

## ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕЗОПАСНОСТИ ЭЛЕКТРОЛИЗНОГО РАСТВОРА ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ

С. И. КОРИКОВА, И. И. БУРАК, Н. И. МИКЛИС

УО «Витебский государственный медицинский университет»,  
г. Витебск, Республика Беларусь, 210009

А. А. БЕЛКО

УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины»,  
г. Витебск, Республика Беларусь, 210026

(Поступила в редакцию 30.11.2020)

Одной из основных причин, препятствующих полной реализации генетического потенциала свиней, в настоящее время рассматриваются незаразные болезни молодняка, среди которых болезни пищеварительной системы занимают лидирующее положение. Эти болезни имеют, как правило, полиэтиологическую природу. В условиях промышленных свиноводческих комплексов у поросят после отъема широко регистрируются гастроэнтериты, которые имеют как первичное, так и вторичное происхождение. Развитие у поросят-отъемышей первичных гастроэнтеритов связано с тремя «Н» кормления: недостаточным (недокормом), неполноценным (по энергии, протеину и витаминно-минеральной группе) и некачественным (кормами, содержащими экзотоксины – микотоксины, нитраты, соединения меди, цинка, пестициды и др.) кормлением. Недостаточное и неполноценное кормление ведут к извращению аппетита («лизухе»), что сопровождается повреждением слизистой оболочки желудка и кишечника [2, 3].

Целью работы было изучение токсикологических свойств антисептических средств электрохимического натрия гипохлорита.

Результаты исследований показали, что по параметрам острой внутрижелудочной токсичности все изученные средства относятся к малоопасным и практически нетоксичным соединениям, а по параметрам острой внутрибрюшинной токсичности – к практически нетоксичным. При однократном воздействии средства не раздражают слизистые оболочки глаз, желудка и брюшной полости. В условиях повторного эпикутанного воздействия средства не обладают местно-раздражающими свойствами, не способны проникать через неповрежденные кожные покровы и оказывать кожно-резорбтивное действие.

**Ключевые слова:** антисептическое средство, электрохимический натрий гипохлорит, токсичность, опасность.

One of the main reasons preventing the full realization of genetic potential of pigs is currently considered to be non-infectious diseases of young animals, among which diseases of the digestive system occupy a leading position. These diseases are, as a rule, polyetiological in nature. In the conditions of industrial pig breeding complexes, after weaning, gastroenteritis is widely recorded in piglets, which has both primary and secondary origin. The development of primary gastroenteritis in weaned piglets is associated with three drawbacks of feeding: insufficient (underfeeding), inferior (in energy, protein and vitamin-mineral group) and poor quality (feed containing exotoxins – mycotoxins, nitrates, copper, zinc compounds, pesticides and others) feeding. Insufficient and inadequate feeding leads to perversion of appetite («licks»), which is accompanied by damage to the mucous membrane of the stomach and intestines.

The aim of the work was to study the toxicological properties of antiseptics ability of electrochemical sodium hypochlorite.

The research results showed that according to the parameters of acute intragastric toxicity, all the studied agents belong to low-hazard and practically non-toxic compounds, and according to the parameters of acute intraperitoneal toxicity – to practically non-toxic. With a single exposure, the product does not irritate the mucous membranes of the eyes, stomach and abdominal cavity. Under conditions of repeated epicutaneous exposure, the agents do not possess local irritating properties, are not able to penetrate through intact skin and have a skin-resorptive effect.

**Key words:** antiseptic, electrochemical sodium hypochlorite, toxicity, hazard.

### Введение

Важная роль в возникновении заболеваний желудочно-кишечного тракта у поросят-отъемышей принадлежит микрофлоре как неспецифической (сапрофитной, условно-патогенной), так и специфической, являющейся причиной возникновения вторичных гастроэнтеритов. В основном это нарушения условий содержания, низкого качества корма и высокая микробная нагрузка, получаемая с водой, кормами и в результате высокой микробной обсемененности помещений.

Описанные нарушения «запускают» гастроэнтериты у поросят. При этом «отправным» звеном в генезе большинства болезней желудка и кишечника, а также патогенетически связанных с ними патологий печени и поджелудочной железы, становится развитие дисбактериоза, усиление перистальтики желудка и кишечника, интоксикация и обезвоживание.

Развитие функциональных нарушений в вышеуказанных отделах пищеварительного тракта тесно связано со структурными изменениями, происходящими в слизистых оболочках желудка и кишечника – резкое уменьшение количества нейтральных гликополисахаридов, ослаблением активности сукцинатдегидрогеназы, разрушение микроворсинок каемчатого эпителия, нарушение энзиматической

активности кишечника и др. Это влечет за собой нарушения процессов переваривания компонентов принятого корма с образованием токсичных для организма продуктов распада корма (эндотоксинов): индола, скатола, фенола, крезола, аминов, аммиака и др. Следует учитывать и то, что токсический эффект на организм поросёнка оказывают и всасывающиеся из пищеварительного тракта токсины кормового, а также бактериального происхождения.

И экзо, и эндотоксины подвергаются в организме процессам детоксикации, которые обеспечиваются тремя основными системами: монооксигеназной детоксицирующей системой печени, иммунной системой и находящейся в тесной связи с ними - выделительной. В настоящее время в качестве универсальной биологической системы естественной детоксикации, присущей всем живым организмам от растений до высших животных и человека рассматриваются преимущественно три группы реакций:

- энзиматическую биотрансформацию липофильных ксенобиотиков при участии Р-450 - зависимых монооксигеназ (1-я фаза детоксикации) [4, 5, 8, 11, 12];
- конъюгацию реактивных метаболитов и гидрофильных соединений (2-я фаза детоксикации) [13];
- антиоксидантную защиту, объединяющую антирадикальные и антиперекисные механизмы [15].

Нарушение согласованного процесса детоксикации, становясь в свою очередь одним из общих механизмов токсичности, приводит к нарушению гомеостаза и развитию патологии. В тоже время, в схеме комплексной терапии поросят при желудочно-кишечных болезнях антитоксической терапии уделяется недостаточное внимание. Результатом становятся частые рецидивы болезни (после клинического выздоровления), недостаточно быстрое восстановление продуктивности поросят после перенесенной болезни и, наконец, высокий отход. Всё это требует совершенствования схем лечебно-профилактических мероприятий у поросят.

Недопущение широкого распространения болезней желудочно-кишечного тракта у поросят требует проведения иммунизации восприимчивого поголовья, плановых дезинфекций, применения антибактериальных препаратов, обладающих высокой антибактериальной активностью и широким спектром действия на различные виды возбудителей. Однако широкое использование антибиотиков приводит к развитию резистентности к ним со стороны микроорганизмов и влечет снижение их эффективности. Вторым моментом негативных последствий от широкого применения антибиотиков является их длительное нахождение в организме (остаточные количества), что не позволяет использовать продукцию свиноводства в течение длительного времени после применения антибиотиков. Кроме того, данные препараты не должны оказывать токсического действия на организм и обладать антитоксическим эффектом.

В этой связи, целью нашей работы стало совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при гастроэнтеритах поросят, основанных на применении антимикробного препарата, оказывающего антитоксическое действие.

Нами совместно с УП «Акваприбор» разработана оригинальная и экономически выгодная высокопроизводительная установка «Аквamed 01 ГП», безопасная в эксплуатации, позволяющая получать антисептический и дезинфицирующий растворы натрия гипохлорита с необходимой концентрацией активного хлора. Установка состоит из блока питания, электродного блока, емкости электролизера объемом 1 дм<sup>3</sup> и таймера, причем пластины электродного блока изготовлены из титана с высокостабильным металлооксидным покрытием и помещены в пластиковый корпус, емкость электролизера изготовлена из пластмассы.

**Цель.** Изучить токсиколого-гигиенические показатели безопасности электролизного дезинфицирующего раствора натрия гипохлорита, полученного на разработанной установке «Аквamed 01 ГП».

#### **Основная часть**

Раствор натрия гипохлорита получали на разработанной оригинальной установке «Аквamed 01 ГП». При приготовлении контролировали рН и содержание активного хлора. Токсикологическое изучение нового раствора проведено на лабораторных животных 3 видов (нелинейные белые крысы, кролики).

В первой серии опытов проводили изучение токсичности и опасности острого смертельного отравления на половозрелых белых крысах обоего пола (массой 210–240 г.) и белых мышах (массой 20–27 г.), которым однократно в желудок вводили свежеприготовленные растворы в объеме соответственно 3,0 см<sup>3</sup>/200 г. и 1,0 мл/20 г. При этом в течение двух недель регистрировали клинические симптомы отравления, наблюдали за общим состоянием животных.

Во второй серии опытов проводили исследование влияния раствора натрия гипохлорита на слизистые глаз кроликов проводили путем однократного их внесения в нижний конъюнктивальный свод в объеме 100 мкл.

В третьей серии опытов изучали способность гипохлорита натрия к кумуляции в организме в условиях его ежедневного 30-суточного введения в желудок белых крыс. Суточная доза составляла 1500 мг/кг (0,3 мл/200 г массы тела), кратная 1/10 от максимально введенной в остром опыте. Контрольные животные получали в эквивалентных объемах воду.

Результаты и их обсуждения показали, что при электрохимической обработке исходного изотонического раствора натрия хлорида на экспериментальной установке (АП-1 ГП) электрическим током силой 3 А при времени электрохимической обработки изотонического раствора натрия хлорида в течение 1 мин можно приготовить раствор натрия гипохлорита с содержанием активного хлора от  $57 \pm 3$  мг/дм<sup>3</sup>. Увеличение времени электрохимической обработки до 5 мин обуславливает получение натрия гипохлорита с содержанием активного хлора в 4,4 раза, до 10 мин - в 8,5 раза, до 20 мин - в 16,5 раза, до 30 мин - в 26,3 раза, до 40 мин - в 30,4 раза, до 50 мин - в 36,5 раза, до 60 мин - в 41,2 раза, до 70 мин - в 50 раз достоверно выше по сравнению с обработкой в течение 1 мин.

В течение 4 мин на установке АП-1ГП можно приготовить прозрачный, бесцветный раствор электрохимического натрия гипохлорита с водородным показателем 8,5 ед. и содержанием активного хлора 200 мг/дм<sup>3</sup>, 8 мин - прозрачный, бесцветный раствор электрохимического натрия гипохлорита с водородным показателем 8,9 ед. и содержанием активного хлора 420 мг/дм<sup>3</sup>.

При времени электрохимической активации 30 мин можно приготовить раствор электрохимического натрия гипохлорита с содержанием активного хлора 1347 мг/дм<sup>3</sup>, 70 мин - раствор электрохимического натрия гипохлорита с содержанием активного хлора 2620 мг/дм<sup>3</sup>.

Результаты исследования позволяют заключить, что путем электрохимической обработки изотонического раствора натрия хлорида на разработанной установке изготавливаются щелочные дезинфицирующие растворы натрия гипохлорита, а также гигиенически безопасные с высокой антимикробной активностью и нормативными химико-аналитическими показателями антисептические растворы натрия гипохлорита с водородным показателем 8,5 и 8,9 ед. и содержанием активного хлора 213 мг/дм<sup>3</sup> и 423 мг/дм<sup>3</sup>, которые можно применять вместо традиционных средств либо в дополнение к ним при лечении и профилактике внутренних болезней животных. Далее при изучении токсических свойств раствора натрия гипохлорита использовали концентрацию 420 мг / дм<sup>3</sup>. Это обусловлено тем, что эта концентрация наиболее оптимальна для парентерального введения.

Результатами первой серии опытов по изучению токсичности раствора натрия гипохлорита установлено, что однократное внутрижелудочное введение его в максимально возможных объемах (3 мл/200 г. крысы, 1 мл/20 г. - мыши) через 10-15 минут после воздействия приводит к возбуждению животных, которое исчезало в течение 1 - часов. При дальнейшем наблюдении за экспериментальными животными (с 2 по 14 дни) после введения растворов поведение, внешний вид, аппетит, ответная реакция на раздражение не отличались от интактных животных. Гибель подопытных животных в течение всего периода наблюдений не отмечались.

Следовательно, 0,042 % раствор натрия гипохлорита по острой токсичности в результате однократного введения в желудок относится к малоопасным веществам (IV класс опасности, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76).

Результаты исследований во 2-й серии опытов свидетельствовали, что однократные инстилляциии 100 мкл раствора натрия гипохлорита в конъюнктивальный мешок кроликов привели к рефлекторному кратковременному блефароспазму, слезотечению и слабовыраженным признакам раздражения слизистой, т.е. он обладает слабо выраженными раздражающими свойствами на слизистые оболочки глаз.

Результатами 3-й серии опытов выявлено, что повторное внутрижелудочное введение раствора натрия гипохлорита в суммарной дозе 45,0 г/кг гибели подопытных животных не вызывает. На протяжении опыта не зарегистрировано признаков интоксикации, а также отклонений в состоянии и внешнем виде опытных крыс по сравнению с контрольными. Следовательно, раствор натрия гипохлорита не способен вызывать кумулятивные эффекты на смертельном уровне и является в условиях повторного воздействия малокумулятивным нетоксичным веществом.

В процессе 30-суточного эксперимента не отмечается статистически значимых отличий массы тела у подопытных животных по сравнению с контролем (таблица). К концу эксперимента зарегистрированы сдвиги со стороны показателей периферической крови. Так, содержание лейкоцитов у подопытных животных на 17,2 % ( $P < 0,05$ ) превышает контрольный уровень. При анализе биохимических показателей крови необходимо отметить снижение концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови. Этот процес наблюдался при одновременном снижении активности супероксиддисмутазы. Это могло происходить в результате длительного влияния гипохлорит - иона, который является

мощным окислителем. Длительное воздействие приводит к истощению ферментативного звена антиоксидантной защита, но концентрация такого конечного продукта перекисное окисление липидов, как малонового диальдегида имело тенденцию к снижению.

**Морфо-функциональные показатели белых крыс после 30-суточного внутрижелудочного введения раствора натрия гипохлорита**

Изучаемые показатели	Контроль	ГПХН
<b>Гематологические показатели:</b>		
Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>	141,0 ± 1,52	141,1 ± 1,11
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /дм <sup>3</sup>	5,57 ± 0,06	5,58 ± 0,04
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	8,73 ± 0,25	10,23 ± 0,25*
<b>Лейкограмма:</b>		
– сегментоядерные нейтрофилы, %	27,0 ± 1,53	30,00 ± 1,37
– эозинофилы, %	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
– моноциты, %	1,00 ± 0,00	1,33 ± 0,21
– лимфоциты, %	71,5 ± 1,26	67,50 ± 1,48
<b>Биохимические показатели крови:</b>		
Глюкоза, ммоль/дм <sup>3</sup>	4,53 ± 0,17	4,47 ± 0,21
Мочевина, ммоль/дм <sup>3</sup>	5,68 ± 0,17	7,13 ± 0,15**
Хлориды, ммоль/дм <sup>3</sup>	79,0 ± 2,00	77,0 ± 1,26
Общий белок, г/дм <sup>3</sup>	55,3 ± 1,67	58,95 ± 1,37
Глютатионредуктаза гемолизата, мкмоль/г.Нв ч	12,3 ± 0,73	13,1 ± 0,68
Супероксиддисмутаза гемолизата, мкмоль/см <sup>3</sup>	32,9 ± 1,90	27,0 ± 1,12
Малоновый диальдегид сыворотки, ммоль/см <sup>3</sup>	9,20 ± 1,21	7,50 ± 1,30
Флуоресценция битирозина сыворотки крови, усл.ед.	24,6 ± 3,71	17,6 ± 0,73
<b>Иммунологические показатели:</b>		
Бактерицидная активность, %	49,0 ± 9,00	52,3 ± 6,73
Лизоцим, %	68,1 ± 0,80	67,00 ± 1,45
Циркулирующие иммунные комплексы, усл.ед.		
Активность комплемента, усл.ед.	66,8 ± 6,02	80,50 ± 5,61
	118,2 ± 8,23	370,0 ± 70,1*

После 30-суточного внутрижелудочного воздействия гипохлорита натрия вызывает влияние на показатели, характеризующие состояние экскреторно-концентрационной функции почек, что проявляется увеличением концентрации мочевины в моче подопытных крыс в 1,44 раза и снижение экскреции хлоридов в 2,36 раза. Со стороны биохимических показателей регистрируется достоверное повышение уровня мочевины на 25,5% в сыворотке крови подопытных крыс по сравнению с контролем.

Субхроническое внутрижелудочное воздействие ГПХН приводит к изменению ряда показателей неспецифического иммунитета в сыворотке крови подопытных животных. Так, к концу эксперимента наблюдается достоверное увеличение активности комплемента и повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с контролем.

После хронического введения 0,042 %-го раствора натрия гипохлорита у подопытных животных обнаруживается статистически значимое увеличение на 12,3% (P<0,05) относительного коэффициента массы желудка, что, вероятнее всего, связано с его местно-раздражающим эффектом на слизистые[16].

Таким образом, при хроническом внутрижелудочном введении раствора натрия гипохлорита не обладает кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов, однако, степень выраженности изменений ряда показателей в организм белых крыс может свидетельствовать о наличии у него слабовыраженной кумулятивной активности функциональной направленности. При этом адаптационно-компенсаторные реакции организма проявляются в превалировании нефротропного и гематологического компонентов, а также в изменении показателей, характеризующих состояние неспецифического иммунитета.

**Заключение**

0,042 %-ный раствор натрия гипохлорита при однократном введении в желудок является веществом малоопасным (IV класс опасности, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76), обладает слабым раздражающим действием слизистые оболочки глаз экспериментальных животных. При субхроническом внутрижелудочном введении натрия гипохлорит 0,042 %-ный не обладает кумулятивными свойствами на уровне проявления летальных исходов, но обладает слабой кумулятивной активности

функциональной направленности с преобладанием нефротропного эффекта и изменения показателей, характеризующих состояние неспецифического иммунитета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов, С. С. Применение растворов гипохлорита натрия в клинической терапии / С. С. Абрамов, А. А. Белко, Д. А. Столбовой // Ученые записки: [сборник научных трудов] : научно-практический журнал / Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск: УО ВГАВМ, 2008. – Т. 44, вып. 2, ч. 2. – С. 6–9.
2. Великанов, В. В. Влияние натрия гипохлорита и энтеросорбента СВ-1 на длительность течения болезни и сохранность поросят при токсической гепатодистрофии / В. В. Великанов // Ученые записки Витебской ордена «Знак Почета государственной академии ветеринарной медицины. – Витебск, 2002. – Т. 38, ч. 2. – С. 18–20.
3. Применение метода непрямой электрохимической детоксикации при желудочно-кишечных болезнях телят и поросят : учебно-методическое пособие для студентов факультета ветеринарной медицины, ветеринарных специалистов и слушателей ФПК / С. С. Абрамов [и др.]; Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск: УО ВГАВМ, 2001. – 31 с.
4. Danielson, P. B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans / P. B. Danielson // *Current Drug Metabolism*. – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 561–597.
5. Davenport, D. M. Modulation of cytochrome P450 enzymes by organosulfur compounds from garlic/ D. M. Davenport, M. J. Wargovich // *Food and Chemical Toxicology*. 2005;43(12):1753–1762.
6. Decontamination of Mycotoxin-Contaminated Feedstuffs and Compound Feed / Radmilo Colovic [et al] // *Toxins*. – 2019. – Vol. 11. – doi:10.3390/toxins11110617.
7. Efficacy of sodium hypochlorite against multidrug-resistant Gram-negative bacteria / A.T.Köhler [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. – Vol. 100, Issue 3, November 2018. – P. e40-e46.
8. Induction of cytochrome P450 and/or detoxication enzymes by various extracts of rosemary: Description of specific patterns / P. Debersac [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2001. – Vol.39, №9. –P. 907–918.
9. Frederick Fung Health Effects of Mycotoxins: A Toxicological Overview / Frederick Fung, Richard F. Clark // *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. – 2004. – Vol. 42, Issue 2. – P. 217–234.
10. Fukuzaki, S. Mechanisms of actions of sodium hypochlorite in cleaning and disinfection processes/ S. Fukuzaki // *Biocontrol Science*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 147–157.
11. Hepatic and intestinal cytochrome P450 and conjugase activities in rats treated with black tea theafulvins and theaflavins / F. Catterall [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2003. – Vol. 41, № 8. – P. 1141–1147.
12. Ioannides, C. Effect of diet and nutrition on the expression of cytochromes P450 / C. Ioannides // *Xenobiotica*. – 1999. – Vol. 29, № 2. – P. 109–154.
13. Jancova, P. Phase II drug metabolizing enzymes / P. Jancova, P. Anzenbacher, E. Anzenbacherova // *Biomedical Papers*. – 2010. – Vol.154, № 2. – P. 103–116.
14. Mechanism of action of sodium hypochlorite / Carlos Estrela [et al.] // *Braz. Dent. J.*– 2002. – Vol.13, №2. – <https://doi.org/10.1590/S0103-64402002000200007>.
15. Lewin, G. The antioxidant system of the organism. Theoretical basis and practical consequences / G. Lewin, I. Popov // *Medical Hypotheses*. – 1994.–Vol. 42, № 4. – P. 269–275.
16. Токсико-гигиенические показатели безопасности электролизного раствора гипохлорита натрия / С. И. Корикова и др. // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации : материалы 66-ой научной сессии сотрудников университета, 27–28 января 2011 г. – Витебск : ВГМУ. – С. 68–70.