

ТОКСИЧНОСТЬ И ОПАСНОСТЬ РАЗВИТИЯ НЕЙРОПАРАЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОГНЕСТОЙКИХ ТУРБИННЫХ МАСЕЛ НА ОСНОВЕ ТРИАРИЛФОСФАТОВ

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

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального
медико-биологического агентства»,
192019, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

В работе представлены результаты оценки токсичности и опасности развития нейропаралитического действия огнестойких турбинных масел: «Турбомас», «Т-94» и «Т-95», синтезированных на основе триарилфосфатов. По параметрам токсичности при введении в желудок и в брюшную полость исследованные масла характеризуются как малотоксичные вещества, проявляют слабовыраженные кумулятивные свойства, не раздражают кожные покровы и слизистые, проникают через неповрежденную кожу, повышают активность микросомальных ферментов. Изучение нейропаралитического действия масел «Турбомас», «Т-94» и «Т-95» не выявило у животных наличия клинических и морфологических признаков нарушений нервно-мышечного аппарата, что позволяет исключить возможность проявления нейропаралитического действия у лиц, контактирующих с исследованными маслами.

Ключевые слова: огнестойкие турбинные масла, производные триарилфосфатов, параметры токсичности, модель оценки нейропаралитического действия.

Цит.: Г.И. Сидорин, Л.В. Луковникова, Л.И. Дьякова, Г.В. Шестова. Токсичность и опасность развития нейропаралитического действия огнестойких турбинных масел на основе триарилфосфатов. Токсикологический вестник. 2020; 1: 27-33.

Введение. Исследования токсичности производных орто-фосфорной кислоты обусловлены их широким использованием в промышленности для синтеза огнестойких турбинных масел, в связи с уникальными физико-химическими свойствами арилфосфатов. В тридцатых годах прошлого столетия было синтезировано первое огнестойкое турбинное масло на основе изомеров трикрезилфосфата. Благодаря термической устойчивости трикрезилфосфаты (ТКФ) стали широко применять в производстве пластмасс, линолеумов, искусственных кож, эпоксидных смол, огнестойких турбинных масел, в системах регулирования и смазки турбин, взамен опасных в пожарном отношении минеральных масел. Огнестойкие масла на основе орто-фосфорной кислоты в отличие от минеральных, характеризуются более высокой температурой самовоспламенения (700-740°) и

температурой вспышки (360-240°C вместо 180°C). Именно эти физико-химические свойства позволили отнести огнестойкие масла к классу пожаробезопасных веществ, которые в отличие от минеральных масел при использовании в системах регулирования работы турбин не передают пламя по струе масла. По остальным физико-химическим и эксплуатационным свойствам масла, синтезированные на основе эфиров фосфорной кислоты, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к турбинным маслам. В результате использования в промышленности новых представителей класса орто-фосфорной кислоты было обнаружено, что при контакте с триарилфосфатами у работающих регистрировались неврологические расстройства, параличи и парезы. Клинические и экспериментальные исследования показали, что развитие тяжелой не-

Сидорин Геннадий Иванович (Sidorin Gennadiy Ivanovich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, sidorin.g@mail.ru

Луковникова Любовь Владимировна (Lukovnikova Lubov Vladimirovna), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, lukovnikova.l.v@toxicology.ru

Дьякова Людмила Ивановна (Dyakova Ludmila Ivanovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, lukovnikova.l.v@toxicology.ru

Шестова Галина Владимировна (Shestova Galina Vladimirovna), доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, gvshestova@mail.ru

врологической патологии является следствием нарушения структуры миелиновой оболочки седалищного нерва. В обзорной статье Ю.Д. Зильбера приводятся сведения о массовых отравлениях трикрезилфосфатом, которые характеризовались патологическими проявлениями со стороны центральной и периферической нервной системы в виде вялых парезов и параличей, протекающих по типу миело- и энцефало-радикулополиневритов [1]. Автор приводит данные морфологических исследований погибших, свидетельствующие о выявленной демиелинизации проводящих путей шейного и поясничного отделов спинного мозга и периферических нервов [1,2]. По мнению других исследователей в большом проценте случаев после острых отравлений трикрезилфосфатом оставались стойкие признаки интоксикаций [3,4]. Постепенно в работах, посвященных токсикологии фосфорорганических соединений (ФОС), сформировалось мнение о выраженном различии в характере токсического действия производных фосфорной кислоты, обусловленное для одних ФОС антихолинэстеразным действием, для других – неантихолинэстеразными патологическими проявлениями [1,5,7]. При этом особое внимание уделялось соединениям, способным вызывать повреждение миелиновой оболочки седалищного нерва, приводящие к развитию параличей и парезов. В этой связи появилась необходимость разработки экспериментальной модели, позволяющей оценить наиболее опасное свойство триарилфосфатов – способность повреждать структуру седалищного нерва. Одной из самых известных экспериментальных моделей оценки повреждения миелиновой оболочки седалищного нерва при интоксикации производными орто-фосфорной кислоты, является модель, предложенная Ю.Д. Зильбером [2], которая дает возможность не только выявить факт повреждения морфологической структуры седалищного нерва, но и предотвратить внедрение в промышленность наиболее опасных арилфосфатов, при контакте с которыми у рабочих возможно развитие неврологической патологии в виде нейропатий, параличей и парезов. Несмотря на отсутствие полного представления о патогенезе названной неврологической патологии общепризнанно, что они представляют собой результат реализации нехолинэргических механизмов действия производных орто-фосфорной кислоты [1,5,7]. Тем не менее, как отмечает С.В. Чепур, встречаются мнения, которые можно назвать «...парадоксальными, в ряде случаев весьма спекулятивными сведениями об инициации демиелинизирующей патологии при отравлениях боевыми отравляющими веществами, симптоматика смертельного отравления которыми развивается при поступлении яда в организм в количествах, недостаточных для эффективного взаимодей-

ствия с нехолинэргическими мишенями» [7].

Исследования зависимости химического строения и биологического действия арилфосфатов позволило установить ряд закономерностей, имеющих существенное значение для прогнозирования не только токсичности и опасности арилфосфатов, но и синтезируемых на их основе новых оптимальных рецептур турбинных масел, отвечающих требованиям безопасности и техническим условиям [1,6,8,9]. Было установлено, что для производных фенилфосфатов большое значение имеет изомерный состав. Так различные сочетания орто-, мета- и пара-крезилных изомеров (метилфенильных эфиров) могут приводить к образованию 10 различных образцов масел, существенно отличающихся друг от друга токсическими свойствами. Для диметильных (ксиленильных) эфиров таких сочетаний уже может быть 56, а в триарилфосфате, синтезированном из смеси фенола, крезоло и ксиленолола, количество различных комбинаций изомеров может достигать 220. Экспериментально доказано, что наиболее токсичными и опасными среди изомеров крезилфосфата, являются орто-изомеры, при контакте с которыми регистрируется развитие нейропаралитического действия [1,8,9].

В ряду арилфосфатов были выделены наиболее опасные - «токсофорные» группы: фенильная, орто-крезилная и 2-ксиленильная. При этом универсальной остается закономерность об исключительной опасности и наибольшей выраженности специфического нейропаралитического действия орто-изомеров [1,8,9]. Дальнейшие исследования убедительно показали, что нейропаралитическое действие сохраняется лишь у тех изомеров, метильная группа которых находится в орто-положении: 2,3; 2,4; 2,5; 2,6. Перенос метильной группы в молекуле триксиленилфосфатов в положение 3,4 и 3,5 приводит к снижению проявлений нейропаралитических свойств и ослабляет общетоксическое действие изомеров арилфосфатов [1,8]. Выявленные закономерности были использованы для синтеза высокотемпературных турбинных масел, в результате чего синтезированные на их основе огнестойкие масла практически нетоксичны [6]. При введении в желудок лабораторным животным средняя смертельная доза (DL_{50}) составляет от 20,0 до 25,0 г/кг и более. Кроме того, доказана закономерность проявления нейропаралитических свойств арилфосфатов от количества орто-замещенных метильных радикалов. Так специфическая токсичность моноортокрезилфосфата примерно в 10 раз больше, чем у триортокрезилфосфата и в ряду может быть представлена следующим образом: моноортокрезилфосфат > диортокрезилфосфат > триортокрезилфосфат [9]. Такая же зависимость сохраняется для ксиленилфосфатов, содержащих

метильную группу в орто-положении [1,8].

При выполнении морфологических исследований регистрировали разной степени выраженности нарушения липидной структуры миелиновых оболочек двигательных нервов. В зависимости от дозы выраженность демиелинизации варьировала, и в ряде случаев приводила к поражению осевого цилиндра, что еще больше затрудняло процесс восстановления [1,4,9].

Многочисленные гигиенические исследования показали, что существует опасность загрязнения воздуха производственных помещений маслами на основе триксиленилфосфатов через систему смазки турбин, имеющих большое количество технологических неплотностей, наличия открытых поверхностей, где образуются аэрозоли дезинтеграции и конденсации [6, 10]. В этой связи, несмотря на необходимость разработки и внедрения в промышленность новых рецептур масел на основе триарилфосфатов, исследования их нейротоксических свойств до сих пор не потеряли актуальности, поскольку представители этого класса соединений могут оказывать нейропаралитическое действие и представлять реальную опасность для здоровья работающих.

Цель исследования - оценить токсичность и опасность развития нейропаралитического действия при контакте с огнестойкими маслами на основе триарилфосфатов: «Турбомас», «Триксиленилфосфат-94» («Т-94») и «Триксиленилфосфат-95» («Т-95»).

Материалы и методы исследования. В работе исследованы три огнестойких масла: «Турбомас», «Триксиленилфосфат-94» («Т-94») и «Триксиленилфосфат-95» («Т-95»).

Масло «Турбомас» представляет собой синтетическую жидкость на основе эфиров фосфорной кислоты, без вязкостных присадок. Основным компонентом масла «Турбомас» является: дифенил-(п-третбутилфенил) фосфат-(70-95%), ди-пара-третбутилфенилфосфат-(5-30%), трифенилфосфат-(0-5%). По агрегатному состоянию масло «Турбомас» - маслянистая жидкость без цвета и запаха, плотность (при 20°C) 1,155 г/см³, температура кипения 450°C при 760 мм рт.ст., температура самовоспламенения 700°C.

Масла: «Триксиленилфосфат-94» («Т-94») и «Триксиленилфосфат-95» («Т-95») – маслянистые малолетучие жидкости, плохо растворимые в воде, растворимые в жирах, представляют собой смесь изомеров триксиленилфосфата, плотность «Т-94» – 1,130 г/см³, «Т-95» – 1,131 г/см³, Tкип. >350°C.

Эксперименты проводили на половозрелых, теплокровных животных: белых мышах, белых крысах, морских свинок. Определение параметров острой токсичности выполнялись на беспородных белых крысах и мышах, массой 180-200 г

и 18-20 г соответственно. Кумулятивные свойства масел исследовали на белых крысах по методу Lim et al. при введении в желудок, начиная с 0,1 от максимально возможной переносимой дозы, равной 20000 мг/кг, и далее по предлагаемой авторами схеме [11]. Способность исследуемых масел к кумуляции оценивали по смертельному эффекту, по влиянию масел на нервную систему (по суммации подпороговых импульсов, «норковому» рефлексу), по активности цитохром Р-450-зависимых МОГ, регистрируемую по продолжительности гексеналового сна [12, 13, 14]. Определение времени окисления гексенала (по длительности сна экспериментальных животных) относится к косвенным методам оценки состояния цитохром Р-450-зависимых МОГ. Метод прост в исполнении, и, вместе с тем, достаточно информативен. Поскольку гексенал относится к субстратам первого типа цитохром Р-450-зависимых МОГ, скорость его окисления, определяемая продолжительностью гексеналового сна, характеризует функциональное состояние цитохром Р-450-зависимых МОГ [14].

Исследование раздражающего действия масел проводили на крысах и морских свинок. У животных освобождали от шерсти симметричные участки кожи спины, размером 2х2 см, на которые наносили вещества в нативном виде. Время экспозиции - 4 часа, ежедневно, в течение 14 дней.

Способность проникать через неповрежденную кожу (кожно-резорбтивное действие) изучали на беспородных белых крысах путем нанесения масел на выстриженный участок кожи 2х2 см ежедневно на 4 часа в течение 14 дней. О резорбции масел судили по изменению скорости окисления гексенала, активности битирилхолинэстеразы, [14, 15], изменению массы тела животных, печени, семенников, простаты.

Оценку аллергенного эффекта проводили методом комбинированной сенсibilизации по Л.А. Дуевой [16].

Опасность повреждения седалищного нерва и как следствие - развитие нейропаралитического эффекта при действии исследуемых масел («Турбомас», «Т-94», «Т-95») исследовали на модели, предложенной Ю.Д. Зильбером [1,2]. Морским свинок внутрикожно вводили 1,0 г/кг масла (доза равная дозе трикрезилфосфата, эталонного вещества, вызывающего нейропаралитический эффект). За животными наблюдали 30 дней, регистрировали динамику массы тела, состояние нервно-мышечного аппарата (по расстоянию между крайними пальцами задних конечностей, т.е. по величине «веера», и силе голоса).

По окончании эксперимента были проведены морфологические исследования миелиновой оболочки седалищного нерва.

Результаты и обсуждение. Картина отравления

животных после однократного введения исследуемых масел на уровне доз, близких к смертельным, была однотипной: животные становились вялыми, малоподвижными, неопрятными, гибель регистрировали на 2-4 сутки. При этом симптомов судорожного «холинэстеразного» эффекта, характерного для фосфорорганических веществ, не наблюдалось.

По результатам исследования острой токсичности при однократном введении в желудок изучаемых масел («Турбомас», «Т-94» и «Т-95») гибели животных не наблюдалось. Представленные в таблице 1 параметры токсичности масел позволяют сравнить их по уровню токсичности с три-3,5-ксиленилфосфатом, средняя смертельная доза (DL_{50}) которого составляет 25000 мг/кг, и отнести к малотоксичным и малоопасным соединениям (4 класс опасности, ГОСТ 12.1.007-76).

При исследовании кумулятивных свойств после введения суммарной дозы каждого масла 24400 мг/кг в желудок гибели животных не наблюдали, что позволяет в соответствии с классификацией Л.И. Медведя охарактеризовать изучаемые масла («Турбомас», «Т-94» и «Т-95») как вещества IV класса опасности, проявляющими слабые кумулятивные свойства ($K_{\text{кумулятив}} > 5$). Характеристики функционального состояния нервной системы (способность к суммации подпороговых импульсов «СПП» и «норковый» рефлекс) практически не отличались от контрольной группы, $p > 0,05$. Однако, как показали выполненные исследования, были обнаружены изменения активности цитохром Р-450-зависимых МОГ в виде уменьшения продолжительности гексеналового сна и увеличения массы печени, таблица 2. Известно, что многофункциональный ферментный комплекс, локализованный в основном на мембранах эндоплазматического ретикулаума клеток печени и почек (цитохром Р-450-зависимые МОГ) осуществляет превращения чужеродных соединений наряду с метаболизмом многих гидрофобных субстратов эндогенного происхождения: холестерина, гормонов, жирных кислот, витаминов и т.п. Поэтому поступление экзогенных химических

веществ, особенно жирорастворимых, подобных исследованным маслам, может приводить к изменению активности цитохром Р-450-зависимых МОГ, нарушению детоксицирующей функции печени и функциональным расстройствам многих органов и систем [14].

Известно, что практически все исследованные арилфосфаты, не оказывая местного раздражающего действия, способны проникать через неповрежденную кожу и вызывать развитие клинических симптомов интоксикации [1, 5, 6, 8]. Подтверждение этому были получены в наших исследованиях [17]. Однократные и повторные аппликации на кожу исследуемых масел не приводили к видимым изменениям целостности кожных покровов. Однако, было установлено, что масло «Турбомас» после повторного нанесения на кожу, проникает через неповрежденную кожу, вызывая повышение активности микросомальных ферментов, о чем свидетельствует достоверное уменьшение времени окисления гексенала ($21,89 \pm 1,91$ мин продолжительность сна у животных контрольной группы против $13,0 \pm 1,57$ мин у подопытных животных, $0,002 < p < 0,01$), одновременно регистрировали увеличение массы печени ($6,72 \pm 0,35$ г у контрольной группы животных, $8,47 \pm 0,34$ г у подопытной, $0,002 < p < 0,01$).

Однократная экспозиция масел на кожу и слизистые глаз на основе триксиленилфосфатов («Т-94» и «Т-95») не приводила к гибели животных, не вызывала видимых изменений кожных покровов и слизистых глаз. Повторные 14-дневные аппликации на кожные покровы белых крыс (с ежедневной 4-х часовой экспозицией) обнаружили способность ингибировать активность бутирилхолинэстеразы после аппликаций масла «Т-94» на 34% ($p < 0,001$) и на 30,4% ($p < 0,001$) после аппликаций масла «Т-95», что является характерным для действия эфиров орто-фосфорной кислоты. Оба масла вызывали увеличение скорости окисления гексенала ($p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы, таблица 3. Наряду с повышением активности микросомальных МОГ после накожных аппликаций исследованных ма-

Таблица 1

Параметры острой токсичности (DL_{50}) исследуемых масел

Название исследуемого масла	Параметры острой токсичности	
	введение в желудок, DL_{50} в мг/кг	введение в брюшную полость DL_{50} в мг/кг
Турбомас	20000,0	5000,0
Триксиленилфосфат -94	22600,0	—
Триксиленилфосфат -95	22620,0	—
Три -3,5-ксиленилфосфат	25000,0	—

Таблица 2

Изменение длительности гексеналового сна и массы печени белых крыс при исследовании кумулятивных свойств огнестойких масел ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели	Группы животных	Названия масел		
		Турбомас	T-94	T-95
Длительность гексеналового сна (мин)	контрольная	24,67±1,50	24,67±1,50	24,67±1,50
	подопытная	13,18±2,14 $p < 0,001$	10,12±1,14 $p < 0,001$	12,16±2,64 $p < 0,001$
Масса печени (г)	контрольная	10,21±0,56	10,21±0,56	10,21±0,56
	подопытная	18,64±1,30 $p < 0,001$	16,90±2,13 $p < 0,02$	17,31±1,87 $p < 0,002$

Таблица 3

Изменение длительности гексеналового сна, массы печени, семенников, предстательной железы белых крыс после кожных аппликаций огнестойких масел на основе триксиленилфосфата (T-94, T-95, $M \pm m$, $n=10$)

Показатели	Группы животных	Названия масел	
		T-94	T-95
Длительность гексеналового сна (мин)	контрольная	20,64±2,61	20,64±2,61
	подопытная	12,16±2,02 $p < 0,01$	12,21±1,83 $p < 0,01$
Масса печени (г)	контрольная	6,94±0,62	6,94±0,62
	подопытная	9,68±1,03 $p < 0,05$	10,16±0,83 $p < 0,05$
Масса семенников (г)	контрольная	3,02±0,11	3,02±0,11
	подопытная	2,83±0,12 $p > 0,05$	2,95±0,15 $p > 0,05$
Масса предстательной железы (г)	контрольная	1,64±0,21	1,64±0,21
	подопытная	1,34±0,13 $p > 0,05$	1,23±0,18 $p > 0,05$

сел установлено достоверное увеличение массы печени ($p < 0,05$, табл. 3), предстательной железы на 20% при действии T-94 ($p > 0,05$), на 24% при интоксикации T-95 ($p > 0,05$) и выявлена тенденция к уменьшению массы семенников ($p > 0,05$, табл.3), что согласуется с известной информацией о влиянии арилфосфатов на половые железы (семенники, простату), как проявление их E-авитаминозного эффекта [1, 6, 8].

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что масла на основе триксиленилфосфатов («T-94» и «T-95»), также как практически все известные представители класса арилфосфатов, не оказывая местного раздражающего действия на кожу и слизистые, способны проникать через нее и приводить к развитию интоксикации.

По мнению некоторых авторов, отравление триарилфосфатами представляет собой не изолированный миелотоксический (демиелинизирующий) процесс седалищного нерва, а является генерализованным поражением мембран, с преи-

мущественным изменением их липидных структур [5,14]. Исследования Ю.С. Кагана, Л.А. Тиунова показали, что в организме экспериментальных животных трикрезилфосфаты подвергаются биотрансформации с одновременным угнетением в организме ферментов микросомальных МОГ печени [5,14]. Образующиеся промежуточные метаболиты триарилфосфатов способны взаимодействовать с липидными компонентами мембран, в том числе и миелиновой оболочки, окружающей осевой цилиндр, вызывая развитие характерного клинического симптомокомплекса, подобного тому, что имеет место при отравлении трикрезилфосфатом [1, 9, 18, 19, 20, 21].

Еще одним подтверждением того, что нейрорапалитическое действие арилфосфатов не избирательный процесс поражения миелиновых оболочек, а представляет собой генерализованное поражение мембран с преимущественным повреждением их липидных структур, является появление признаков E-авитаминозной недостаточности

Изменение массы тела морских свинок после внутрикожного введения 1,0 г/кг исследуемых огнестойких масел Турбомас, Т-94, Т-95 ($M \pm m$, $n=10$)

Названия исследуемых масел	Изменение массы тела морских свинок (г)	
	масса тела морских свинок (г) в начале эксперимента	масса тела морских свинок (г) через 30 дней
Турбомас	878,66±31,40	866,83±22,91 p>0,05
Т-94	880,24±22,80	876,34±32,60 p>0,05
Т-95	882,60±34,27	868,82±12,33 p>0,05
Контрольная группа	888,75±38,03	910,75±40,0 p>0,05

в виде: дистрофии мышц, креатинурии, повышении активности протеолитических ферментов, атрофии семенников, снижении перекисной резистентности эритроцитарных и других мембран [5, 6, 8, 14, 17].

Исследования нейропаралитического действия масел «Турбомас», «Т-94», «Т-95» 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 отставание подопытных животных в прибавлении массы тела, таблица 4.

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, можно было видеть только бледно-желтое окрашивание фона, в тоже время характерные признаки дегенеративно измененного миелина - глыбки Марки черного цвета, отсутствовали.

Экспериментально доказано, что изучаемые масла «Турбомас», «Т-94», «Т-95» не вызывают сенсibilизации организма и не являются потенциальными аллергенами.

Заключение. Результаты изучения специфического нейропаралитического действия масел «Турбомас», «Т-94» и «Т-95» не выявили у испытуемых животных наличия клинических и морфологических признаков нарушений функций нервно-мышечного аппарата,

что позволяет исключить возможность проявления нейропаралитического действия у лиц, контактирующих с исследованными маслами.

По уровню токсичности изученные масла: «Турбомас», «Т-94» и «Т-95» можно сравнить с малотоксичными веществами - 4 класс опасности (малотоксичные соединения ГОСТ 12.1.007-76).

Огнестойкие масла («Турбомас», «Т-94» и «Т-95») после однократного и повторного нанесения на кожу и слизистые глаз не вызывают признаков раздражения, но проникают через неповрежденную кожу, повышают активность микросомальных ферментов печени, поэтому при производстве и применении масел «Турбомас», «Т-94» и «Т-95» необходимо предусмотреть защиту кожных покровов.

Экспериментально доказано, что исследованные масла («Турбомас», «Т-94» и «Т-95») не вызывают сенсibilизации и не являются потенциальными аллергенами, проявляют слабые кумулятивные свойства.

Обязательным условием при внедрении в промышленность новых рецептур огнестойких масел на основе триарилфосфатов является исследование нейропаралитического действия, поскольку представители этого класса соединений, в зависимости от изомерного состава, могут приводить к повреждению миелиновых структур седалищного нерва. В настоящее время синтез менее токсичных и опасных образцов турбинных масел осуществляется по двум направлениям: с одной стороны - ограничением содержания в рецептуре масла орто-изомеров трикрезилфосфата с 37% до 1%, с другой стороны - заменой орто-изомеров на менее токсичные арилфосфаты, например, триксиленилфосфаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Дрогичина Э.А. Токсические полиневриты и энцефаломиелополиневриты.

М.: Медицина; 1959.

4. Дрогичина Э.А., Толгская М.С. К гистологии нервной системы при экспериментальной интоксикации

триортокрезилфосфатом. Труды АМН СССР. 1954; 31: 189-202.

5. *Kagan Yu.S.* Медико-биологические аспекты проблемы профилактики воздействия пестицидов. Вестник Академии медицинских наук СССР. 1991;1: 48-52.

6. *Zil'ber Yu.D., Gadaskina I.D.* Токсичность триарилфосфатов и разработка мероприятий по их безопасному применению в качестве огнестойких турбинных масел. В кн.: Огнестойкие турбинные масла. М.; 1974: 89-99.

7. *Chepur S.V.* Отдаленные органофосфатные нейропатии: патогенез, профилактика и лечение. Токсикологический вестник. 2010; 3: 42-43.

8. *Dvorkin E.A.* Химическое строение и биологическое действие сложных эфиров ортофосфорной кислоты. В кн.: Некоторые вопросы экспериментальной

промышленной токсикологии. Л.; 1977: 18-23.

9. *Henschler D.* Die Trikresylphosphat Vergiftung. Klinische Wochen-schrift. 1958; 36 (14): 663-674.

10. *Trofimov V.A., Dvorkin E.A.* Токсиколого-гигиеническая оценка огнестойкого масла ОМТИ. Гигиена труда. 1974; 10: 25-28.

11. *Lim R. K., Rink K.G., Glass H.G.* [at al.] A metod 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.

12. *Zakusov V.V.* Фармакология центральных синапсов. Москва: Медицина, 1973.

13. *Frolova A.D., Dvorkin E.A., Lisman M.B., Lukovnikova L.V., Nechaeva E.N., Sidorin G.I.* К использованию

показателей поведенческих реакций в токсикологическом эксперименте. Гигиена и санитария. 1980; 8:53-57.

14. *Tiunov L.A.* Основные механизмы метаболизма ксенобiotиков в организме человека и животных. В кн.: Итоги науки и техники. Токсикология. М.; 1981:12: 5-64.

15. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник под редакцией В.В.Меньшикова. Москва: Медицина, 1987.

16. *Alekseyeva O.G., Duyeva L.A.* Аллергия к промышленным химическим соединениям. М.: Медицина; 1978.

17. *Lukovnikova L.V., Sidorin G.I., Dyakova L.I.* 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.

18. *Song M. I.* Involvement of autophagy in tri-orto-cresyl phosphate-induced delayed neuropathy in hens. Neurochemistry International. 2014; 64: 1-8.

19. *Reji K. K., Mathew V., Zachariah A.* [et al.] Extrapyramidal effects of acute organophosphate poisoning. Clinical toxicology. 2016; 54 (3): 259-265.

20. *Abuser Coskun, Afsin Emre Kayipmaz, Sedat Ozbay1, Osman Mahir Okur* Delayed organophosphate induced polyneuropathy. Medical Science and Discovery. 2015; 4 (2): 271-274.

21. *Indu T.H., Raja D., Ponnusankar S.* Toxicoepidemiology of acute poisoning cases in secondary care hospital in rural South India: A five-year analysis. Postgraduate Medical Journal. 2015; 61 (3): 159-162.

REFERENCES:

1. *Zil'ber Yu.D.* Neuroparalytic action of poisons. In: Topical issues of industrial toxicology. Leningrad; 1970: 129-144.; (in Russian).

2. *Zil'ber Yu.D.* Peculiarities of toxic properties of triaryl phosphates and some mechanisms of their demyelinating action. In: Questions of general and private industrial toxicology. Leningrad; 1965: 135-152. (in Russian).

3. *Drogichina E.A.* Toxic polyneuritis and encephalomyeloneuritis. Moscow: Meditsina; 1959. (in Russian).

4. *Drogichina E.A., Tolgskaya M.S.* To the histology of the nervous system during experimental intoxication with triortoresylphosphate. Trudy AMN SSSR. 1954; 31: 189-202. (in Russian).

5. *Kagan Yu.S.* Biomedical aspects of the problem of preventing exposure to pesticides. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1991;1: 48-52. (in Russian).

6. *Zil'ber YU.D., Gadaskina I.D.* The toxicity of triaryl phosphates and the development of measures for their safe use as fire-

resistant turbine oils. In: Fire-resistant turbine oils. Moscow; 1974: 89-99. (in Russian).

7. *Chepur S.V.* Distant organophosphate neuropathies: pathogenesis, prevention and treatment. Toksikologicheskiy vestnik. 2010; 3: 42-43. (in Russian).

8. *Dvorkin E.A.* Chemical structure and biological action of orthophosphoric acid esters. In: Some issues of experimental industrial toxicology. Leningrad; 1977: 18-23. (in Russian).

9. *Henschler D.* Die Trikresylphosphat Vergiftung. Klinische Wochen-schrift. 1958; 36 (14): 663-674.

10. *Trofimov V.A., Dvorkin E.A.* Toxicological and hygienic assessment of fire-resistant oil OMTI. Gигиена труда. 1974; 10: 25-28. (in Russian).

11. *Lim R. K., Rink K.G., Glass H.G.* [at al.] A metod 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.

12. *Zakusov V.V.* Farmakologiya central'nyh sinapsov. Moscow: Medicina; 1973. (in Russian).

13. *Frolova A.D., Dvorkin E.A., Lisman M.B., Lukovnikova L.V., Nechaeva E.N., Sidorin G.I.* K ispol'zovaniyu pokazatelej povedencheskih reakcij v toksikologicheskom eksperimente. Gигиена i sanitariya. 1980; 8:53-57. (in Russian).

14. *Tiunov L.A.* The main mechanisms of xenobiotic metabolism in humans and animals. In: Results of science and technology. Toxicology. Moscow; 1981: 12: 5-64. (in Russian).

15. Laboratory research, methods in clinic V.V. Men'shikova. Moscow: Medicina, 1987 (in Russian).

16. *Alekseyeva O.G., Duyeva L.A.* Allergy to industrial chemicals. Moscow: Medicina; 1978. (in Russian).

17. *Lukovnikova L.V., Sidorin G.I., Dyakova L.I.* About toxicity and danger of fire-resistant turbine oil «Turbomas». In: Materials of the International Forum of the Scientific Council of the Russian Federation on

Human Ecology and Environmental Hygiene: «Current problems of assessing, forecasting and managing environmental risks to public health and the environment, ways to solve them rationally Moscow»; 2018: 213-215. (in Russian).

18. *Song M. I.* Involvement of autophagy in tri-orto-cresyl phosphate-induced delayed neuropathy in hens. Neurochemistry International. 2014; 64: 1-8.

19. *Reji K. K., Mathew V., Zachariah A.* [et al.] Extrapyramidal effects of acute organophosphate poisoning. Clinical toxicology. 2016; 54 (3): 259-265.

20. *Abuser Coskun, Afsin Emre Kayipmaz, Sedat Ozbay1, Osman Mahir Okur* Delayed organophosphate induced polyneuropathy. Medical Science and Discovery. 2015; 4 (2): 271-274.

21. *Indu T.H., Raja D., Ponnusankar S.* Toxicoepidemiology of acute poisoning cases in secondary care hospital in rural South India: A five-year analysis. Postgraduate Medical Journal. 2015; 61 (3): 159-162.

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

TOXICITY AND HAZARD OF NEUROPARALYTIC ACTION OF FIRE-RESISTANT TURBINE OILS BASED ON TRIARYL PHOSPHATES

Institute of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

The paper presents the results of assessing the toxicity and danger of the development of neuroparalytic effect of fire-resistant turbine oils «Turbomas», «T-94» and «T-95» based on triaryl phosphates. According to the toxicity parameters, the studied oils are low-toxic substances, exhibit weakly expressed cumulative properties, do not irritate the skin and mucous membranes, penetrate through intact skin, and increase the activity of microsomal enzymes, when injected into the stomach and abdominal cavity. The study of the neuroparalytic action of oils «Turbomas», «T-94» and «T-95» did not reveal the presence of clinical and morphological signs of disorders of the neuromuscular apparatus in animals, which makes it possible to exclude the possibility of neuroparalytic action in persons in contact with the studied oils.

Keywords: fire-resistant turbine oils, triaryl phosphate derivatives, toxicity parameters, model for assessing neuroparalytic action.

Quote: G.I. Sidorin, L.V. Lukovnikova, L.I. Dyakova, G.V. Shestova. Toxicity and hazard of neuroparalytic action of fire-resistant turbine oils based on triaryl phosphates. Toxicological Review. 2020; 1: 27-33.

Переработанный материал поступил в редакцию 15.11.2019 г.