

из расчета 0,2 мг/кг, изменения были менее значительными и имели тенденцию к нормализации в конце эксперимента, что свидетельствовало о пороговом характере наблюдавшихся сдвигов. Доза 0,02 мг/кг оказалась недействующей по всем изученным показателям. Учитывая данные литературы о возможном неблагоприятном влиянии ДМАА на эмбриогенез (М. В. Накарякова), провели эксперимент, в котором по общепринятой методике (А. П. Шицкова и соавт.; Wilson и Warkang) оценивали эмбриотоксическое действие вещества в дозах 20 и 0,02 мг/кг. У животных, получавших ДМАА из расчета 20 мг/кг, отмечено увеличение постимплантационной гибели плодов и общей эмбриональной смертности, однако отклонений от нормального развития скелета и внутренних органов плодов не обнаружено. В дозе 0,02 мг/кг ДМАА не оказывал эмбриотоксического действия.

Комплексная оценка экспериментальных данных позволяет считать лимитирующим показателем вредности ДМАА

санитарно-токсикологический и рекомендовать ПДК его в воде на уровне 0,4 мг/л.

Выводы

1. ДМАА является веществом с умеренной токсичностью и кумулятивностью, при поступлении в организм он способен вызывать нарушения со стороны центральной нервной системы, красной крови и печени.

2. ПДК в воде водоемов для ДМАА следует считать 0,4 мг/л, лимитирующим показателем вредности — санитарно-токсикологический.

3. Установленная ПДК диметилацетамида может быть использована в качестве допустимого уровня миграции его из пластмасс в воду при гигиенической оценке новых полимерных материалов, рекомендуемых в практику водоснабжения.

ЛИТЕРАТУРА

Меркурьева Р. В. — Гиг. и сан., 1977, № 4, с. 65.
Накарякова М. В. — Гиг. труда, 1975, № 3, с. 53.
Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы. М., 1976.
Шицкова А. П. и др. Методы гигиенической и токсиколо-

гической оценки биологического действия пестицидов. М., 1977.
Wilson S. L., Warkang Z. Teratology Principles and Techniques. New York, 1965.

Поступила 17/IX 1979 г.

УДК 615.917/576

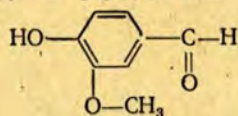
М. И. Макарук

К ВОПРОСУ О ТОКСИЧНОСТИ ВАНИЛИНА

Московский научно-исследовательский институт гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана

Ванилин является одним из самых распространенных одорантов, применяющихся в пищевой и парфюмерной промышленности, и служит сырьем для синтеза фармацевтических препаратов (фтивазида, папаверина). Влияние пахучих веществ на организм людей, занятых на производстве, мало изучено. Поскольку одоранты широко используются в народном хозяйстве, возникает необходимость изучения токсических свойств ванилина как ведущего одоранта.

Ванилин — 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид — белый кристаллический порошок с приятным специфическим запахом. Структурная формула его:



Растворимость ванилина в воде при 20 °C — 1 : 100. Он хорошо растворяется в спирте, уксусной кислоте, ацетоне, несколько хуже — в масле. Температура плавления 81,2 °C. Насыщающая концентрация паров в воздухе при 20 °C равна 41,7 мг/м³.

Вопрос о влиянии ванилина на организм человека и животных в литературе освещен недостаточно. Некоторые авторы указывают на его выраженный токсичность (А. Е. Шевалев) и наличие мутагенных свойств (Г. И. Ефремова). Имеются наблюдения, свидетельствующие о влиянии ванилина на кровообращение, в частности о его гипертензивном эффекте (Marquardt и Koch). Верхние параметры токсичности ванилина (среднесмертельные дозы и концентрации) определяли при внутрижелудочном введении белым мышам и крысам масляного раствора его, а также при однократном ингаляционном воздействии в статических условиях паров ванилина в насыщающей концентрации в 100-литровых камерах в течение 2 ч для мышей и 4 ч для крыс.

Характер токсического действия ванилина изучали в подостром эксперименте, в ходе которого белых крыс

подвергали ингаляционному воздействию насыщающей концентрации паров его в течение 30 дней по 4 ч ежедневно в статических условиях 5 раз в неделю. Регистрировали клиническую картину, изменения массы тела, морфологию периферической крови, способность к суммации подпороговых импульсов, безусловнорефлекторные характеристики (болевою чувствительность), состояние белковообразовательной и антиоксидантной функции печени, выделительной функции почек, коэффициенты массы органов, проводили патоморфологическое и гистологическое исследование внутренних органов. Кумулятивные свойства изучали по методу Ю. С. Кагана. Испытанные дозы составляли $1/10$ и $1/40$ LD₅₀.

Кожно-раздражающее действие ванилина исследовали в 2 сериях опытов: в I его применяли в виде порошка, во II — в насыщенном растворе ацетона. Ванилин наносили на выстриженную боковую поверхность морских свинок в течение 2 ч, затем тщательно смывали. Кроме того, вещество вносили в конъюнктивальный мешок глаза кролика: в I серии — в виде порошка, во II применяли насыщенный теплый раствор ванилина в воде. Учитывая липоидофильность ванилина, мы провели эксперимент по изучению возможного кожно-резорбтивного действия. Для этого хвосты белых мышей погружали на $2/3$ длины в масляный раствор ванилина (1:20) ежедневно в течение 10 дней, кроме выходных. Регистрировали следующие показатели: клиническую картину, массу тела в динамике, работоспособность (мышечную силу), кислотную резистентность эритроцитов, морфологию периферической крови, в конце эксперимента — длительность автоматизма сердца, гексеналовую нагрузку, коэффициенты массы органов. Проводили патоморфологическое и гистологическое исследование внутренних органов. Всего в опытах использованы 62 мыши и 94 крысы. В остром опыте при ингаляционной затравке гибели животных не отмечено ни во время опыта, ни в восстановительном периоде. Наблюдалось некоторое возбуждение животных в первые 20—30 мин. Затем животные успокаивались и в дальнейшем их поведение не отличалось от контроля. При внутрижелудоч-

ном введении среднесмертельная доза для мышей составила 4333,0 мг, для крыс — 4730,0 мг на 1 кг массы тела. Материалы обработаны по методу Кербера. Гибель животных наступала при явлениях угнетения нервной системы (адинамичности, заторможенности болевых реакций), резком снижении массы тела в течение 1—5 дней после затравки. Животные были неопрытными, мускулатура хвоста расслаблена. На вскрытии обнаружены резкое полнокровие внутренних органов, белково-жировая дистрофия гепатоцитов, очаги дистрофии в миокарде и извитых канальцах почек. По классификации ряда авторов (С. Д. Зауольников и соавт.; И. В. Саноцкий), ванилин можно отнести к малотоксичным соединениям. В подостром опыте в процессе исследования характера токсического действия ванилина при ингаляции отмечено достоверное уменьшение массы тела подопытных животных по сравнению с контрольными. Клиническая картина интоксикации характеризовалась групповой адинамией в конце эксперимента на фоне первоначальных явлений возбуждения. Со стороны периферической крови выявлено достоверное снижение числа эритроцитов с $7\,330\,000 \pm 380\,000$ до $5\,710\,000 \pm 193\,900$ ($P \leq 0,01$) и гемоглобина с $103,1 \pm 1,3$ до $95,5 \pm 1,7\%$ ($P \leq 0,05$), тогда как в контроле эти показатели не изменялись. Отмечено резкое сокращение числа лейкоцитов у подопытных животных — с $10\,360 \pm 1296$ до 7020 ± 477 ($P \leq 0,05$). Наблюдавшееся у контрольных животных некоторое ослабление лейкопоза было гораздо менее выраженным и статистически недостоверным.

Состояние центральной нервной системы изучали с помощью суммационно-порогового показателя — СПП (С. В. Сперанский; С. М. Павленко). Уже в 1-е сутки воздействия обнаружено выраженное тормозящее влияние паров ванилина на высшие отделы центральной нервной системы, что проявилось в увеличении СПП с $15,98 \pm 0,57$ до $18,22 \pm 0,39$ усл. ед. ($P \leq 0,01$), причем СПП продолжал возрастать в течение 5 сут до $18,96 \pm 0,41$ усл. ед. ($P \leq 0,01$), после чего незначительно снизился, оставаясь, однако, повышенным ($18,19 \pm 0,52$ усл. ед.; $P \leq 0,01$). Это свидетельствовало о том, что, несмотря на проявление адаптационных процессов, функциональные изменения в центральной нервной системе имели устойчивый характер. У контрольных животных СПП колебался в пределах фоновых данных. Пробами на болевую чувствительность подопытных крыс выявлено снижение ее по сравнению с контролем.

Белковообразовательная функция печени (по содержанию общего белка в сыворотке крови и количеству SH-групп) не нарушалась. При применении гексеналовой нагрузки в конце опыта выявлено некоторое снижение антиоксидантной функции печени (время сна в опыте $78,6 \pm 2,4$ мин, в контроле $59,4 \pm 6,3$ мин). При оценке выделительной функции почек пробой с феноловым красным (метод Тульчинского в модификации Н. И. Шумской и Н. М. Карамзиной) обнаружено уменьшение выведения краски у подопытных животных ($0,96$ мг) по сравнению с контрольными ($1,06$ мг) через $1\frac{1}{2}$ ч после ее введения.

При патоморфологическом исследовании внутренних органов выявлено некоторое полнокровие легких, селезенки и печени у 80% подопытных животных. Коэффициенты массы печени, легких и надпочечников были увеличены $39,0 \pm 1,1$, $9,5 \pm 0,1$ и $0,29 \pm 0,007$ соответственно (в контроле $37,6 \pm 0,9$, $9,05 \pm 0,09$ и $0,26 \pm 0,009$). Гистологически в легких отмечено утолщение междольковых перегородок и стенок сосудов, слабо выраженный катаральный бронхит. У 30% животных обнаружена белковая дистрофия гепатоцитов, у 20% — дистрофия извитых канальцев почек.

Таким образом, установлена направленность действия ванилина на кроветворение, функциональное состояние

центральной нервной системы, печени, почек и надпочечников.

Рассчитанный на основании результатов эксперимента по выявлению кумулятивного эффекта коэффициент кумуляции составил 4,3, что свидетельствовало о слабых кумулятивных свойствах ванилина. Животным, получавшим дозу ванилина, равную $\frac{1}{40}$ LD₅₀, а также контрольным на 40-й день ввели среднесмертельную дозу ($4330,0$ мг/кг) ванилина. В подопытной группе погибла лишь 1 мышь из 8, тогда как в контрольной — 3, а у 2 развилась выраженная картина интоксикации, что указывало на наличие привыкания к ванилину животных, получавших его в малых дозах.

Результаты изучения кожно-раздражающего действия показали, что при нанесении порошкообразного ванилина сразу после экспозиции появлялись эритема II степени, исчезающая через 5—6 ч, резкое покраснение века, гиперемия и отек конъюнктивы в течение 6 дней. Во II серии отмечено лишь усиленное слезоотделение.

Полученные данные свидетельствовали о том, что раздражающий эффект вызван в большей мере механическим воздействием игольчатых кристаллов ванилина.

В ходе эксперимента по выявлению возможного кожно-резорбтивного действия ванилина внешний вид и поведение подопытных животных не отличались от таковых в контроле. Гибели животных не было. Средняя адсорбированная кожей доза ванилина составляла ежедневно 408 ± 24 мг/кг. В подопытной группе к концу эксперимента выявлено небольшое снижение массы тела с $27,7$ г до $27,1$ г ($P > 0,05$), в контрольной группе — прирост массы в среднем на $0,9$ г. Следует отметить некоторое уменьшение работоспособности у подопытных мышей наряду с увеличением ее у контрольных. В картине периферической крови наблюдалось достоверное сокращение числа эритроцитов с $9\,210\,000 \pm 300\,000$ до $8\,640\,000 \pm 300\,000$ ($P \leq 0,05$) и количества гемоглобина с $80,24 \pm 2,33$ до $77,85 \pm 2,41\%$ ($P \leq 0,05$).

Гексеналовая нагрузка позволила выявить скрытые сдвиги в состоянии антиоксидантной функции печени: у животных подопытной группы длительность гексеналового сна была больше (71 мин), чем в контроле (64 мин). При морфологическом исследовании отмечено некоторое полнокровие паренхиматозных органов, главным образом печени и селезенки.

Полученные результаты дают основание заключить, что ванилин обладает способностью проникать через кожу, давая слабый резорбтивный эффект.

Выводы

1. Ванилин относится к малотоксичным соединениям, его среднесмертельная доза для белых мышей $4333,0$ мг/кг, для крыс — $4730,0$ мг/кг. Вдыхание его паров в насыщающей концентрации ($41,7$ мг/м³) не вызывает острого отравления.
2. При нанесении на кожу и слизистую оболочку глаза в кристаллическом виде оказывает местное раздражающее действие.
3. Ванилин дает слабый кожно-резорбтивный эффект, проникая через неповрежденную кожу.
4. Направленность действия ванилина характеризуется изменениями картины крови (анемия), функционального состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек и надпочечников.
5. Ванилин обладает слабыми кумулятивными свойствами (коэффициент кумуляции 4,3) и вызывает привыкание.
6. При длительном ингаляционном воздействии ванилин может оказывать вредное влияние на организм, что делает необходимым дальнейшее изучение его токсичности в условиях хронического опыта.

ЛИТЕРАТУРА

Ефремова Г. И. — Докл. АН СССР, 1962, т. 146, № 2, с. 456.
Зауольников С. Д., Лойт А. О., Иваницкий А. М. —

В кн.: Общие вопросы промышленной токсикологии. М., 1967, с. 46.
Каган Ю. С. — В кн.: Гигиена применения, токсиколо-

гия пестицидов и клиника отравления. Киев, вып. 3, 1965, с. 46.

Павленко С. М. — В кн.: Санитарно-токсикологические методы исследования в гигиене. М., 1975, с. 5—7.

Саноцкий И. В. — В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. М., 1967, вып. 9, с. 7—19.

Сперанский С. В. — Фармакол. и токсикол., 1965, № 1, с. 123.

Шевалев А. Е. — Офтальмол. ж., 1958, № 2, с. 71—73.

Шумская Н. И., Карамзина Н. М. — В кн.: Методы определения токсичности и опасности химических веществ (Токсикометрия). М., 1970, с. 199.

Marquardt P., Koch R. — Naunyn — Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol., 1947, Bd 204, S. 558—566.

Поступила 10/VIII 1979 г.

УДК 613.63:547.558.1

Н. Н. Беляева, Т. А. Быстрова, В. Ф. Кириллов, П. С. Бабурин

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕХНИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ НГЖ-4

I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Использование в гидросистемах самолетов новой взрывопожаробезопасной технической жидкости НГЖ-4 приведет к тому, что в ближайшие годы число лиц, имеющих непосредственный контакт с ней, резко возрастет. Вместе с тем до сих пор отсутствует токсикологическая характеристика жидкости НГЖ-4, необходимая для научного обоснования профилактических мероприятий при получении и применении данного вещества.

Жидкость НГЖ-4 — гигроскопическое синтетическое соединение на основе фосфорорганического эфира с загустителем (органический полимер) и специальной присадкой, имеющее маслянистую консистенцию. Температура кипения выше 250 °C при нормальных условиях не испаряется, хорошо растворяется в жирах.

При комплексных санитарно-гигиенических исследованиях изучены условия труда и состояние здоровья работников некоторых предприятий авиационной промышленности, токсические свойства жидкости НГЖ-4 и ее компонентов в условиях эксперимента, дана гигиеническая оценка индивидуальных средств защиты.

При гигиеническом обследовании производственной среды установлено, что условия труда в целом отвечают санитарным требованиям. Изучение детальных професий показало наличие контакта работающих с технической жидкостью НГЖ-4. Основным путем возможного поступления ее в организм являются незащищенные кожные покровы. При выполнении отдельных технологических операций происходит разбрызгивание жидкости под давлением и попадание ее на слизистые оболочки глаз, носа и полости рта. Данные изучения заболеваемости с временной утратой трудоспособности и углубленный медицинский осмотр работающих с участием профпатолога, невропатолога, оториноларинголога и окулиста, а также результаты лабораторных исследований мочи и крови (общий анализ мочи и крови, определение СОЭ, активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов и щелочной фосфатазы нейтрофилов) не выявили изменений в состоянии здоровья работающих, связанных с воздействием жидкости НГЖ-4. В экспериментальных условиях по общепринятой в токсикологии методике (И. В. Саноцкий) исследованы токсические свойства жидкости НГЖ-4 и ее компонентов (основа и присадка). В эксперименте проводили острую, подострую и хроническую заправку, изучали кумуляцию с применением теста «субхронической токсичности» (Lim и соавт.) и кожно-резорбтивное и кожно-раздражающее действие. Параметры токсичности указанных соединений в опытах определяли путем внутрижелудочного введения белым мышам и крысам веществ в смеси с подсолнечным маслом. Животные контрольной группы получали одно подсолнечное масло.

Результаты острого опыта с учетом групп токсичности вредных веществ (С. Д. Заугольников и соавт.) показали, что жидкость НГЖ-4 и ее компоненты обладают умеренной токсичностью. LD₅₀ для жидкости равна 780,0±99,9 мг/кг (рассчитана по методу Кербера), для основы — 1100±

±11,4 мг/кг (определена по методу Беренса), для присадки — 1020 мг/кг (800,0—1305,0 мг/кг) — рассчитана с помощью пробит-анализа по методу В. Б. Прохорова.

Установленные коэффициенты кумуляции (от 3,0 до 4,4) показали, что по классификации Л. И. Медведя эти вещества обладают средней кумуляцией.

Для изучения характера токсического действия исследуемых соединений на организм в подостром и хроническом экспериментах мы выбрали два соединения: жидкость НГЖ-4, с которой непосредственно контактируют рабочие на производстве, и основу как наиболее весомую составную часть технической жидкости.

Наши исследования в подостром эксперименте с введением в течение 30 дней жидкости НГЖ-4 и ее основы в дозах, составляющих 1/20 LD₅₀ (39 и 55 мг/кг) подтвердили возможность возникновения токсического эффекта у подопытных животных, что проявилось в уменьшении прироста массы, достоверном сокращении количества гемоглобина и числа эритроцитов, снижении активности глутаминпируватной трансаминазы сыворотки крови и увеличении суммационно-порогового показателя — СПП (см. таблицу). Отмечались проходящие нарушения белкового состава сыворотки крови и изменение коэффициентов массы внутренних органов со слабо выраженными патоморфологическими нарушениями в них. Установлено, что действие на организм и жидкости НГЖ-4 и ее основного компонента одинаково направлено. Пороговые количества изучаемых соединений установлены при проведении хронической заправки животных в течение 16 нед в дозах 1/50 и 1/2500 LD₅₀. Наиболее выраженные изменения в ходе хронического эксперимента обнаружены в первые 1—2½ мес заправки. Они заключались в уменьшении числа эритроцитов до 3,04±0,26 млн. (в контроле 3,98±0,12 млн.; P<0,05) и количества гемоглобина до 11,25±0,36 г% (в контроле 12,9±0,32 г%; P>0,05), снижении уровня альбуминов — до 28,9±0,5% (в контроле 37,2±3,9%; P>0,05), β-глобулинов — до 15,6±1,06% (в контроле 21,6±2,6%; P>0,05) на фоне повышения уровня α₁-глобулинов до 20,8±2,0% (в контроле 12,3±0,72%; P<0,05), изменении активности ферментов крови — холинэстеразы (121,0±14,04 ед., в контроле 92±8,2 ед.; P>0,05), альдолазы (32,3±8,1 ед., в контроле 21,3±2,6 ед.; P>0,05) и глутаминатщавелевоуксусной трансаминазы (54±3,7 ед., в контроле 32,9±4,2 ед.; P<0,05), в увеличении СПП (9,0±0,86 В, в контроле 7,8±0,66 В; P>0,05). В дальнейшем адаптационные возможности в основном нивелировали токсическое действие на организм малых количеств изучаемых соединений. Динамика ряда показателей (активности холинэстеразы, трансаминаз, альдолазы, СПП) свидетельствовала о фазовости в развитии интоксикации при действии наибольших из испытанных доз жидкости НГЖ-4 и ее основного компонента на организм подопытных животных. Дозы изучаемых веществ, равные 1/50 LD₅₀, оказались действующими в условиях длительного поступления в организм, причем большее