

Горохова Л.Г.^{1,2}, Михайлова Н.Н.¹, Казницкая А.С.¹, Жукова А.Г.¹

Оценка токсического действия 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорида

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Экспериментальные исследования химических соединений являются обязательным этапом при разработке санитарно-гигиенических нормативов. Среди множества веществ, используемых в промышленности, особое место занимает 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид (ДАХГ) — промежуточный продукт синтеза многих лекарственных препаратов. Имеются данные о количественных показателях токсичности ДАХГ, однако информация о специфике его токсического действия на организм экспериментальных животных отсутствует.

Цель исследования — изучить токсическое действие 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорида на организм экспериментальных животных.

Материалы и методы. Токсическое действие ДАХГ изучали на белых аутбредных крысах и мышах в остром и подостром эксперименте при внутри-желудочном введении. Специфика токсического действия ДАХГ изучена в подостром эксперименте на крысах (введение 0,1 ЛД₅₀ пять раз в неделю). Состояние животных оценивали по функциональным параметрам, биохимическим показателям крови, гистологическим исследованиям внутренних органов. Обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. Среднесмертельные дозы ДАХГ при внутрижелудочном введении составили 16 мг/кг для крыс и 230 мг/кг для мышей. В подостром эксперименте выявлено снижение двигательной активности в лабиринте. В сыворотке крови животных, переживших отравление, отмечено понижение активности АСТ и холинэстеразы, повышение уровня мочевины в 1,5 раза. В периферической крови отмечена лейкопения при относительном лимфоцитозе. Наблюдались морфологические изменения: в головном мозге — полнокровие сосудов и отёк нейронов; в печени — умеренно выраженная жировая дистрофия; в почках — зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев; в тонком кишечнике — явления раздражения эпителия.

Ограничения исследования. Опыты *in vivo*, проведённые в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, ограничивают их количество согласно этическим требованиям.

Заключение. По величинам ЛД₅₀ 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид относится к веществам II класса опасности. Активность АСТ и холинэстеразы, концентрация мочевины и параметры белой крови являются маркерами риска развития патологических нарушений в организме при контакте с ДАХГ. Результаты морфологических исследований свидетельствуют о возможности поражения головного мозга, печени, почек и ЖКТ при длительном контакте даже с малыми дозами вещества. Полученные сведения о специфике токсического действия ДАХГ рекомендуются к использованию при разработке мероприятий по созданию безопасных условий труда.

Ключевые слова: токсикологическое исследование; 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид; лабораторные животные; острый эксперимент; подострый эксперимент; морфофункциональные показатели; биохимические показатели

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4 (§ 2) от 18.11.2021 г.). Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, Strasbourg, 18.03.1986).

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Казницкая А.С., Жукова А.Г. Оценка токсического действия 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорида. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(7): 919–924. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-7-919-924> <https://elibrary.ru/jhlzly>

Для корреспонденции: Горохова Лариса Геннадьевна, e-mail: ponomarikova@mail.ru

Участие авторов: Горохова Л.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; Михайлова Н.Н. — написание текста, редактирование; Казницкая А.С. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Жукова А.Г. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 21.04.2025 / Поступила после доработки: 20.05.2025 / Принята к печати: 26.06.2025 / Опубликовано: 20.08.2025

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Nadezhda N. Mikhailova¹, Anastasia S. Kazitskaya¹, Anna G. Zhukova¹

Evaluation of the toxic effect of 2-diethylaminoethyl chloride hydrochloride

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Experimental toxicological studies of industrial chemical compounds are a mandatory step in the elaboration of sanitary and hygienic standards. Among the wide variety of substances used by the industry, a special place is occupied by 2-diethylaminoethyl chloride hydrochloride (DACH), an intermediate product in the synthesis of many drugs. Despite the fact that there is data on the quantitative indices of the DACH toxicity, information on the specific features of its toxic effect on the body is absent.

The purpose of the investigation was to study the toxic effect of 2-diethylaminoethyl chloride hydrochloride on the body in experimental animals.

Material and methods. The toxic effect of DACH was studied on white outbred rats and mice under acute and subacute intragastric exposure regimens. The specificity of the toxic DACH effect was studied in a subacute experiment on rats (oral administration of 0.1 LD₅₀ 5 times a week). The condition of the animals was assessed by functional parameters, biochemical blood indices, and histological studies of internal organs. The obtained results were processed using the Statistica 10.0.

Results. The average lethal doses of DAHG when administered intragastrically, it was 16 mg/kg for rats and 230 mg/kg for mice. In the subacute experiment, a decrease in motor activity in the labyrinth was revealed. In the blood serum in animals that survived the poisoning, a decrease in the activity of AST and cholinesterase, a one and a half-fold increase in the level of urea was noted. Leukopenia with relative lymphocytosis was noted in the peripheral blood. Morphological changes were observed as follows: in the brain — vascular congestion and neuronal edema; in the liver — moderate fatty degeneration; in the kidneys — granular degeneration of the epithelium of the convoluted tubules; in the small intestine — phenomena of epithelial irritation.

Limitations. In vivo experiments conducted in accordance with the Guidelines for the protection of experimental animals limit their number in accordance with the ethical requirements for in vivo experiments.

Conclusion. 2-Diethylaminoethyl chloride hydrochloride according to LD₅₀ values belongs to the substances of hazard class II. The activity of AST and cholinesterase, the concentration of blood urea and the analysis of white blood parameters are markers of the risk of developing pathological disorders in the body upon contact with DACH. The results of morphological studies indicate the possibility of damage to the brain, liver, kidneys and gastrointestinal tract upon prolonged contact even with small doses of 2-diethylaminoethyl chloride hydrochloride. The obtained information on the specifics of the toxic effect of DACH is recommended for use in the elaboration of the measures to create safe working conditions.

Keywords: toxicological study; 2-diethylaminoethyl chloride hydrochloride; laboratory animals; acute and subacute experiment; morpho-functional and biochemical indices

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (Protocol of the Meeting No. 4 §2 dated November 18, 2021). The keeping, feeding and removing animals from the experiment were carried out in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS N 123, Strasbourg, March 18, 1986).

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Zhukova A.G. Evaluation of the toxic effect of 2-diethylaminoethyl chloride hydrochloride. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2025; 104(7): 919–924. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-7-919-924> <https://elibrary.ru/jhlzxy> (In Russ.)

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, e-mail: ponomarikova@mail.ru

Contribution: Gorokhova L.G. — concept and design of the study, collection of material and data processing, statistical processing, writing the text; Mikhailova N.N. — writing the text, editing; Kazitskaya A.S. — collection of material and data processing, statistical processing; Zhukova A.G. — collection of material and data processing, statistical processing, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: April 21, 2025 / Revised: May 20, 2025 / Accepted: June 26, 2025 / Published: August 20, 2025

Введение

Риск для здоровья работников при контакте с синтетическими химическими соединениями относится к значимым медико-социальным проблемам, что определяет необходимость тщательного и полного изучения токсических свойств данных веществ.

При разработке гигиенических нормативов и допусков обязательным этапом являются экспериментальные токсикологические исследования промышленных химических соединений: изучение влияния промежуточных веществ синтеза на состояние крови — одного из наиболее чувствительных показателей реакции организма на действие химических факторов [1, 2]. К обязательным исследованиям относятся также определение морфологических характеристик органов и оценка функциональной целостности всего организма.

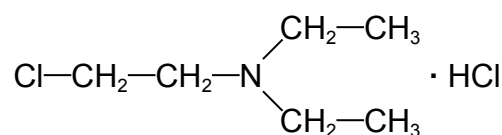
Результаты эксперимента являются не только основой для санитарно-гигиенического нормирования условий труда, связанного с химическим синтезом, но и могут использоваться в качестве рекомендаций при прогнозировании развития патологических процессов, протекающих на фоне интоксикации, и разработке оптимальных методов их лечения и диагностики.

Среди большого многообразия веществ, синтезируемых и используемых современной фармакологической промышленностью, особое место занимает 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид (ДАХГ) — химическое вещество, содержащее аминную функциональную группу. ДАХГ используется в качестве промежуточного продукта при синтезе лекарственных препаратов (амиодарона, бутетамата цитрата, флуразепама, нафтидрофурила) как реагент в органическом синтезе, поскольку даёт универсальную платформу для введения диэтиламино- и хлорогрупп в различные молекулы. Также этот реактив применяется в химических лабораториях при научных исследованиях.

Данные о количественных показателях токсичности ДАХГ представлены в открытой печати, в том числе в международной базе данных PubChem, однако информация о специфике его токсического действия на организм отсутствует [3]. Это определило цель исследования — изучить токсическое действие 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорида на организм экспериментальных животных.

Материалы и методы

2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид представляет собой белый со светло-коричневым оттенком аморфный порошок, легко растворимый в воде, спиртах, хлороформе. Структурная формула:



В исследованиях использовали серийный технический образец ДАХГ с содержанием вещества 99%. Образец был предоставлен экспериментальным цехом по отработке технологии получения синтетических препаратов ОАО «Органика» (Новокузнецк).

Токсическое действие ДАХГ изучали на белых аутбредных крысах с массой тела 180–250 г и белых мышах с массой тела 18–25 г. Животных содержали и выводили из эксперимента в соответствии с требованиями приказа Минздрава России «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996). Процедуры изучения токсических характеристик вещества соответствовали методическим указаниям МУ 2163–80*.

В эксперименте воспроизводили острое и подострое внутрижелудочное воздействие. Мониторинг основных показателей биохимического профиля сыворотки и состояния периферической крови под воздействием ДАХГ проведён в подостром опыте (введение 0,1 ЛД₅₀ вещества в виде 0,1%-го водного раствора в течение четырёх недель).

При анализе влияния ДАХГ на физиологический и биохимический статус подопытных животных использовали результаты обследования интегральных параметров, результаты клинических и биохимических анализов крови [4, 5].

* Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 4 апреля 1980 г. № 2163–80).

Показатели состояния крыс при четырёхнедельном подостром эксперименте

Indices of the rat state in a 4-week subacute experiment

Исследуемый показатель Index under study		Группа Group	Срок обследования / Examination period	
			14-е сутки 14 th day	28-е сутки 28 th day
Интегральные параметры состояния организма крыс Integral parameters of the rat body state	Масса тела, г Body weight, g	O	221.1 ± 5.6	220.9 ± 5.5*
		K	228.1 ± 3.3	235.3 ± 4.1
	Суммационно-пороговый показатель, В Summation-threshold index, V	O	7.8 ± 0.41	7.5 ± 0.39
		K	7.0 ± 0.31	7.4 ± 0.56
	Ректальная температура, °C Rectal temperature, °C	O	38.0 ± 0.08	38.1 ± 0.08
		K	38.1 ± 0.08	38.3 ± 0.13
	Общая горизонтальная двигательная активность General horizontal motor activity	O	16.8 ± 1.03**	17.3 ± 1.66**
Биохимические показатели сыворотки крови Biochemical indices of blood serum		K	27.6 ± 3.44	25.0 ± 2.24
	Вертикальная двигательная активность Vertical motor activity	O	1.9 ± 0.52	3.3 ± 0.50**
		K	2.6 ± 0.62	7.7 ± 0.89
	Интегральный показатель активности Integral activity index	O	11.4 ± 1.03**	11.7 ± 0.79**
		K	15.9 ± 1.27	14.3 ± 0.45
	Активность АСТ, ммоль/(ч · л) Aspartate aminotransferase activity, mmol/(h × L)	O	1.18 ± 0.062	1.09 ± 0.025*
		K	1.27 ± 0.067	1.30 ± 0.073
	Активность АЛТ, ммоль/(ч · л) Alanine aminotransferase activity, mmol/(h × L)	O	0.49 ± 0.033	0.52 ± 0.031
		K	0.51 ± 0.041	0.52 ± 0.035
	Активность холинэстеразы, ммоль/(ч · л) Cholinesterase activity, mmol/(h × L)	O	138.5 ± 14.4	135.6 ± 14.6
		K	153.4 ± 12.1	141.8 ± 16.3
	Белок, г/л Protein, g/L	O	78.2 ± 1.08	82.3 ± 1.93
		K	80.5 ± 0.52	82.0 ± 0.84
	Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	O	2.02 ± 0.12	1.69 ± 0.08
Исследование периферической крови Peripheral blood study		K	1.81 ± 0.05	1.79 ± 0.06
	Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	O	6.2 ± 0.12	5.4 ± 0.50
		K	6.6 ± 0.18	5.3 ± 0.44
	Мочевина, ммоль/л Blood urea, mmol/L	O	4.3 ± 0.39	6.1 ± 0.32*
		K	4.0 ± 0.24	4.2 ± 0.23
	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	O	140.2 ± 2.46	130.1 ± 2.94
		K	141.5 ± 3.54	132.1 ± 1.95
	Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	O	6.90 ± 0.12	7.37 ± 0.18
		K	6.85 ± 0.15	7.30 ± 0.15
	Ретикулоциты, ‰ Reticulocytes, ‰	O	35.6 ± 1.28	34.3 ± 3.72
		K	32.8 ± 1.18	32.1 ± 2.60
	Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	O	9.2 ± 2.16	8.4 ± 0.70
		K	9.5 ± 1.18	9.6 ± 0.64
	Лейкоцитарная формула: / Leukocyte formula:			
	палочкоядерные нейтрофилы, % stab neutrophils, %	O	0.6 ± 0.21**	0.5 ± 0.12*
		K	1.4 ± 0.12	1.0 ± 0.18
	сегментоядерные нейтрофилы, % segmented neutrophils, %	O	30.7 ± 3.62	26.6 ± 2.60*
		K	35.8 ± 2.71	37.0 ± 3.20
	эозинофилы, % eosinophiles, %	O	4.5 ± 0.48	5.2 ± 0.74
		K	4.2 ± 0.62	4.5 ± 0.87
	моноциты, % monocytes, %	O	4.1 ± 0.50	4.8 ± 0.62
		K	5.5 ± 0.62	5.5 ± 0.42
	лимфоциты, % lymphocytes, %	O	64.7 ± 2.27*	62.7 ± 2.11*
		K	56.1 ± 2.84	52.0 ± 3.22

Примечание. * – при $p < 0.05$; ** – при $p < 0.01$ (достоверные отличия от контроля); O – опыт; K – контроль.

Note: * – at $p < 0.05$, ** – at $p < 0.01$ (reliable differences from the control); O – experience; K – control.

Забор крови у крыс выполняли из хвостовой вены. Состояние системы крови оценивали согласно общепринятым клиническим параметрам периферической крови: количеству эритроцитов и лейкоцитов, уровню гемоглобина. Для определения содержания гемоглобина использовали стандартный цианметгемоглобиновый фотометрический метод [6]. Подсчёт количества эритроцитов и лейкоцитов проводили пробирочным методом в камере Горяева. Число эритроцитов и лейкоцитов рассчитывали по стандартным формулам [7].

Стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» в сыворотке крови определяли активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), холинэстеразы, концентрацию общего белка, холестерина, глюкозы, мочевины.

Гистологическому исследованию подвергались следующие органы экспериментальных животных: печень, селезёнка, сердце, почки, желудок, поджелудочная железа. После фиксации и гистологической проводки на аппарате АГП-1 (Россия) из залитых парафином образцов на ротационном микротоме МЗП-01 (Россия) готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Освобождённые от парафина срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону для выявления эластических и коллагеновых волокон. Препараты изучали методом световой микроскопии на Nicon Eclipse E 200, передача цифрового изображения велась на монитор и обрабатывалась в программе BioVision 4.0.

Степень и характер воздействия ДАХГ на общее состояние животных оценивали по ряду интегральных признаков: внешний вид, динамика массы тела, ректальная температура, двигательная активность в лабиринте. Для определения способности центральной нервной системы (ЦНС) к суммации подпороговых импульсов оценивали величину суммационно-порогового показателя (СПП) с помощью импульсного электронного стимулятора «ИСЭ-01» по классической методике, модифицированной С.В. Сперанским.

Статистический анализ результатов эксперимента осуществляли с помощью программы Statistica Base for Windows v.10 Russian. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4 (§2) от 18.11.2021 г.). Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

Результаты

Результаты исследования острой токсичности ДАХГ при пероральном поступлении показали следующие клинические признаки интоксикации: животные имели сниженную двигательную активность и подвижность, у них отмечены стереотипные движения по кругу, урежение частоты дыхания, тремор головы и конечностей, экзофтальм, скуровичные выделения из носа и глаз, цианоз кожных покровов и слизистых оболочек. При интоксикации одним из достоверно значимых показателей было понижение температуры тела ($38 \pm 0,11$ до $36,9 \pm 0,19$ °C через два часа после поступления в организм ДАХГ). При этом введение больших доз вещества сопровождалось приступами клонико-тонических судорог и у крыс, и у мышей. Гибель животных отмечалась в основном в течение первых трёх суток после введения ДАХГ в желудок. Среднесмертельные дозы вещества (LD_{50}) (метод J. Litchfield & F. Wilcoxon [8, 9]) составили для самок крыс $16 (11,2 \div 22,7)$ мг/кг, самок мышей $230 (184,8 \div 281,2)$ мг/кг и самцов мышей $196 (157,3 \div 243,8)$ мг/кг. Животные, пережившие острую интоксикацию, отставали по приросту массы тела в сравнении с контрольными: на 8% крысы и на 23%

мышы. В эксперименте не обнаружено значимых отличий в специфике половой чувствительности к веществу: коэффициент половой чувствительности (КПЧ) равен ≈ 1 , но отмечена значительная видовая специфичность, коэффициент видовых различий (КВР) составил ≈ 14 . По величине LD_{50} ДАХГ был отнесён к веществам II класса опасности.

Специфику токсического воздействия ДАХГ на организм изучали в подостром четырёхнедельном эксперименте на крысах [10, 11]. В процессе интоксикации у животных не изменялись температура тела и способность ЦНС суммировать подпороговые импульсы (суммационно-пороговый показатель), но в разные сроки эксперимента отмечено снижение интегрального уровня активности, горизонтальной и вертикальной двигательной активности в лабиринте (см. таблицу).

Оценка биохимических изменений сыворотки крови выявила достоверно значимое понижение активности АСТ, не достоверное — холинэстеразы. Не отмечено в течение всей затравки изменений концентрации глюкозы и общего белка в сыворотке крови. К окончанию затравки у животных, переживших отравление, наблюдалось повышение в 1,5 раза уровня мочевины. В периферической крови отмечена лейкопения за счёт снижения числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в 2–2,3 раза, моноцитов в 1,1–1,3 раза при относительном лимфоцитозе (в 1,2 раза). На морфологическом уровне токсическое воздействие ДАХГ проявилось в виде сосудистых нарушений — гиперемии и множественных мелких периваскулярных кровоизлияний во внутренних органах. Выявлены изменения в ткани головного мозга, на которые следует обратить особое внимание, — полнокровие сосудов и отёк нейронов.

В печени наблюдали признаки умеренно выраженного жирового гепатоза. Содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов было значительно уменьшено по сравнению с контролем. В почках отмечена зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев с рыхлыми белковыми массами в их просвете. О раздражении эпителия тонкого кишечника свидетельствовали увеличенное количество бокаловидных клеток, слизь и десквамированные эпителиальные клетки в просвете кишечника.

Эксперимент показал, что 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид как ксенобиотик имеет низкую способность к накоплению в организме, коэффициент кумуляции (C_{cum}), выявленный по методике Lim R.K. и соавт., оказался больше 6.

Обсуждение

Доступная информация о специфике токсического действия на организм 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид отсутствует [3], однако по величинам LD_{50} он относится к высокоопасным веществам (II класс опасности).

Изучение специфики токсического действия ДАХГ на организм экспериментальных животных в субхроническом эксперименте при внутрижелудочном введении выявило ряд изменений как на функциональном уровне, так и по показателям периферической крови и её биохимическим параметрам.

В течение подострого эксперимента не наблюдали изменений СПП и температуры тела, но отмечено снижение прироста массы тела и всех показателей двигательной активности опытных животных по сравнению с контролем.

При изучении биохимических параметров сыворотки крови определена активность двух ферментов, катализирующих реакции трансаминирования, — АЛТ и АСТ, используемых в качестве индикаторов патологических изменений печени в клинической практике [12–14]. Кроме того, активность трансаминаз на клеточном уровне является маркёром работы митохондрий [15, 16]. Поступление в организм ДАХГ вызывало снижение активности АСТ при неизменном уровне активности АЛТ. Выявленный дисбаланс трансаминаз при интоксикации может служить маркёром функциональных нарушений в печени.

Эксперимент показал недостоверное, но значимое снижение активности холинэстеразы, одного из маркёрных

ферментов сохранения белоксинтезирующей функции печени и необходимого элемента для расщепления и метаболизации токсинов [17–19].

Значимых различий в показателях уровня общего белка обнаружено не было, однако выявлены признаки ускорения белкового метаболизма с сопутствующим ему интенсивным гидролизом мышечных белков. Косвенным доказательством этого следует считать отставание в приросте массы тела по сравнению с животными контрольной группы к концу эксперимента в среднем на 10% и сопутствующее ему повышение уровня мочевины в сыворотке крови, так как мочевина является значимым показателем уровня белкового обмена, а её уровень строго следует за уровнем общего белка [20]. Известно, что синтез мочевины в гепатоцитах происходит в процессе дезаминирования аминокислот и имеет цитозольно-митохондриальную локализацию. Поэтому выявленную азотемию можно охарактеризовать как продукционную, вызванную избыточным поступлением мочевины в кровь при усиленном катаболизме белков [21–23].

В процессе подострой интоксикации выявлено значимое влияние ДАХГ на состав периферической крови. Известно, что первым гематологическим симптомом интоксикации организма часто становятся изменения белой крови как признак защитной реакции организма с участием макрофагально-лимфоцитарной системы крови на воздействие токсинов. Сочетанное взаимодействие её с почечно-печёночной системой рассматривается как химический иммунитет [24, 25]. Подострая интоксикация ДАХГ приводила к формированию лейкопении за счёт уменьшения числа всех популяций нейтрофилов: на 50% палочкоядерных и на 28% сегментоядерных. Обнаруженная в ходе эксперимента лейкопения носила скорее всего транзиторный характер и приводила к относительно лимфоцитозу (на 20% по сравнению с контролем).

Патоморфологическое исследование органов животных, выведенных из эксперимента после окончания затравки, подтвердило результаты биохимических исследований.

На гистологическом уровне токсическое действие ДАХГ проявилось как значительные сосудистые нарушения во всех изученных внутренних органах с преимущественным влиянием на морфологию головного мозга, печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

В процессе подострого эксперимента была определена способность вещества к кумуляции, коэффициент кумуляции определён на уровне больше 6, что характеризует 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид как ксенобиотик с низкой способностью к накоплению в организме.

Ограничения исследования. Опыты *in vivo*, проведённые в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, ограничивают их количество, согласно этическим требованиям.

Заключение

В ходе эксперимента определено, что 2-диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид по показателю ЛД₅₀ относится к классу высокоопасных веществ (II класс опасности).

Оценка биохимических, морфологических и функциональных показателей характеризует риск развития патологических нарушений в организме при контакте с ДАХГ и может служить корректным признаком нарушения здоровья у работающих с данным веществом. Такими показателями, обладающими диагностически значимой специфичностью и точностью, могут быть активность АСТ и холинэстеразы, концентрация мочевины и параметры белой крови. Полученные результаты позволяют предположить поражения головного мозга, печени, почек и желудочно-кишечного тракта при контакте даже с малыми дозами 2-диэтиламиноэтилхлорида гидрохлорида в подостром эксперименте. Полученные сведения о специфике токсического действия ДАХГ в подостром эксперименте могут быть рекомендованы в качестве ориентировочных для обеспечения безопасных условий труда.

Литература

- Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость: основы методологии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; 46(8): 5–10. <https://elibrary.ru/kfagpr>
- Измеров Н.Ф., Денисов Э.И. *Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство*. М.: Тривант; 2003. <https://elibrary.ru/lobimu>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 13363, 1-Chloro-2-(diethylamine)ethane hydrochloride. Доступно: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Chloro-2-diethylamine-ethane-hydrochloride>
- Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> <https://elibrary.ru/yunord>
- Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Синичина О.А., Спешилова С.А. и др. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике*. М.-Ярославль: Фоталайф; 2018. <https://elibrary.ru/xmbdbf>
- Чететкин А.В., Касьянов А.Д., Голованов И.С., Гришина Г.В., Кирьянова Г.Ю., Потихонова Н.А. и др. Анализ соответствия гематологических методов исследования при контроле качества эритроцитосодержащих компонентов крови. *Трансфузиология*. 2019; 20(3): 181–92. <https://elibrary.ru/xrtvrc>
- Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. *Лабораторная гематология*. М: Юнимед-пресс; 2002.
- Лепешко П.Н., Соболев Ю.А., Бондаренко Л.М., Богданов Р.В., Афонин В.Ю. О токсичности золедроновой кислоты в остром и хроническом эксперименте. *Здоровье и окружающая среда*. 2019; (29): 127–32. <https://elibrary.ru/tsuqsf>
- Истомин А.В., Румянцев Л.А., Ветрова О.В., Михайлов И.Г. Изучение токсического действия нового агрохимиката. *Токсикологический вестник*. 2017; (3): 54–7. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-3-54-57> <https://elibrary.ru/zagzjj>
- Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. *Биомедицина*. 2006; (4): 1–23. <https://elibrary.ru/ofjnb>
- Бирюкова Н.П., Русаков С.В., Напалкова В.В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения. *Ветеринарный врач*. 2018; (1): 3–9. <https://elibrary.ru/yszjku>
- Крылова И.Н., Цублова Е.Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83(10): 26–32. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-28-32> <https://elibrary.ru/jrfvng>
- Алхусейн-Кулягинова М.С., Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Котиева Е.М., Котиева В.М. и др. Оценка гепатотоксического действия гибридного оловоорганического соединения и его аналога более простой структуры. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(3): 328–9. <https://elibrary.ru/aqwvva>
- Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Оценка гепатотоксических свойств производных пиримидина. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(3): 65–9. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220308> <https://elibrary.ru/tvnptg>
- Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (8): 96–100. <https://elibrary.ru/takmud>
- Галатенко А.Г. Моделирование токсического поражения печени на мелких лабораторных животных. *Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению*. 2017; (1): 158–70. <https://elibrary.ru/yrfiqq>
- Scheuplein R., Charnley G., Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2002; 35(3): 429–47. <https://doi.org/10.1006/rtph.2002.1558>
- Boopathy R., Rajesh R.V., Darvesh S., Layer P.G. Human serum cholinesterase from liver pathological samples exhibit highly elevated acetylcholinesterase activity. *Clin. Chim. Acta*. 2007; 380(1–2): 151–6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.02.001>
- Старостина В.К., Дегтева С.А. Холинэстераза: диагностическое значение и методы анализа. *Поликлиника*. 2010; (3): 26–9. <https://elibrary.ru/txtntmn>
- Рослый И.М., Воложажская М.Г. *Правила чтения биохимического анализа*. М.: Медицинское информационное агентство; 2020. <https://elibrary.ru/yxjlbj>
- Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром токсическом поражении печени. *Медицина труда и экология человека*. 2020; (4): 79–86. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10411> <https://elibrary.ru/ebqurh>
- Хайруллин Р.У., Бадашшина Г.Г., Аслаев А.Н., Бакиров А.Б. Некоторые биохимические показатели белково-синтетической функции печени у работников нефтехимического производства. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (4): 228–37. <https://elibrary.ru/stvfz>
- Рембовский В.Р., Могилёвская Л.А. *Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм*. СПб.; 2017. <https://elibrary.ru/zdctcr>

24. Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е. Характеристика изменений в организме крыс с острым экспериментальным перитонитом. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022; 20(1): 91–7. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-91-97> <https://elibrary.ru/msedmc>
25. Ахметченко З.А., Муфазалова Н.А., Муфазалова Л.Ф., Ремезова А.Д., Мухаметзянова А.Я. Функциональное состояние нейтрофилов при интоксикации аминной солью 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(5): 649–51. <https://elibrary.ru/rshhzf>

References

1. Denisov E.I., Chesalin P.V. Occupationally related morbidity: basic methodology. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; 46(8): 5–10. <https://elibrary.ru/kfarpr> (in Russian)
2. Izmerov N.F., Denisov E.I. *Occupational Health Risks for Workers: Guidelines*. Moscow: Trovant; 2003. <https://elibrary.ru/lobimu> (in Russian)
3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 13363, 1-Chloro-2-(diethylamine)ethane hydrochloride. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Chloro-2-diethylamine-ethane-hydrochloride>
4. Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> <https://elibrary.ru/yunopd> (in Russian)
5. Guskova T.A., Khokhlov A.L., Romanov B.K., Alyautdin R.N., Sinitsina O.A., Speshilova S.A., et al. *Drug Safety: From Pre-Clinic to Clinic [Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike]*. Moscow-Yaroslavl: Fotolayf; 2018. <https://elibrary.ru/xmbdbr> (in Russian)
6. Chechetkin A.V., Kasyanov D.A., Golovanova I.S., Grishina G.V., Kiryanova G.Y., Potihonova N.A., et al. Compliance analysis of haematological research methods for the quality control of red blood cell components. *Transfuziologiya*. 2019; 20(3): 181–92. <https://elibrary.ru/xrtvrc> (in Russian)
7. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E., Dolgov V.V. *Laboratory Hematology [Laboratornaya gematologiya]*. Moscow: Yunimed-press; 2002. (in Russian)
8. Liapioshka P.N., Sobal Yu.A., Bondarenko L.M., Bogdanov R.V., Afonin V.Yu. About the toxicity of zoledronic acid in acute and chronic experiment. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2019; (29): 127–32. <https://elibrary.ru/rsuqsb> (in Russian)
9. Istomin A.V., Rummyantseva L.A., Vetrova O.V., Mikhailov I.G. Study of the new fertilizer toxicity. *Toxikologicheskii vestnik*. 2017; (3): 54–7. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-3-54-57> <https://elibrary.ru/zagzji> (in Russian)
10. Karkischenko N.N. Classic and alternative models in drug toxicology. *Biomeditsina*. 2006; (4): 1–23. <https://elibrary.ru/ofrjnb> (in Russian)
11. Birukova N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *Veterinarnyy vrach*. 2018; (1): 3–9. <https://elibrary.ru/yszkju> (in Russian)
12. Krylova I.N., Tsublova E.G. Mechanisms of the hepatotoxic action of drugs. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020; 83(10): 26–32. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-28-32> <https://elibrary.ru/jrfvnc> (in Russian)
13. Alkhusein-Kulyaginova M.S., Dodohova M.A., Kotieva I.M., Safronenko A.V., Kotieva E.M., Kotieva V.M., et al. Evaluation of the hepatotoxic effect of a hybrid organotin compound and its analogue with a simpler structure. *Voprosy onkologii*. 2022; 68(3): 328–9. <https://elibrary.ru/aqwuvu> (in Russian)
14. Ysenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Evaluation of hepatotoxic properties of pyrimidine derivatives. *Sibirskiy Nauchnyy Medicinskiy Zhurnal*. 2022; 42(3): 65–9. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220308> <https://elibrary.ru/tvnptg> (in Russian)
15. Voloshchuk O.N., Kopylchuk G.P., Buchkovskaya I.M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; (8): 96–100. <https://elibrary.ru/takmud> (in Russian)
16. Galatenko A.G. Modeling of toxic liver damage in small laboratory animals. *Sovremennye aspekty sanatorno-kurortnogo lecheniya i reabilitatsii na etapakh okazaniya meditsinskoi pomoshchi detskomu i vzrosloму naseleniyu*. 2017; (1): 158–70. <https://elibrary.ru/yrfyfq> (in Russian)
17. Scheuplein R., Charnley G., Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2002; 35(3): 429–47. <https://doi.org/10.1006/rtp.2002.1558>
18. Boopathy R., Rajesh R.V., Darvesh S., Layer P.G. Human serum cholinesterase from liver pathological samples exhibit highly elevated acyl acylamidase activity. *Clin. Chim. Acta*. 2007; 380(1–2): 151–6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.02.001>
19. Starostina V.K., Degteva S.A. Cholinesterase: diagnostic value and methods of analysis. *Poliklinika*. 2010; (3): 26–9. <https://elibrary.ru/txtmnn> (in Russian)
20. Rosly I.M., Vodolazhskaya M.G. *Rules for reading biochemical analysis [Pravila chteniya biokhimicheskogo analiza]*. Moscow: MIA; 2020. <https://elibrary.ru/yzxlbj> (in Russian)
21. Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Khushnutdinova N.Y., Baigildin S.S. Experimental estimation of the efficiency of oxymethyluracil in acute toxic liver damage. *Meditina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; (4): 79–86. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10411> <https://elibrary.ru/ebqurh> (in Russian)
22. Khairullin R.U., Badamshina G.G., Aslayev A.N., Bakirov A.B. Some biochemical indicators of the liver protein synthetic function in petrochemical workers. *Meditina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; (4): 228–37. <https://elibrary.ru/stvflz> (in Russian)
23. Rembovskii V.R., Mogilenkova L.A. *Detoxification Processes when Chemicals Affect the Body [Protsessy detoksikatsii pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv na organizm]*. St. Petersburg; 2017. <https://elibrary.ru/zdcter> (in Russian)
24. Husakouskaya E.V., Maksimovich N.Ye. Characteristics of changes in rats with acute experimental peritonitis. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2022; 20(1): 91–7. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-91-97> <https://elibrary.ru/msedmc> (in Russian)
25. Akhmetchenko Z.A., Mufazalova N.A., Mufazalova L.F., Remezova A.D., Mukhametzyanova A.Ya. Functional status of neutrophils at 2,4-dichlorophenoxyacetic acid amine salt intoxication. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2013; 94(5): 649–51. <https://elibrary.ru/rshhzf> (in Russian)

Сведения об авторах

Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ НИИ КПППЗ, 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Михайлова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ НИИ КПППЗ, 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: narmih@mail.ru

Казичкая Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ НИИ КПППЗ, 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ НИИ КПППЗ, 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about the authors

Larisa G. Gorokhova, PhD (Biology), Associate Professor, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X> E-mail: ponomarikova@mail.ru

Nadezhda N. Mikhailova, DSc (Biology), Professor, chief researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980> E-mail: narmih@mail.ru

Anastasiya S. Kazitskaya, PhD (Biology), leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810> E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Anna G. Zhukova, DSc (Biology), Associate Professor, head of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842> E-mail: nyura_g@mail.ru