

## **ВЫЯВЛЕНИЕ ОПАСНОСТИ НЕЙРОПАРАЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АРИЛФОСФАТОВ**

Луковникова Л. В., Сидорин Г. И., Дьякова Л.И., Шестова Г.В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт  
токсикологии Федерального медико-биологического агентства»*

*192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1,*

*Тел/факс: (812) 365-06-80, e-mail: [institute@toxicology.ru](mailto:institute@toxicology.ru)*

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования токсичности огнестойкого турбинного масла, синтезированного на основе дифенил-(n-третбутилфенилфосфата): по параметрам токсичности при введении в желудок и в брюшную полость масло характеризуется как малотоксичное соединение, проявляет слабовыраженные кумулятивные свойства, не раздражает кожные покровы и слизистые, проникает через неповрежденную кожу, повышает активность микросомальных ферментов, не оказывает нейропаралитического действия.

**Ключевые слова:** огнестойкое турбинное масло, арилфосфаты, дифенил-(n-третбутилфенилфосфат, параметры токсичности, нейропаралитическое действие, модель оценки поражения миелиновой оболочки седалищного нерва.

## **THE IDENTIFICATION OF THE RISK OF NEUROPARALITICAL ACTION ARYLPHOSPHATE**

Lukovnikova L.V., Sidorin G.I., Dyakova L.I., Shestova G.V.

*Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency,*

*1, Bekhtereva street, Saint-Petersburg, 192019*

*Tel: (812) 365-06-80, e-mail: [institute@toxicology.ru](mailto:institute@toxicology.ru)*

**Abstract:** The article presents the results of a study of the toxicity of fire-resistant turbine oil a derivative of diphenyl- (n-tert-butylphenyl phosphate). According to toxicity parameters, when administered into the stomach and abdominal cavity, the studied oil is characterized as a low-toxic compound, exhibits mild cumulative properties, do not irritate the skin and mucous membranes, penetrates intact skin, increases the activity of microsomal enzymes, does not have neuroparalytic action.

**Key words:** fire-resistant turbine oil, arylphosphates, diphenyl- (n-tert-butyl phenyl phosphate, toxicity parameters, neuroparalytic effect, sciatic nerve myelin membrane damage assessment model.

**Введение.** Токсикологии органических соединений фосфорной кислоты посвящено множество исследований. В тоже время ряд сторон биологической активности этого класса химических веществ остаются недостаточно изученными. В первую очередь это касается проявления нейропаралитического действия. Первые результаты об опасности развития параличей и парезов у лиц, контактирующих с триарилфосфатами, были опубликованы в 30-х годах прошлого столетия. Было установлено, что развитие тяжелой неврологической патологии является следствием нарушения структуры миелиновой оболочки седалищного нерва [1-3]. Дальнейшие исследования зависимости химического строения и биологического действия арилфосфатов позволило установить ряд закономерностей, имеющих существенное значение для прогнозирования характера их токсического действия. Результаты отечественных и зарубежных ученых показали, что токсичность производных орто-фосфорной кислоты с одной стороны определяется их физико-химическими свойствами, с другой - различным строением радикалов, замещающих водород в молекуле орто-фосфорной кислоты [1-3]. В работах Зильбера Ю.Д. было показано, что для производных фенилфосфата большое значение имеет изомерный состав. Так различные сочетания орто-, мета- и пара-крезильных изомеров (метилфенильных эфиров) может приводить к образованию 10 различных образцов, существенно отличающихся друг от друга токсическими свойствами. Для диметильных (ксиленильных) эфиров таких сочетаний уже может быть 56, а в триарилфосфате, синтезированном из смеси фенола, крезола и ксиленола, количество различных комбинаций изомеров может достигать 220. В ряду арилфосфатов были выделены наиболее активные группы: фенильная, орто-крезильная и 2-ксиленильная. При этом универсальной остается закономерность об исключительной опасности и наибольшей выраженности специфического нейропаралитического действия орто-изомеров арилфосфатов [1-3].

Внимание токсикологов к арилфосфатам связано с их уникальными физико-химическими и эксплуатационными свойствами, чем обусловлено их предпочтение для синтеза огнестойких турбинных масел. Благодаря термической устойчивости трикрезилфосфаты стали широко применять в производстве огнестойких турбинных масел, пластмасс, линолеумов, искусственных кож, эпоксидных смол. Внедрение в промышленность подобных материалов (на основе арилфосфатов) неизбежно связано с исследованием их токсических свойств. Именно поэтому все вновь синтезированные масла (особенно на основе производных орто-фосфорной кислоты) требуют тщательной экспериментальной токсикологической оценки с обязательным исследованием

нейропаралитического действия и проведением морфологических исследований седалищного нерва.

**Цель.** Оценить опасность развития нейропаралитического действия огнестойкого турбинного масла, основным компонентом которого является дифенил-(*n*-третбутилфенилфосфат).

**Материалы и методы.** В работе исследовали синтетическое масло, синтезированное на основе дифенил-(*n*-третбутилфенилфосфата). Эксперименты проводили на белых беспородных мышах, крысах и морских свинках. Опасность повреждения седалищного нерва исследовали на модели, Ю.Д. Зильбера после внутрикожного введения морским свинкам 1,0 г/кг трикрезилфосфата, вызывающего поражение миелиновой оболочки седалищного нерва с последующим развитием параличей [1]. В период наблюдения за животными (30 дней) регистрировали динамику массы тела, состояние нервно-мышечного аппарата (по расстоянию между крайними пальцами задних конечностей - величина «веера» и силы голоса). По окончании эксперимента были проведены морфологические исследования миелиновой оболочки седалищного нерва.

Параллельно на белых беспородных крысах определяли параметры острой токсичности, раздражающее действие и способность масла проникать через неповрежденную кожу. Поступление масла через кожу оценивали по динамике массы тела, способности к суммации подпороговых импульсов, изменению поведения подопытных животных, состоянию мембран эритроцитов; активности ферментов монооксигеназной системы (по скорости окисления гексенала). Кумулятивные свойства изучали по методу Lim et al. [4], исследования аллергенных свойств проводили по методу О.Г. Алексеевой и Л.И. Петкевич и комбинированной эпикутанной сенсibilизации по Л.А. Дугевоу на морских свинках [5].

**Результаты и обсуждение.** Исследования нейропаралитического действия синтетического масла после однократного введения дозы 1,0 г/кг не выявили статистически значимых различий в расстояниях между крайними пальцами задних конечностей (величина «веера»), не было обнаружено и различия в силе голоса животных. Вместе с тем установлено статистически достоверное отставание подопытных животных в прибавлении массы тела. Патоморфологические исследования препаратов седалищного нерва (окраска суданом черным Б) показали, что миелиновая оболочка седалищных нервов имела темно-синий цвет и обычное строение, различий при просмотре препаратов контрольных и подопытных животных не наблюдалось. В препаратах подопытной группы

животных, окрашенных по методу Марки, также как и в препаратах контрольной группы, регистрировалось только бледно-желтое окрашивание фона, в тоже время характерные признаки дегенеративно измененного миелина - глыбки Марки черного цвета, отсутствовали. Таким образом, результаты исследования функционального состояния нервно-мышечного аппарата и морфологических исследований седалищного нерва в модельном эксперименте на морских свинках не выявили у животных после введения масла распада миелиновых волокон и других характерных для интоксикации трикрезилфосфатом изменений, что позволяет сделать вывод об отсутствии способности исследуемого масла оказывать специфическое нейропаралитическое действие.

Исследование токсичности огнестойкого масла показало, что при введении в желудок средняя смертельная доза ( $DL_{50}$ ) составляет более 20000 мг/кг, в брюшную полость – более 5000 мг/кг, что позволяет сравнить масло с малотоксичными соединениями (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Результаты изучения кумулятивных свойств масла показали слабовыраженную способность к кумуляции.

Данные научной литературы свидетельствуют об отсутствии раздражающего действия у производных орто-фосфорной кислоты, однако практически все известные арилфосфаты проникают через неповрежденную кожу в количествах способных вызвать развитие интоксикации [6-8]. В наших экспериментах установлено, что исследуемое масло в результате однократного и повторного нанесения на кожу и слизистые не оказывает раздражающего действия. Повторные накожные аппликации выявили способность проникать через неповрежденную кожу и вызывать появление симптомов интоксикации, типичных для арилфосфатов: активация ферментов микросомального окисления, изменение показателей состояния нервной системы, снижение устойчивости мембран эритроцитов.

После введения животным доз, близких к смертельным, клиническая картина отравления маслом была однотипной: животные становились вялыми, неопрятными, малоподвижными, гибель регистрировалась на 3-4 сутки. При этом не наблюдалось симптомов судорожного «антихолинэстеразного» эффекта, характерного для большинства фосфорорганических соединений [6,8].

**Заключение.** Результаты исследования функционального состояния нервно-мышечного аппарата и морфологических исследований седалищного нерва не выявили у животных повреждений миелиновых структур, что позволяет сделать вывод об отсутствии способности исследуемого масла, основным компонентом которого является дифенил-(п-третбутилфенил)фосфат, оказывать специфическое нейропаралитическое действие.

По уровню токсичности исследуемое масло можно отнести к малотоксичным веществам (4 класс опасности, малотоксичные соединения ГОСТ 12.1.007-76).

После однократного и повторного нанесения на кожу и слизистые глаз масло не вызывает признаков раздражения, но проникает через неповрежденную кожу, повышает активность микросомальных ферментов.

Экспериментально показано, что масло проявляет слабые кумулятивные свойства, не является потенциальным аллергеном.

Для лиц, профессионально контактирующих с производными орто-фосфорной кислоты, необходимо предусмотреть защиту кожных покровов.

### Литература

1. Зильбер Ю.Д. Нейропаралитическое действие ядов. В кн.: Актуальные вопросы промышленной токсикологии. Л.; 1970: 129-144.
2. Зильбер Ю.Д. Особенности токсических свойств триарилфосфатов и некоторые механизмы их демиелинизирующего действия. В кн.: Вопросы общей и частной промышленной токсикологии. Л.; 1965: 135-152.
3. Зильбер Ю.Д., Гадаскина И.Д. Токсичность триарилфосфатов и разработка мероприятий по их безопасному применению в качестве огнестойких турбинных масел. В кн.: Огнестойкие турбинные масла. М.; 1974: 89-99.
4. Lim R. K., Rink K.G., Glass H.G. [at al.] A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie. 1961; 30: 336-353.
5. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. М.: Медицина; 1978.
6. Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Дьякова Л.И. О токсичности и опасности огнестойкого турбинного масла «Турбомас». В кн.: Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды: «Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационального решения». М.; 2018: 213-215.
7. Тиунов Л.А. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных. В кн.: Итоги науки и техники. Токсикология. М.; 1981:12: 5-64.
8. Каган Ю.С. Медико-биологические аспекты проблемы профилактики воздействия пестицидов. Вестник Академии медицинских наук СССР. 1991;1: 48-52.