиноградной кислоты (ПВК) определяли стандартным спектрофотометрическим методом [5].

Для гистологического исследования взяты образцы следующих органов и тканей: головной мозг, печень, миокард, лёгкое, почка, желудок, тонкий кишечник, надпочечники, тимус, селезёнка. Микропрепараты изучали с помощью микроскопа AxioScope.A1 (ZEISS, ФРГ).

В сыворотке крови крыс оценку активности системы комплемента, лизоцимную активность (с культурой клеток *Micrococcus lysodeikticus*), бактерицидную активность, уровень общих иммуноглобулинов (по реакции помутнения белков сыворотки с сульфатом цинка) [6–10]. регистрировали колориметрически на планшетном фотометре Multiscan Ascent (Thermo Scientific, Финляндия). Об уровне «естественных» антител к сальмонеллёзному V-антигену в крови животных судили по интенсивности реакции гемагглютинации [11]. Функциональную способность клеток гранулоцитарного ряда к фагоцитозу устанавли-

вали по интенсивности спонтанной и индуцированной опсонизированным зимозаном хемилюминесценции [12] на люминометре Luminoscan Ascent (Thermo Scientific, Финляндия).

В течение всего периода воздействия проводили ежедневный осмотр крыс для выявления возможных признаков интоксикации. По окончании каждого месяца опыта животных всех групп обследовали с применением вышеуказанных физиологических тестов и поведенческих реакций. Наряду с этим осуществляли забор крови для гематологических, биохимических и иммунологических исследований, после чего самцов умерщвляли методом декапитации (гильотина для крыс, АЕ0702 «НПК Открытая Наука», Россия) для патоморфологической оценки внутренних органов и расчёта их относительной массы.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с применением критерия *t* Стьюдента–Фишера, используя пакет Primer of Biostatistics 4.03 (различия считали достоверными при $p \leq 0,05$) [13].

Результаты

В процессе проведения эксперимента установлено, что пероральное введение токсиканта не оказывало негативного влияния на общее состояние подопытных особей, имевших удовлетворительный внешний вид и идентичный контролю простоты массы тела.

Помимо указанного, при ежемесячном обследовании у подопытных крыс не выявлено существенных в сопоставлении с контрольными значениями изменений частоты дыхательных движений, сердечных сокращений и чувствительности на тепловое воздействие.

Однако в ходе оценки поведенческих реакций по окончании первого месяца поступления токсиканта у самцов всех опытных групп зафиксировано достоверное понижение вертикальной активности (см. таблицу).

Анализ гематологических показателей позволил установить, что вещество после 2-месячной экспозиции вызывало у всех подопытных животных статистически значимое повышение количества тромбоцитов, выходявшее у особей 1-й опытной группы за пределы бисигмального отклонения параллельного контроля. Кроме того, по истечении 6 мес опыта у самцов, получавших соединение в большей дозе, зафиксировано достоверное понижение значения данного показателя. Помимо указанного, у крыс 2-й опытной группы по окончании 2-месячного периода воздействия установлено значимое снижение численности эритроцитов и увеличение концентрации лейкоцитов (см. таблицу).

⁶ МР № 2166–80. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Киев, 1980.

Достоверные изменения, обнаруженные в процессе хронического эксперимента
Significant changes detected during the chronic experiment

Показатель Indicators	Срок выявления изменений, мес The deadline for detecting changes, month	Дозы вещества, мг/кг Doses of the substance, mg/kg			Контроль Control	
		0.05	0.015	0.005		
Поведенческие реакции Behavioral reactions	Вертикальная активность, усл. ед. Vertical activity, units	1	2.00 ± 0.46*	2.13 ± 0.74*	2.25 ± 0.31*	3.29 ± 0.83
Гематологические характеристики Hematological characteristics	Эритроциты, 10 ¹² /л Red blood cells, 10 ¹² /L	2	7.82 ± 0.24	8.07 ± 0.10*	8.11 ± 0.23	7.49 ± 0.19
	Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /L	2	8.54 ± 0.46	9.20 ± 0.47*	8.91 ± 0.52	7.67 ± 0.27
	Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	2	885.13 ± 31.89**	877.55 ± 25.08*	876.83 ± 32.15*	779.63 ± 17.47 (680.75÷878.51)
		6	548.22 ± 17.98*	562.44 ± 14.59	557.10 ± 14.13	624.00 ± 28.28
Биохимические характеристики Biochemical characteristics	АСТ, мкмоль/с · л Asparagine transaminase, mmol/s · L	4	152.4 ± 10.9*	173.9 ± 10.4	180.9 ± 13.7	197.6 ± 10.0
		6	195.4 ± 10.7*	233.9 ± 13.7	219.8 ± 13.7	247.6 ± 9.7
	АЛТ, мкмоль/сЛ Alanine transaminase, mmol/s · L	2	92.6 ± 7.8	100.4 ± 6.7	104.1 ± 5.0*	80.9 ± 7.5
		4	57.8 ± 7.3**	78.8 ± 3.5*	90.1 ± 5.2	103.6 ± 5.5 (72.4÷134.8)
	ЩФ, Е/л Alkaline phosphatase, E/L	2	507.0 ± 41.6**	403.2 ± 14.4*	389.8 ± 12.0	347.0 ± 18.7 (241.1÷453.0)
	Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5	2.357 ± 0.201*	2.357 ± 0.152*	2.338 ± 0.093*	1.658 ± 0.143
	Альбумин, г/л Albumin, g/L	6	43.14 ± 0.45*	41.81 ± 0.44	42.34 ± 0.73	41.43 ± 0.46
Относительная масса внутренних органов Relative mass of internal organs	Головной мозг, г/кг Brain, g/kg	6	3.75 ± 0.08*	3.93 ± 0.09	3.92 ± 0.15	4.22 ± 0.09
	Почки, г/кг Kidneys, g/kg	2	5.99 ± 0.13*	6.34 ± 0.26	6.34 ± 0.19	6.56 ± 0.14
Иммунологические данные Immunological data	Индукцированная фагоцитарная активность нейтрофилов, усл. ед. Induced phagocytic activity of neutrophils, units	2	1088.3 ± 107.0**	902.6 ± 104.3**	596.09 ± 35.67*	361.5 ± 49.8 (79.9÷643.1)
	Т-лимфоциты, % T-lymphocyte content, %	4	52.50 ± 2.29*	53.25 ± 2.90*	43.63 ± 1.91	43.50 ± 2.06
	В-лимфоциты, % B-lymphocyte content, %	4	14.63 ± 1.29*	14.55 ± 1.15*	11.38 ± 0.91	11.25 ± 0.62
	Гемолитическая активность комплемента, усл. ед. Hemolytic activity of complement, units	6	218.2 ± 6.5*	203.8 ± 8.4	212.1 ± 13.5	189.7 ± 10.9
	Иммуноглобулины в сыворотке крови, усл. ед. Immunoglobulins in blood serum, units	6	9.20 ± 0.29*	9.45 ± 0.40*	8.94 ± 0.27	8.41 ± 0.21
	Лизоцим в сыворотке крови, мкг/мл Lysozyme in blood serum, µg/mL	2	28.05 ± 1.38**	22.95 ± 2.04**	12.60 ± 2.61	13.70 ± 1.27 (6.52÷20.88)
	Бактерицидная активность сыворотки крови, усл. ед. Bactericidal activity of blood serum, units	2	10.58 ± 0.62*	13.34 ± 1.11	12.81 ± 0.87	13.97 ± 0.58
Количество достоверных изменений при $p \leq 0.05$ (*) Number of significant changes at $p \leq 0.05$ (*)			18	12	5	-
Отклонения, выходящие за пределы $M \pm 2\delta$ контроля (**) Deviations beyond the $M \pm 2\delta$ control range (**)			5	2	0	-

В процессе биохимических исследований сыворотки крови животных, подвергавшихся хроническому пероральному воздействию оксида люизита, выявлен ряд метаболических сдвигов. Так, после 2 мес воздействия у крыс 1-й и 2-й опытных групп отмечен дозозависимый (на 46 и 16% соответственно) рост активности щелочной фосфатазы, который у животных, получавших токсикант в высшей дозе, превышал пределы допустимых колебаний параллельного контроля и указывал на нарушение функции печени. Кроме того, в 3-й группе имела место достоверная активация аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Продление периода воздействия токсиканта до четырех месяцев сопровождалось увеличением числа биохимических отклонений, которое было особенно заметным у крыс 1-й группы. В частности, обнаружено угнетение обеих трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) на 23%, АЛТ — на 44%), связанное, вероятно, с замедлением их синтеза. При этом снижение АЛТ выходило за пределы двух сигм показателя контрольной группы. Следует отметить, что изменение данного параметра той же направленности проявлялось и во 2-й группе, но было менее выраженным (снижение на 24%). По окончании 5 мес опыта в сыворотке крови животных зарегистрировано увеличение содержания холестерина, которое в равной степени (на 41–42%) имело место у всех подопытных крыс (см. таблицу).

При заключительном тестировании (6 мес) биохимические нарушения регистрировали только у животных 1-й группы, у которых сохранялось достоверное угнетение АСТ и повышалось содержание альбумина (на 4%), очевидно носившее адаптивный характер (см. таблицу).

В ходе вычисления относительной массы внутренних органов у подопытных самцов 1-й группы по прошествии 2 мес введения токсиканта зафиксировано понижение значения показателя почек. Помимо отмеченного, по завершении 6-го месяца исследований у особей, получавших вещество в большей дозе, выявлено однонаправленное изменение относительной массы головного мозга (см. таблицу).

При патоморфологическом исследовании внутренних органов животных всех трёх опытных групп практически на всем протяжении эксперимента значимых отличий от контроля не обнаружено. Однако к концу периода воздействия у крыс, получавших соединение в высшей дозе, отмечено развитие гепатоза.

Проведённая оценка иммунотоксического действия оксида люизита выявила после 2-месячной экспозиции достоверное повышение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов всех

подопытных животных, выходящей за пределы 2σ параллельного контроля у особей 1-й и 2-й групп (см. таблицу).

Кроме того, в указанный срок у животных, получавших соединение в двух больших дозах, отмечено повышение лизоцима в крови, превышавшее границы бисигмального диапазона колебаний параллельного контроля. Вещество оказывало токсическое влияние и на бактерицидную активность сыворотки крови крыс 1-й опытной группы, подтверждением чему является статистически значимое снижение данного показателя (см. таблицу). Кроме того, через 4 мес после начала воздействия оксида люизита отмечены изменения состояния клеточных показателей приобретённого иммунитета. Выявлено достоверное повышение количества Т- и В-лимфоцитов у особей 1-й и 2-й опытных групп (см. таблицу).

К концу 6-месячного периода введения оксида люизита наблюдали тенденции к изменению показателей гуморального иммунитета. В частности, у крыс, получавших соединение в двух больших дозах, зафиксировано статистически значимое повышение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. Помимо указанного, у животных 1-й опытной группы отмечено повышение гемолитической активности комплемента (см. таблицу).

Обсуждение

Обобщённый анализ полученных данных свидетельствует о том, что хроническое внутрижелудочное пероральное поступление оксида люизита оказывало негативное влияние на крыс всех опытных групп на всём протяжении эксперимента. При этом зарегистрирована прямолинейная дозоэффективная зависимость. Так, максимальное количество статистически значимых изменений выявлено при воздействии оцениваемого химического агента в наибольшем уровне и составило 18, из них 5 имели бисигмальные отклонения от аналогичных показателей в контрольной группе.

Во 2-й опытной группе зафиксировано снижение токсического эффекта, о чём свидетельствовали 12 значимых сдвигов показателей, 2 из которых выходили за пределы двух сигм относительно контроля. В 3-й опытной группе крыс рассматриваемое соотношение составило 5/0, причём достоверные отклонения показателей в основном имели однонаправленные резидуальные признаки общетоксического действия соединения, свойственного ему в более высоких дозах.

Ограничение исследования. Исследование хронической токсичности оксида люизита не предусматривает оценку его отдалённых последствий.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что уровни 0,05 и 0,015 мг/кг исследуемого химического агента являются явно действующими. В то же время, принимая во внимание

минимальное количество изменений (установленных только по широте эффекта), у животных при внутрижелудочном поступлении оксида люизита в дозе 0,005 ($5,0 \cdot 10^{-3}$) мг/кг, и, основываясь на действующих диагностических критериях⁵, последняя принята в качестве порога хронического общетоксического действия.

Выявленные особенности негативного влияния оксида люизита учтены при обосновании его ПДК в воде водоёмов.

ЛИТЕРАТУРА

- Птичкин С. Объекты по уничтожению химоружия переводят на гражданскую службу. Российская газета (RG.RU): [сайт]. 28.09.2020. URL: <https://rg.ru/2020/09/28/obekty-po-unichtozheniiu-himoruzhiiia-perevodiat-na-grazhdanskuiu-službu.html> (дата обращения: 04.07.2025).
- Чачило П. Планка о высшей отметке. Экономика. Удмуртская правда: республиканская общественно-политическая газета. 2019. URL: https://udmpravda.ru/rubrics/ekonomika/371145-planka_na_vysshey_otmetke/ (дата обращения: 04.07.2025).
- Франке З., Франц П., Варнке В. *Химия отравляющих веществ*. Пер. с немецкого. Под ред. акад. И.Л. Кнунянца и д-ра хим. наук Р.Н. Стерлина. М.: Химия; 1973.
- Савин Ю.И., Вишенкова Е.М., Пасынкова Е.М. Исследование поведения иприта и люизита в воде и почве при условиях, имитирующих природные среды. *Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. Проблемы уничтожения химического оружия*. 1995; 39(4): 121–5.
- Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической биохимии*. Минск: Беларусь; 1982.
- Кебот Е., Мейер М. *Экспериментальная иммунология*. М.: Медицина, 1968.
- Закс А.С., Быкова А.А., Юшкова Т.А. Экспресс-микрометод определения количества Т- и В-лимфоцитов в крови человека. *Лабораторное дело*. 1986; 4: 242–3.
- Блинов Н.И. Определение иммунных белков сыворотки по реакции помутнения с сульфатом цинка. *Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии*. М.: Агропромиздат; 1985.
- Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., и др. *Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях*. М.: Промедэк; 1993.
- Смирнова О.В., Кузьмина О.В. Определение бактерицидной активности сыворотки крови методом фотонепелометрии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1966; 4: 8–11.
- Реакция непрямой гемагглютинации. Сборник статей*. Отв. ред. Т.В. Пирадзе. Ленинград: Ленинградский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1981.
- Хабриева Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: Медицина, 2005.
- Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М.: Высшая школа; 1990.

REFERENCES

- Ptichkin S. Chemical weapons destruction facilities are being transferred to civilian service. Rossiyskaya Gazeta (RG.RU): [website]. 09/28/2020. URL: <https://rg.ru/2020/09/28/obekty-po-unichtozheniiu-himoruzhiiia-perevodiat-na-grazhdanskuiu-službu.htm> (date of request: 07/04/2025). (in Russian)
- Chachilo P. The bar on the highest mark. Economics / Peter Chachilo. Udmurtskaya Pravda: Republican socio-political newspaper. 2019; 22 Aug. URL: https://udmpravda.ru/rubrics/ekonomika/371145-planka_na_vysshey_otmetke/ (date of reference: 07/04/2025). (in Russian)
- Franke Z. *Chemistry of toxic substances [Ximiya otravlyayushchikh veshchestv]*. Translated from German / Z. Franke, P. Franz, V. Warnke. Ed. Knunyanz I.L. and Sterlin R.N. Moscow: Ximiya. 1973;1: 236. (in Russian)
- Savin Yu.I., Vishenkova E.M., Pasyunkova E.M. Investigation of the behavior of mustard gas and lewisite in water and soil under conditions imitating natural environments. *Zhurnal Rossijskogo ximicheskogo obshchestva im. D.I. Mendeleeva. Problemy' unichtozheniya ximicheskogo oruzhiya*. 1995; 39(4): 121–5. (in Russian)
- Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. *Handbook of clinical biochemistry [Spravochnik po klinicheskoi bioximii]*. Minsk: Belarus, 1982; 368. (in Russian)
- Kebot E., Meyer M. *Experimental immunology [E'ksperimental'naya immunologiya]*. Moscow: Medicine; 1968, 681. (in Russian)
- Zaks A.S., Bykova A.A., Yushkova T.A. Express micromethod for determining the number of T- and B-lymphocytes in human blood. *Laboratornoe delo*. 1986; 4: 242–3. (in Russian)
- Blinov N.I. Determination of serum immune proteins according to the turbidity reaction with zinc sulfate in Clinical laboratory diagnostics in veterinary medicine [Opredelenie immunnykh belkov syvorotki po reakcii pomutneniya s sul'fatom cinka. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika v veterinarii*. Moscow: Agropromizdat, 1985; 211–2. (in Russian)
- Fedosseeva V.N., Ordin G.V., Kovalchuk L.V. et al. *Guidelines for immunological and allergological methods in hygienic research [Rukovodstvo po immunologicheskim i allergologicheskim metodam v gigienicheskikh issledovaniyax]* Moscow: Promedek; 1993. 320. (in Russian)
- Smirnova O.V., Kuzmina T.A. Determination of bactericidal activity of blood serum by photonephelometry. *Zhurnal mikrobiologii, e'pidemiologii i immunobiologii*. 1966; 4: 8–11. (in Russian)
- Indirect hemagglutination reaction. Collection of articles/ ed. by T.V. Piradze. [*Reakciya nepryamoj gemagglutinacii. Sbornik statej*. Отв. ред. Т.В. Пирадзе]. Ленинград: Leningradskij Nil e'pidemiologii i mikrobiologii im. Pastera. Leningrad: 1981. (in Russian)
- Khabriev R.U. *Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances [Rukovodstvo po e'ksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskikh veshchestv]*. Moscow: Medicine, 2005. (in Russian)
- Lakin G.F. *Biometrics. [Biometriya]*. Moscow: Vysshaya shkola. 1990. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Масленников Александр Александрович – доктор биол. наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией экологической токсикологии. ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, 400048, г. Волгоград, Россия. E-mail: maslennikov@rihtop.ru

Ходыкина Нина Владимировна – кандидат биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, 400048, г. Волгоград, Россия. E-mail: hodykina@rihtop.ru

Гришина Марина Анатольевна – кандидат мед. наук, заведующий лабораторией иммунологии ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, 400048, г. Волгоград, Российская Федерация, Россия. E-mail: grishina@rihtop.ru

Великородная Юлия Ивановна – заведующий лабораторией патоморфологии ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, 400048, г. Волгоград, Россия. E-mail: velikorodnaya@rihtop.ru

Новикова Ольга Николаевна – кандидат мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России, 400048, г. Волгоград, Российская Федерация, Россия. E-mail: novikova@rihtop.ru

Дулов Сергей Анатольевич – кандидат мед. наук, заместитель директора по научной работе, ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 1888663, Ленинградская обл., г. пос. Кузьмолковский, Россия. E-mail: sergey_dulov@mail.ru

Земляной Александр Васильевич – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией общей токсикологии и гигиенического регламентирования ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 1888663, Ленинградская обл., г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: al-zem@yandex.ru

Ерунова Наталья Викторовна – кандидат биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей токсикологии и гигиенического регламентирования ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 1888663, Ленинградская обл., г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: nat-erunova@mail.ru

Кучерской Семен Александрович – научный сотрудник лаборатории общей токсикологии и гигиенического регламентирования ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл., г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: kucherskoi@gpech.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander A. Maslennikov – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Environmental Toxicology Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology" at Federal Medical and Biological Agency, Volgograd, 400048, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-5121-5616> E-mail: maslennikov@rihtop.ru

Nina V. Khodykina – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Drug Safety, Toxicology Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology" at Federal Medical and Biological Agency, Volgograd, 400048, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-3136-4195> E-mail: hodykina@rihtop.ru

Marina A. Grishina – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Immunology, Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology" at Federal Medical and Biological Agency, Volgograd, 400048, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-8606-7342> E-mail: grishina@rihtop.ru

Yulia I. Velikorodnaya – Head of the Laboratory of Pathomorphology, Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology" at Federal Medical and Biological Agency, Volgograd, 400048, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2976-6352> E-mail: velikorodnaya@rihtop.ru

Olga N. Novikova – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work, Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology" at Federal Medical and Biological Agency, Volgograd, 400048, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9753-1881> E-mail: novikova@rihtop.ru

Sergey A. Dulov – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology" of the Federal Medical and Biological Agency, Leningrad Region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0009-0008-5769-0133> E-mail: sergey_dulov@mail.ru

Alexander V. Zemljanoj – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of General Toxicology and Hygienic Regulation Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology" of the Federal Medical and Biological Agency, Leningrad Region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-8055-2291> E-mail: al-zem@yandex.ru

Natalya V. Erunova – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of General Toxicology and Hygienic Regulation Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology" of the Federal Medical and Biological Agency, Leningrad Region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0009-0007-1947-1995> E-mail: nat-erunova@mail.ru

Semen A. Kucherskoy – Researcher at the Laboratory of General Toxicology and Hygienic Regulation Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology" of the Federal Medical and Biological Agency, Leningrad Region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7698-9535> E-mail: kucherskoi@gpech.ru

