

ТОКСИЧЕСКИЙ ОТЕК ЛЕГКИХ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ ПРОДУКТОВ ПИРОЛИЗА ПОЛИТЕТРАФТОРЭТИЛЕНА

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6);

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4)

Актуальность. В чрезвычайных ситуациях, сопровождающихся пожарами, происходит термическое разложение различных полимерных материалов, что приводит к поступлению в окружающую среду веществ пульмонотоксического действия. Одним из таких материалов может быть политетрафторэтилен (тефлон), при пиролизе которого образуется высокотоксичное соединение – перфторизобутилен.

Цель – создание экспериментальной модели токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза политетрафторэтилена.

Методика. Политетрафторэтилен подвергали пиролизу при температуре 440–750 °С в течение 6 мин. На лабораторных животных (крысах) моделировали токсический отек легких методом статической ингаляции продуктов пиролиза политетрафторэтилена. Масса навески тефлона, сжигаемого в данных условиях, которая приводила к гибели 50 % животных в течение 1 сут, составляла (2,68 ± 0,60) г. Отек легких определяли по величине легочного коэффициента и гистологическим изменениям в тканях легких.

Результаты и их анализ. По результатам газохроматографического анализа с масс-спектрометрическим детектированием в продуктах пиролиза тефлона было обнаружено высокотоксичное соединение – перфторизобутилен, относительное содержание которого составляло 85,9 %. Воздействие в течение 15 мин продуктов пиролиза приводило к значимому ($p = 0,01$) увеличению легочного коэффициента у лабораторных животных через 3 ч после отравления. Диагноз токсический отек легких подтверждали гистологически по признакам альвеолярного отека. Гибель животных начинали регистрировать через 7 ч после ингаляции продуктов пиролиза.

Заключение. В результате проведенного исследования у лабораторных животных был смоделирован токсический отек легких ингаляцией продуктов пиролиза политетрафторэтилена. Данная модель может быть использована для поиска средств этиотропной и патогенетической терапии отравлений пульмоно-токсикантами.

Ключевые слова: горение, пиролиз, политетрафторэтилен, перфторизобутилен, токсический отек легких, легочный коэффициент.

Введение

В современном мире достаточно широко используются различные полимерные материалы. Одним из таких материалов является фторопласт. Фторопласт – общее название фторсодержащих пластмасс, получаемых при полимеризации тетрафторэтилена. В России наиболее распространенным фторопластом является политетрафторэтилен (тефлон), известный как фторопласт-4 (ГОСТ 10007–80). Сфера применения фторопласта достаточно разнообразна: машиностроение (поршневые кольца), легкая промышленность (покрытие одежды для спорта), медицина (протезы), химическая промышленность (лабораторная посуда), пищевая промышленность (анти-пригарные покрытия) и др. Сам по себе теф-

лон не представляет опасности для человека при температурах до 260 °С. Он весьма инертен, биологически неактивен и нерастворим в воде, не требует особых условий для хранения и транспортировки. Однако при нагревании тефлона более 400 °С из него могут образовываться высокотоксичные соединения [1].

Под горением понимается физико-химический процесс превращения исходных веществ в продукты сгорания в ходе экзотермических реакций, сопровождающийся интенсивным выделением тепла. Пиролиз – термическое разложение веществ под действием повышенной температуры окружающей среды при недостатке кислорода.

Ситуации, представляющие угрозу для рабочих предприятий и населения, сопровожда-

✉ Толкач Павел Геннадьевич – канд. мед. наук, препод. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6);

Башарин Вадим Александрович – д-р мед. наук проф., нач. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6);

Чепур Сергей Викторович – д-р мед. наук проф., нач. Гос. науч.-исслед. испытат. ин-та воен. медицины (Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4).

ющиеся термическим разложением тефлона, весьма разнообразны. В первую очередь, это нарушение техники безопасности и аварийные ситуации с возгоранием на объектах фторполимерной индустрии [5]. Весьма актуально термическое разложение продукции из тефлона в чрезвычайных ситуациях, сопровождающихся пожарами [7]. Также опасность воздействия продуктов разложения тефлона возникает на объектах по переработке и утилизации данной продукции и др.

Основным токсичным соединением, образующимся при термическом разложении тефлона при температурах более 400 °С, является перфторизобутилен. Перфторизобутилен – высокотоксичный газ $[(F_3C)_2C = CF_2]$, относящийся к первому классу опасности с молекулярной массой 200,03 [1]. Ингаляция перфторизобутилена приводит к развитию у человека и лабораторных животных токсического отека легких и летального исхода. На сегодняшний день эффективных методов в предупреждении и лечении токсического отека легких не разработано [3, 5]. Для поиска средств терапии данного патологического состояния необходимы адекватные экспериментальные модели на лабораторных животных [4], в частности, при отравлении продуктами пиролиза политетрафторэтилена.

Цель – создание экспериментальной модели токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза политетрафторэтилена.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполняли на крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г, в опытной и контрольной группе было по 10 животных. При проведении экспериментов выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним.

Статическую ингаляционную аппликацию токсикантов осуществляли в герметичной камере объемом 0,1 м³, оснащенной вентилятором для равномерного перемешивания газовой смеси. В качестве исходного материала для термической деструкции использовали политетрафторэтилен марки «Фторопласт-4» (тефлон). Термическое разложение тефлона проводили в камере для пиролиза при температуре 440–750 °С в течение 6 мин. Температуру в камере определяли при помощи инфракрасного пирометра ADA TemPro 900 (Китай). Образовавшиеся продук-

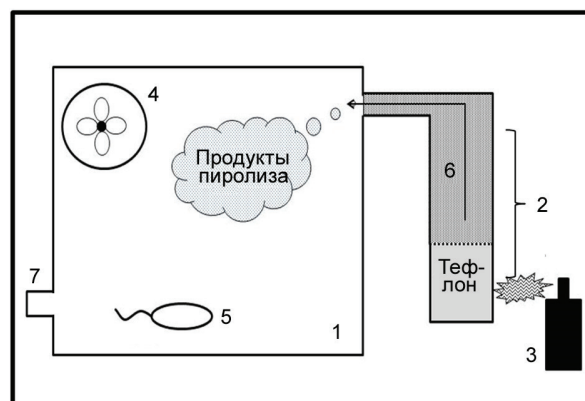


Рис. 1. Общая схема установки для проведения ингаляции продуктов пиролиза тефлона на лабораторных животных.

1 – ингаляционная камера ($V = 0,1 \text{ м}^3$); 2 – камера для пиролиза; 3 – газовая горелка; 4 – вентилятор; 5 – лабораторные животные; 6 – направление перемещения продуктов пиролиза; 7 – патрубок для пробоотбора.

ты пиролиза тефлона посредством естественной конвекции поступали в ингаляционную камеру, в которую помещали лабораторных животных. Содержание оксида углерода (CO), кислорода (O_2) в ингаляционной камере определяли при помощи газоанализаторов ДАХ-М-CO-1500, ДАХ-М- O_2 -25 (Россия). Время воздействия на животных газовой смеси с момента начала пиролиза тефлона составляло 15 мин. Общая схема экспериментальной установки приведена на рис. 1.

Анализ газовой смеси проводили методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent 7890B с масс-селективным детектором Agilent 240ms, США).

В качестве токсиметрического показателя использовали массу вещества (тефлона), продукты термодеструкции которого приводили к 50 % гибели животных. Масса навески тефлона для крыс по критерию суточной выживаемости составляла $(2,68 \pm 0,60) \text{ г}$.

После окончания интоксикации крыс извлекали из ингаляционной камеры, и они дышали атмосферным воздухом. Животные контрольной группы находились в ингаляционной камере в течение 15 мин и дышали атмосферным воздухом. Наблюдение за животными осуществляли в течение 7 сут. Содержание карбоксигемоглобина в крови у лабораторных животных оценивали спектрофотометрическим методом (спектрофотометр Lange DR2800, США) непосредственно после окончания интоксикации. Легочный

коэффициент определяли у выведенных из эксперимента животных через 1, 3, 5, 8, 12, 16, 24, 48 ч после ингаляции токсикантов. Гистологическое исследование проводили у выведенных из эксперимента животных через 24 ч после интоксикации продуктами пиролиза. Препараты готовили по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование микропрепаратов проводили при помощи светооптического микроскопа МИКМЕД-6 («Аналит-Нева», Россия).

Статистический анализ результатов экспериментальных исследований проводили при помощи программы Statistica 10.0. Полученные данные, распределение которых отличалось от нормального, анализировали при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. В тексте представлены медиана, верхний и нижний квартиль – $Me[q_1; q_4]$. Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при $p < 0,05$.

Результаты и их анализ

Термическое разложение тефлона начиналось в камере для пиролиза при увеличении температуры более 440°C и сопровождалось поступлением белого дыма, который «стеллся» по дну ингаляционной камеры. Во время воздействия продуктов пиролиза на лабораторных животных признаков раздражающего действия не отмечено, выявляли незначительное снижение двигательной активности. Содержание оксида углерода в ингаляционной камере не превышало 180 [170; 200] ppm. При одновременном нахождении в ингаляционной камере 5 крыс концентрация кислорода в течение 15 мин воздействия снижалась не более чем на 0,4%. По результатам газохроматографического анализа с масс-спектрометрическим детектированием

в пробе газовой смеси были обнаружены токсичные соединения из группы фторлефинов. Сопоставление характерных ионов масс-спектроанализируемого образца с базой данных NISTMS Search 2.2 показало совпадение с масс-спектром перфторизобутилена, относительное содержание которого в образце составляло 85,9%.

После окончания воздействия продуктов термодеструкции у животных не отмечали признаков раздражающего действия, нарушения дыхания, потребление воды и пищи не отличалось от интактных животных. Содержание карбоксигемоглобина в крови крыс после извлечения из камеры составляло 28 [26; 31] %. Гибель животных начиналась через 7 ч после воздействия. За 20–40 мин до развития летального исхода у животных отмечали резкое снижение двигательной активности, обильное выделение жидкости из носа и рта.

Для количественной оценки отека легких определяли содержание внесосудистой жидкости в легких путем измерения легочного коэффициента [2] у животных, выведенных из эксперимента. Оказалось, что легочный коэффициент значимо нарастает уже через 3 ч после ингаляции ($p = 0,01$). Через 8 ч после воздействия отмечалось резкое увеличение легочного коэффициента, наибольшее значение было выявлено через 24 ч после интоксикации (рис. 2).

После выведения животных из эксперимента (через 24 ч) определяли морфологические изменения паренхимы легких. Легкие были резко увеличены (в $1\frac{1}{2}$ –2 раза), неравномерно уплотнены, полнокровны с обширными участками кровоизлияний, плевро гладкая, блестящая (рис. 3). На разрезе из легких выделялась пенная розовая жидкость, сосуды – полнокровны.

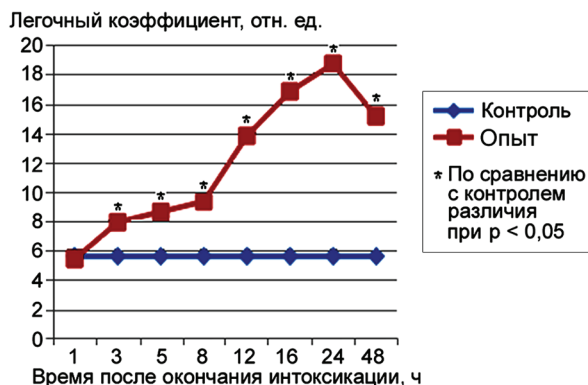


Рис. 2. Динамика легочного коэффициента у лабораторных животных в различные сроки после интоксикации продуктами пиролиза тефлона.



Рис. 3. Морфологические изменения паренхимы легких. Слева – контроль, справа – через 24 ч после воздействия продуктов пиролиза тефлона.

На гистологических препаратах легких крыс, подвергшихся воздействию продуктов пиролиза (рис. 4), отмечали истончение стенок межалвеолярных перегородок вследствие сдавливания их отечной жидкостью в альвеолах, набухание и полнокровие легочных сосудов, массивный выход компонентов плазмы крови в альвеолы, большое количество десквамированного эпителия в альвеолах, расширение альвеол вследствие растяжения их транссудатом. Данная картина характерна для выраженного альвеолярного отека.

Обсуждение полученных результатов. В проведенном исследовании было показано, что у животных, подвергшихся ингаляции продуктов пиролиза политетрафторэтилена (тефлона), развивается токсический отек легких. При нагревании тефлона более 440 °С происходило его термическое разложение и образование газообразных продуктов пиролиза, одним из которых является высокотоксичное соединение – перфторизобутилен. Предельно допустимая концентрация перфторизобутилена в воздухе рабочей зоны составляет 0,0011 ppm (0,1 мг/м³), среднелетальная концентрация для крыс при экспозиции 1 мин – 122 [95 % ДИ (113–139)] ppm [6] (для сравнения LCt₅₀ фтороводорода для крыс при экспозиции 1 мин – 1300–1500 ppm). В данном исследовании при проведении анализа газовой смеси продуктов пиролиза тефлона было показано, что она на 85,9 % состоит из перфторизобутилена.

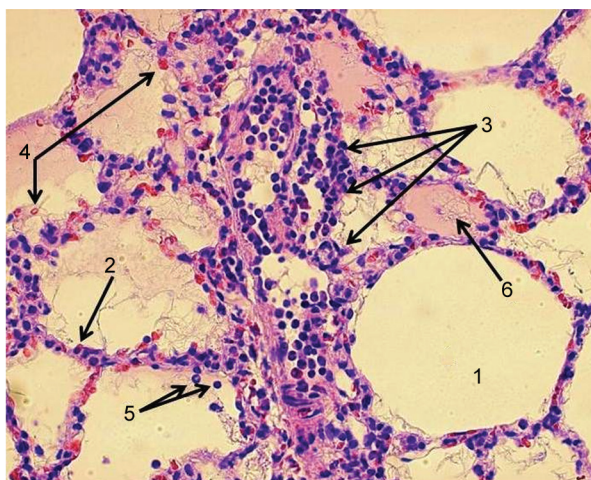


Рис. 4. Легкие крысы через 24 ч после воздействия продуктов пиролиза.

- 1 – эмфизематозно расширенная альвеола;
 - 2 – истончение стенок межалвеолярных перегородок;
 - 3 – массивная лейкоцитарная инфильтрация;
 - 4 – эритроциты в полости альвеолы; 5 – лейкоциты в полости альвеолы; 6 – транссудат в просвете альвеолы.
- Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Механизм действия перфторизобутилена обусловлен его ацилирующим действием на макромолекулы [5]. Галогены (фтор) в структуре молекулы перфторизобутилена делают его высокоэлектрофильным соединением (индекс электрофильности фтора = 3,86, хлора = 3,67), что способствует его взаимодействию с SH⁻, NH₂⁻ и OH⁻-нуклеофильными группами и повреждению макромолекул [5]. Перфторизобутилен легко проникает через аэрогематический барьер, при этом, согласно данным литературы, он не оказывает непосредственного повреждающего действия ни на альвеолоциты, ни на эндотелиоциты. Вероятно, он способствует высвобождению цитокинов из этих клеток, активации провоспалительного каскада, процессов перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению целостности аэрогематического барьера и развитию острого поражения легких, проявляющегося в виде токсического отека легких [7].

При определении содержания внесосудистой жидкости легких было установлено, что через 1 ч после воздействия легочный коэффициент у экспериментальных животных не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$), морфологические признаки поражения легких отмечены не были, полученные данные свидетельствуют о наличии латентного периода, в течение которого происходят ультраструктурные изменения в компонентах аэрогематического барьера [5]. Через 3 ч после воздействия токсиканта происходило значимое нарастание легочного коэффициента ($p = 0,01$), наибольшие значения его были через 24 ч. Увеличение легочного коэффициента сопровождалось появлением гистологических признаков поражения легких, характерных для выраженного альвеолярного отека. Данные патологические изменения приводили к гибели части животных уже через 7 ч после воздействия. Тем не менее, у выживших животных через 24 ч происходило снижение легочного коэффициента, в дальнейшем (при наблюдении в течение 7 сут) летальных исходов у этих животных не было.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что интоксикация лабораторных животных продуктами пиролиза политетрафторэтилена приводит к развитию токсического отека легких. Полученные результаты экспериментального исследования могут быть использованы для изучения механизмов развития данного

патологического состояния и поиска средств этиотропной и патогенетической терапии отравления пульмонотоксикантами.

Литература

1. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов / под ред. В.А. Филова [и др.]. Л.: Химия, 1990. 732 с.
2. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. Отек легких: классификация, механизмы развития, диагностика // Общая реаниматология. 2009. Т. 1. С. 83–88.
3. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения // Обзоры по клин. фармакол. лекарств. терапии. 2009. Т. 6, № 2. С. 3–54.

4. Чепур С.В., Быков В.Н., Юдин М.А. [и др.]. Особенности экспериментального моделирования соматических и неврологических заболеваний для оценки эффективности лекарственных препаратов // Биомед. 2012. № 1. С. 16–28.

5. Meng G., Zhao J., Wang H.M. [et al.]. Cell injuries of the blood-air barrier in acute lung injury caused by perfluoroisobutylene exposure // J. Occup. Health. 2010. Vol. 52, N 1. P. 48–57.

6. Smith L.W., Gardner J., Kennedy C.D. Short-term inhalation toxicity of perfluoroisobutylene // Drug Chem. Toxicol. 1982. Vol. 5, N 3. P. 295–303.

7. Zhang T., Zhang X., Shao Z. [et al.]. The prophylactic and therapeutic effects of cholinolytics on perfluoroisobutylene inhalation induced acute lung injury // J. Occup. Health. 2005. Vol. 47, N 4. P. 277–285.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поступила 18.05.2018 г.

Для цитирования. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В. Токсический отек легких у лабораторных животных при ингаляции продуктов пиролиза политетрафторэтилена // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 2. С. 80–85. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-3-80-85

Toxic pulmonary edema due to inhalation of pyrolyzed polytetrafluoroethylene products in lab animals

Tolkach P.G.¹, Basharin V.A.¹, Chepur S.V.²

¹ Kirov Military Medical Academy (6 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia);

² State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine
(4 Lesoparkovaja Str., St. Petersburg, 195043, Russia)

✉ Pavel Gennad'evich Tolkach – PhD Med. Sci., Department of military toxicology and medical protection, Kirov Military Medical Academy (6 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: pusher6@yandex.ru;
Vadim Alexandrovich Basharin – Dr. Med. Sci. Prof., Head of Department of military toxicology and medical protection, Kirov Military Medical Academy (6 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia);
Sergey Viktorovich Chepur – Dr. Med. Sci. Prof., Head of State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine (4 Lesoparkovaja Str., St. Petersburg, 195043, Russia)

Abstract

Relevance. Thermal decomposition of various polymeric materials occur in emergency situations associated with fires, with pulmonototoxicants releasing in the environment. During pyrolysis of polytetrafluoroethylene (Teflon), a highly toxic perfluoroisobutylene is produced.

Intention. To create an experimental animal model of toxic pulmonary edema due to products of thermal decomposition of polytetrafluoroethylene.

Methodology. Polytetrafluoroethylene underwent pyrolysis at 440–750 °C during 6 minutes. Toxic pulmonary edema was modeled on rats via inhalation of pyrolysis products of polytetrafluoroethylene. An amount of polytetrafluoroethylene burned under these conditions with resulting death of 50 % of rats during 1 day was (2.68 ± 0.60) g. The toxic pulmonary edema diagnosis was confirmed histologically and by lung/body ratio.

Results. In the pyrolysis products of polytetrafluoroethylene, highly toxic perfluoroisobutylene was found via gas chromatography with mass spectrometric detection, with relative content of 85.9 %. Such an exposure during 15 min increased (p = 0.01) lung/body ratio in laboratory animals in 3 hours. The toxic pulmonary edema diagnosis was confirmed histologically (signs of alveolar edema). Animals started to die 7 hours after the pyrolysis products inhalation.

Conclusion. In the study on rats, toxic pulmonary edema was modeled via inhalation of pyrolysis products of polytetrafluoroethylene. This model can be used for searching etiologic and pathogenetic therapy for poisoning with pulmonototoxicants.

Keywords: combustion, pyrolysis, polytetrafluoroethylene, perfluoroisobutylene, toxic pulmonary edema, lung/body ratio.

References

1. Vrednye khimicheskie veshchestva. Uglevodorody. Galogenproizvodnye uglevodorodov [Harmful chemicals. Hydrocarbons. Halogen derivatives of hydrocarbons]. Eds.: V.A. Filov [et al.]. Leningrad. 1990. 732 p. (In Russ.)
2. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. Otek legkikh: klassifikatsiya, mekhanizmy razvitiya, diagnostika [Pulmonary edema: classification, mechanisms of development, diagnosis] *Obshchaya reanimatologiya* [General Reanimatology]. 2009. Vol. 1. Pp. 83–88. (In Russ.)
3. Torkunov P.A., Shabanov P.D. Toksicheskii otek legkikh: patogenez, modelirovanie, metodologiya izucheniya [Pulmonary edema: pathogenesis, modeling, methodology for studying]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]. 2009. Vol. 6, N 2. Pp. 3–54. (In Russ.)
4. Chepur S.V., Bykov V.N., Yudiin M.A. [et al.]. Osobennosti eksperimental'nogo modelirovaniya somaticheskikh i nevrologicheskikh zabolevanii dlya otsenki effektivnosti lekarstvennykh preparatov [The features of experimental modeling of somatic and neurological diseases for evaluation of the effectiveness of drugs]. *Biomeditsina* [Biomedicine]. 2012. Vol. 1, N1. Pp. 16–28. (In Russ.)
5. Meng G., Zhao J., Wang H-M [et al.]. Cell injures of the blood-air barrier in acute lung injury caused by perfluoroisobutylene exposure. *J. Occup. Health*. 2010. Vol. 52. Pp. 48–57.
6. Smith L.W., Gardner J., Kennedy C.D. Short-term inhalation toxicity of perfluoroisobutylene. *Drug Chem. Toxicol*. 1982. Vol. 5, N 3. Pp. 295–303.
7. Zhang, T., Zhang X., Shao Z. [et al.]. The prophylactic and therapeutic effects of cholinolytics on perfluoroisobutylene inhalation induced acute lung injury. *J. Occup. Health*. 2005. Vol. 47. Pp. 277–285.
8. Zhang, Y. L., Fan L., Xi R. [et al.]. Lethal concentration of perfluoroisobutylene induced acute lung injury in mice mediated via cytokins storm, oxidative stress and apoptosis. *Inhal. Toxicol*. 2017. Vol. 29, N 6. Pp. 255–265.

Received 18.05.2018

For citing: Tolkach P.G., Basharin V.A., Chepur S.V. Toksicheskii otek legkikh u laboratornykh zhivotnykh pri ingyatsii produktov piroliza politetrafluoretilena. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 3. Pp. 80–85. **(In Russ.)**

Tolkach P.G., Basharin V.A., Chepur S.V. Toxic pulmonary edema due to inhalation of pyrolyzed polytetrafluoroethylene products in lab animals. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 3. Pp. 80–85. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-3-80-85