

**ПЕРВИЧНАЯ  
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
МЕТИЛ-ТРЕТ-АМИЛОВОГО ЭФИРА**

Главная опасность для современного мира – это физическая нехватка энергоносителей. За последние десятилетия во многих странах значительно вырос уровень жизни и как следствие уровень потребления энергии. При нынешних темпах уровень спроса на энергоресурсы не может быть спрогнозирован, однако известно, что: общие запасы нефти (разведанные и неразведанные) в мире составляют приблизительно от 2500 до 3900 млрд. баррелей (около 400 млрд. тонн). За всю свою историю человечество «сожгло» 900 млрд. баррелей. При таких темпах потребления, разведанной нефти хватит примерно на 40 лет, неразведанной — ещё на 10—50 лет. С другими энергоресурсами складывается схожая ситуация.



# Есть 2 направления решения проблемы.

## Экономия имеющихся ресурсов. (это даст нам время)

- Экономия электрической энергии
- Экономия тепла
- Экономия воды
- Экономия газа
- Экономия моторного топлива

## Поиск новых видов энергоресурсов.

- Управляемый термоядерный синтез
- Геотермальная энергетика
- Биотопливо и т.д.



**Один из способов экономии – повышение октанового числа моторного топлива.**

Октáновое числó — показатель, характеризующий детонационную стойкость топлива (способность топлива противостоять самовоспламенению при сжатии) для двигателей внутреннего сгорания.

# Детонационная стойкость.

**Детонационная стойкость — параметр, характеризующий способность топлива противостоять самовоспламенению при сжатии. Это важнейшая количественная характеристика топлива, на основе которой определяется его сортность и применимость в двигателях той или иной конструкции.**

Для легкотопливных двигателей важна высокая детонационная стойкость топлива (как правило, бензина). В данном случае, она измеряется параметром, называемым «октановое число».

Высокая детонационная стойкость бензинов обеспечивает их нормальное сгорание на всех режимах эксплуатации двигателя. При сжатии рабочей смеси, температура и давление повышаются, и начинается окисление углеводородов, которое интенсифицируется после воспламенения смеси. Если углеводороды несгоревшей части топлива обладают недостаточной стойкостью к окислению, начинается интенсивное накапливание перекисных соединений, а затем — их взрывной распад. При высокой концентрации перекисных соединений, происходит тепловой взрыв, который вызывает самовоспламенение топлива.

Самовоспламенение части рабочей смеси перед фронтом пламени приводит к взрывному горению оставшейся части топлива — к так называемому «детонационному сгоранию», «детонации». Детонация вызывает перегрев, повышенный износ, или даже местные разрушения двигателя, и сопровождается резким характерным звуком, падением мощности, увеличением дымности выхлопа. На возникновение детонации оказывают влияние состав применяемого бензина и конструктивные особенности двигателя.

# Эфир метил-трет-амиловый (МТАЭ) CH<sub>3</sub>—O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Эфир метил-трет-амиловый - бесцветная жидкость с эфирным запахом; растворим в этаноле, диэтиловом эфире, плохо - в воде. Легко воспламеняется и образует взрывоопасные смеси с воздухом.

Эфир метил-трет-амиловый (МТАЭ) используется в качестве высокооктанового компонента автомобильных бензинов, аналогично метил-трет-бутиловому эфиру (МТБЭ). Однако в отличие от МТБЭ, МТАЭ имеет более низкое давление насыщенных паров и большую теплоту сгорания, что весьма важно с точки зрения эксплуатационных свойств топлива. За счёт связанного кислорода МТАЭ способствует снижению содержания окиси углерода в продуктах сгорания за счёт повышения полноты сгорания топлива.

МТАЭ имеет высокое октановое число смешения (около 100 по моторному методу и около 112 по исследовательскому методу).

СДНОРС



ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
Новосибирская область, Новосибирск, ул. Троицкая, 10

ПАСПОРТ №  
Эфир метил-трет-амиловый  
(МТАЭ)  
по СТО 91051486-006-2012

Дата изготовления 17.09.2012

Масса нетто \_\_\_\_\_

№ товарной емкости \_\_\_\_\_

№ железнодорожной вагон \_\_\_\_\_

| Наименование показателей  | Норма               | Фактически     |
|---|---------------------|----------------|
| 1 Внешний вид   | Прозрачная жидкость | соотв. СТО     |
| 2 Массовая доля суммы МТАЭ и метилпентениловых эфиров, %, не менее<br>в т. ч. массовая доля МТАЭ, %, не менее | 98,0<br>89,0        | 98,38<br>91,99 |
| 3 Массовая доля спиртов, %, не более<br>в т. ч. массовая доля метанола, %, не более                           | 1,5<br>0,5          | 0,53<br>0,01   |
| 4 Массовая доля углеводородов C <sub>5</sub> и C <sub>10</sub> , %, не более                                  | 1,5                 | 0,80           |
| 5 Массовая доля влаги, %, не более  | 0,1                 | 0,03           |
| 6 Механические примеси  | отсутствие          | отсутствие     |

Примечание - Массовая доля всех компонентов по показателям 2,3,4 приведена без учета углеводородов C<sub>6</sub>

Эфир метил-трет амиловый соответствует СТО 91051486-006-2012



Начальник смены ЦТАК

Депутатова Ю.Ю.

# Описание вещества.

Метил-трет-амиловый эфир (далее – МТАЭ) не безопасен для человеческого организма, хотя и не является высокотоксичным соединением. При попадании МТАЭ в воду она приобретает неприятный вкус и запах. Этот оксигенант действует угнетающим образом на центральную нервную систему, и это действие обратимо. Через неповрежденную кожу практически не проникает. Местное действие на кожу отсутствует. Попадание в глаза жидкого продукта вызывает легкое раздражение конъюнктивы, но на роговицу глаза не оказывает вредного действия. В организме не накапливается (не кумулируется). Лимитирующий показатель вредности – органолептический (запах, привкус).

Отдельно стоит сказать о потенциальной опасности МТАЭ как канцерогена. Всемирная организация здравоохранения не относит его к числу соединений, способных вызывать онкологические заболевания у людей. Немногочисленные и, отчасти, спорные исследования, проводимые на крысах, показали, что при очень высоких дозах препарат может быть потенциальным канцерогеном для грызунов, однако в силу специфических особенностей строения организмов крысы и человека, этот вывод не может быть распространен на людей.

Отсутствие литературных данных о действии метил-трет-амилового эфира на организм послужило основанием для выяснения характера биологического действия этого оксигенанта на организм экспериментальных животных при хроническом внутрижелудочном и эпикутанном воздействии.

Согласно санитарному законодательству, все новые вещества при промышленном производстве и применении должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в объеме обоснования гигиенического норматива.



**Целью настоящих исследований является экспериментальное изучение и оценка токсических, иммунетоксических, гемотоксических свойств препарата метил-трет-амиловый эфир в острых и хронических опытах для обоснования предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны и ОБУВ в атмосферном воздухе.**

Исследованиям подвергали нативный препарат метил-трет-амиловый эфир, произведенный в Германии. Препарат для исследований представлен ОАО «Мозырский НПЗ» .

Токсиколого-гигиеническое изучение препарата выполнено на лабораторных животных трех видов (рандобредные белые крысы, белые мыши и кролики) в соответствии с действующими нормативно-техническими и методическими документами Минздрава Республики Беларусь [1-5].

# Схема и объем токсиколого-гигиенических исследований



| Название эксперимента и схемы его проведения   | Вид и количество животных | Методы исследований  |
|--|---------------------------|--|
| 1  | 2                         | 3  |
| 1 Оценка токсических свойств препарата в острых опытах при однократном введении в максимальных дозах интраназально, внутривентрикулярно и внутривенно. | Белые мыши и крысы        | Визуальное наблюдение, учет гибели и клинических проявлений интоксикации . |
| 2 Изучение влияния на слизистые оболочки и орган зрения путем однократного введения 50 мкл препарата в нижний конъюнктивальный свод глаз животных.     | Кролики                   | Визуальное наблюдение в течение 7 суток .                                  |
| 3 Изучение первично-раздражающего действия на кожу при однократном воздействии в дозе по 20 мг/см <sup>2</sup> кожи туловища.                          | Белые крысы               | Клиника и визуальное наблюдение.   |
| 4 Изучение кожно-резорбтивного действия 50% раствора МТАЭ на раст. масле при эпикутанном воздействии в течение месяца на хвосты белых крыс.            | Белые крысы               | Клиника и визуальное наблюдение.   |
| 5 Изучение кумулятивного действия МТАЭ при месячном внутривентрикулярном введении в дозе по 1/10 ЛД <sub>50</sub> (681 мг/кг, 5% на раст. масле).      | Белые крысы               | Клиника и визуальное наблюдение.   |
| 6 Изучение биологического действия МТАЭ при интраназальном введении в течение месяца в концентрации мг/м <sup>3</sup>                                  | Белые крысы               | Клиника и визуальное наблюдение.   |

# **Основные методы и методические приемы, использованные при токсиколого-гигиенических исследованиях препарата**



| Методы исследования   | Принцип метода  |
|---|---|
| 1   | 2   |
| 1 Масса тела, относительные коэффициенты массы тела   | Взвешивание животных на весах типа ВНЦ-2 с точностью $\pm 2,0$ г, органов – на электронных весах с точностью $\pm 0,001$ г.   |
| 2 Оценка эритематозных реакций кожи   | Измерение с помощью колориметрической линейки С.В. Суворова   |
| 3 Толщина кожной складки белых крыс   | Измерение при помощи микрометра   |
| 4 Содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, цветной показатель, лейкограмма периферической крови | Унифицированные методы клинической гематологии. Определение на автоматическом гемоцитометре   |
| 5 Определение содержания Т-лимфоцитов в крови   | Микроскопия Е-розеткообразующих клеток при обработке лейкоконцентрата крови   |
| 6 Реакция специфического, спонтанного и стимулированного НСТ-теста (РСНСТ, НСТ-тест)                    | Измерение на многоканальном спектрофотометре интенсивности восстановления нитросинего тетразолия в формазан при воздействии на лейкоконцентрат препаратом и стимулятором – опсонизированным зимозаном с оценкой в % возрастания НСТ по отношению к контролю, по индексу стимуляции по сравнению со спонтанным уровнем |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 7  | Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови (ЦИК) | Связывание иммунных комплексов с раствором ПЭГ-6000 и измерением преципитата на спектрофотометре   |
| 8  | Содержание лизоцима в сыворотке крови                    | Учет лизоцима в % по снижению оптической плотности сыворотки крови с добавлением микробной культуры на спектрофотометре  |
| 9  | Активность комплемента в сыворотке крови                 | Активность комплемента устанавливали по минимальному количеству свежей сыворотки, необходимой для 50 % гемолиза 1,0 мл эритроцитов барана гемолитической системой при 37 <sup>0</sup> С. |
| 10 | Бактерицидная активность сыворотки крови                 | Учет количества (в %) тест-микроорганизмов до и после инкубации с сывороткой крови   |
| 12 | Содержание мочевины в крови и моче                       | Фотометрический метод индукции продуктов реакции мочевины с диацетилмонооксимом в присутствии тио-семикарбазида.   |
| 13 | Содержание хлоридов в моче и крови                       | Фотометрическое определение с помощью набора «Лахема» (ЧСФР)   |
| 14 | Содержание белка в крови и моче                          | Нефелометрическое определение с 3 % сульфосалициловой кислотой или унифицированный метод по биуретовой реакции   |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 15 | Супероксиддисмутаза (СОД)              | Спектрофотометрический метод определения активности фермента основан на регистрации степени торможения реакции окисления кверцетина в присутствии тетраметилэтилендиамина, в которой одним из промежуточных продуктов является супероксидный анион-радикал. Степень торможения окисления кверцетина пропорциональна активности фермента. |
| 16 | Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа          | Метод определения активности Г-6-ФДГ основан на способности фермента катализировать дегидрирование глюкозо-6-фосфата. Это приводит к восстановлению НАДФ и изменению оптической плотности пробы при длине волны 340 нм.  |
| 17 | Глутатионредуктаза                     | Общую активность ГР изучали методом I. Carlberg, основанном на превращении ГР окисленной формы глутатиона в восстановленную. Скорость реакции определяли по убыли НАДФН, определяемого спектрофотометрически при длине волны 340 нм.   |
| 18 | Глутатион восстановленный              | Глутатион восстановленный определяли по реакции с 5,5-дитио-бис(-2-нитробензойной) кислотой в результате которой образуется окрашенный продукт   |
| 19 | Определение содержания SH-групп        | Метод основан на реакции между свободными SH-группами и 5,5-титиобис-2-нитробензойной кислотой, приводящей к образованию окрашенной 2-нитро-5-меркаптобензойной кислоты.   |
| 20 | Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) | Метод основан на восстановлении тетразолия синего в окрашенный фармазан в ходе окисления янтарной кислоты (сукцинат) в яблочную (фумарат) при участии СДГ  |

|    |                                      |   |
|----|--------------------------------------|---|
| 21 | Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) | Спектрофотометрически. В основе метода активности ЛДГ положен оптический тест Варбурга.   |
| 22 | Активность холинэстеразы             | Спектрофотометрически при длине волны 536 нм, с образованием ацетилгидроксановой кислоты с взаимодействием сFeCl <sub>3</sub> .   |
| 23 | Флуоресценция триптофана             | Свободно-радикальное окисление аминокислотных остатков триптофана приводит к его деградации, проявляющейся в снижении интенсивности флуоресценции в области 336 нм. Триптофановую флуоресценцию регистрировали при $\lambda_{\text{возб}} = 297$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 336$ нм |
| 24 | Флуоресценция битирозина             | В ходе одноэлектронного окисления тирозина образуется долгоживущий тирозил радикал, который при взаимодействии с таким же радикалом образует битирозиновые сшивки. Битирозиновую флуоресценцию измеряли при $\lambda_{\text{возб}} = 325$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 416$ нм.       |
| 25 | Статистическая обработка результатов | Общепринятые методы биометрии и непараметрической статистики с использованием ЭВМ и статпрограмм к ним в сравнении результатов с показателями нормы   |

Большинство ксенобиотиков обладают политропным характером действия на организм теплокровных животных. Следовательно, для оценки их биологического действия применяется комплекс биохимических методов, характеризующих функциональное состояние различных органов и систем организма. При этом первостепенное внимание уделяется печени, как органу, занимающему центральное место в обмене веществ и в силу этого - в поддержании гомеостаза, а также как органу, в котором осуществляются важнейшие процессы детоксикации экзогенных для организма соединений и эндогенных токсических метаболитов. Состояние детоксикационной функции печени определяет особенности развития интоксикации, а также течение репарационных процессов.

При оценке токсического действия метил-трет-амилового эфира в субхронических экспериментах основное внимание уделялось изучению специфических сторон метаболизма печени, которые играют важную роль в обмене веществ, и адекватно отражают воздействие данного полициклического ароматического углеводорода на организм.

На основании литературных данных нами был выбран комплекс диагностически важных ферментов и метаболитов, которые участвуют в процессах детоксикации и имеют различную внутриклеточную локализацию: лактатдегидрогеназа – цитоплазматическую; сукцинатдегидрогеназа – митохондриальную; остальные метаболиты характеризуют степень защиты гепатоцитов и процессы детоксикации при хроническом воздействии метил-трет-амилового эфира.

SH-группы своей высокой реакционной способностью и большим многообразием биохимических реакций, в которые они вступают (процессы ацилирования, алкилирования, окисления, фосфорилирования и др.), обуславливают свое исключительное значение в образовании сложных трехмерных структур белков, что напрямую связано с ферментативным катализом, проницаемостью мембран и т.д., и в конечном счете функцией субклеточных структур и целостной клетки. Таким образом, SH-группы несут важное функциональное назначение по защите каталитических центров энзимов.

Также проведены исследования динамики развития окислительного стресса белков, которую оценивали по карбонильным производным белков (КПБ) и регистрировали по накоплению битирозина и флуоресценции остатков триптофанилов.

Значимое место в защите мембранных процессов занимают антиоксидантные механизмы энзимной природы, одними из которых являются супероксиддисмутаза, глутатион редуктаза и глутатион-6-фосфат дегидрогеназа, занимающих особое место. В тоже время существенную роль в процессах защиты клетки и организма играют оксиданты неэнзимной природы.

Для общей оценки функции нервной ткани (проведения нервного импульса) нами были проведены исследования по оценке активности холинэстеразы, которая синтезируется в печени и в тоже время служит тестом, отражающим функциональное состояние этого органа.

# Морфо-функциональные показатели кумулятивного действия препарата МТАЭ на белых крыс

| Показатели                        | Ед. изм. | Группы сравнения (M ± m) |                 |
|-----------------------------------|----------|--------------------------|-----------------|
|                                   |          | Контр. гр.               | Опыт. гр.- МТАЭ |
| <i>Интегральные показатели</i>    |          |                          |                 |
| Суммационно-пороговый показатель  | В        | 7,20±0,11                | 7,11±0,11       |
| Частота серд. сокр. (ЧСС)         | в мин.   | 408,4±2,29               | 406,2±3,39      |
| Прирост массы тела                | %        | 112,8±2,48               | 103,2±2,00**    |
| Относительные коэффициенты массы: | усл. ед. |                          |                 |
| -легкое                           |          | 0,98±0,05                | 0,93±0,06       |
| -сердце                           |          | 0,40±0,02                | 0,42±0,02       |
| -печень                           |          | 3,10±0,10                | 3,44±0,10*      |
| -почки                            |          | 0,58±0,01                | 0,65±0,02**     |
| -селезенка                        |          | 0,46±0,02                | 0,49±0,03       |

*Показатели иммунотоксичности*

|                                   |                    |             |               |
|-----------------------------------|--------------------|-------------|---------------|
| РСЛЛ                              | %                  | 14,3 ± 5,21 | 29,8 ± 8,61   |
| <u>РСНСТ:</u>                     |                    |             |               |
| - % возраст. к контролю           | %                  | 6,16 ± 1,13 | 19,5 ± 3,62** |
| - индекс стимуляции               | усл. ед.           | 0,97 ± 0,01 | 1,06 ± 0,03*  |
| Активность комплемента сыв. крови | усл. ед.           | 88,1 ± 6,39 | 97,4 ± 9,72   |
| ЦИК сыворотки крови               | усл. ед.           | 84,6 ± 1,96 | 79,6 ± 2,63   |
| <u>НСТ-тест</u>                   |                    |             |               |
| -Спонтанный: возр. к контр.       | %                  | 10,8 ± 1,04 | 12,7 ± 2,66   |
| -Зн-стимулир.: возр. к контр.     | %                  | 28,1 ± 2,94 | 47,0 ± 5,98*  |
| индекс стимул.                    | ед.                | 1,14 ± 0,02 | 1,27 ± 0,06*  |
| Величина фагоцитарного резерва    | %                  | 15,6 ± 2,63 | 30,5 ± 6,01*  |
| Лизоцим сыворотки крови           | %                  | 66,1 ± 0,99 | 67,0 ± 0,72   |
| БАСК                              | %                  | 45,3 ± 6,24 | 37,8 ± 8,09   |
| Т-лимфоциты                       | %                  | 19,7 ± 0,88 | 21,6 ± 1,57   |
| —«—                               | 10 <sup>9</sup> /л | 1,63 ± 0,18 | 1,70 ± 0,26   |

*Гемограмма:*

|                             |                     |             |                        |
|-----------------------------|---------------------|-------------|------------------------|
| Эритроциты (ЭР)             | 10 <sup>12</sup> /л | 5,76±0,15   | 6,04±0,23              |
| Сред. объем ЭР              | у.ед.               | 57,5±1,63   | 53,4±0,74*             |
| Коэфф. вариации ЭР          | у.ед.               | 0,145±0,007 | 0,128±0,005*           |
| Станд. отклон. ЭР           | у.ед.               | 35,4±2,37   | 28,7±1,09*             |
| Гемоглобин (Hв)             | г/л                 | 115,7±1,28  | 114,1±3,49             |
| Среднеклет. Hв.             | мкг                 | 20,2±0,57   | 18,9±0,26 <sup>0</sup> |
| Сред. содерж. Hв в эритроц. | г/л                 | 351,5±2,02  | 354,3±2,41             |
| Гематокрит                  | у.ед.               | 32,9±0,50   | 32,2±1,16              |
| Тромбоциты (ТР)             | 10 <sup>9</sup> /л  | 891,6±72,7  | 629,2±27,2**           |
| Сред. объем ТР              | у.ед.               | 6,39±0,11   | 6,84±0,07**            |
| Коэфф. вариации тромбоцитов | у.ед.               | 15,4±0,07   | 15,3±0,05              |
| Тромбоцитарная масса        | мл/л                | 5,67±0,47   | 4,32±0,21*             |
| Лейкоциты,                  | 10 <sup>9</sup> /л  | 12,8±1,37   | 16,0±1,09 <sup>0</sup> |
| <u>Лейкограмма:</u>         |                     |             |                        |
| - нейтрофилы                | %                   | 25,7±2,50   | 40,8±4,50**            |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 3,16±0,36   | 6,72±0,72***           |
| -эозинофилы                 | %                   | 4,30±0,60   | 2,40±0,30***           |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 0,58±0,13   | 0,42±0,06              |
| -лимфоциты                  | %                   | 65,4±2,40   | 48,8±4,80**            |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 8,47±1,03   | 7,99±1,22              |
| -моноциты                   | %                   | 4,90±0,61   | 7,20±1,00 <sup>0</sup> |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 0,61±0,07   | 1,17±0,12***           |
| - базофилы                  | %                   | 0,45±0,11   | 0,74±0,28              |
| -«-                         | 10 <sup>9</sup> /л  | 0,08±0,02   | 0,21±0,12              |

Примечания 1 \* Достоверные различия с контролем при P<0,05.

2 \*\* Достоверные различия с контролем при P<0,01.

3 \*\*\* Достоверные различия с контролем при P<0,001.

4<sup>0</sup> Достоверные различия с контролем при P<0,1.

# Биохимические показатели сыворотки крови и мочи белых крыс после месячного внутрижелудочного введения МТАЭ

| Изучаемые показатели,<br>ед. измерения                       | Контр.гр.<br>= 10 | Опыт гр.<br>= 9 |
|--|-------------------|-----------------|
| <i>Биохимические показатели гемолизата и сыворотки крови</i> |                   |                 |
| Глютатион восстановленный, мкМ SH- гр./мг Нб                 | 16,8 ± 0,22       | 18,8 ± 0,42*    |
| СОД в гемолиз. крови, мкг/мл                                 | 33,6 ± 2,90       | 37,9 ± 2,48     |
| SH-группы в гемолиз. крови, мкмоль/мг Нб                     | 119,7 ± 1,80      | 133,1 ± 2,98*   |
| Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, нМ НАДФ*Н/г Нб               | 100,9 ± 2,57      | 106,1 ± 2,67    |
| Глютатион редуктаза, мкМоль/г Нб мин                         | 2,21 ± 0,14       | 2,47 ± 0,11     |
| Лактатдегидрогеназа, мкМ NADH/г белка                        | 27,4 ± 1,28       | 31,7 ± 0,98*    |
| Сукцинатдегидрогеназа, мкг формазана/г белка в мин           | 18,5 ± 0,62       | 17,7 ± 0,25     |
| Холинэстераза, Ед/л  | 2321,0 ± 150,3    | 1872,0 ± 164,5* |
| Флуоресценция битирозина, усл. ед.                           | 0,18 ± 0,007      | 0,21 ± 0,009*   |
| Флуоресценция триптофана, усл. ед.                           | 20,73 ± 0,50      | 20,09 ± 0,32    |
| Белок, г/л   | 64,4 ± 1,19       | 65,3 ± 1,01     |
| Мочевина, моль/л   | 3,97 ± 0,07       | 4,0 ± 0,07      |
| Хлориды, Ммоль/л   | 90,5 ± 1,51       | 88,4 ± 1,40     |
| <i>Показатели функционального состояния почек (моча)</i>     |                   |                 |
| Мочевина, Ммоль/л  | 360,5 ± 9,17      | 363,7 ± 8,50    |
| Хлориды, Моль/л  | 95,0 ± 2,30       | 101,1 ± 3,80    |
| Белок, г/л   | 0,05 ± 0,002      | 0,07 ± 0,005    |

# Морфо-функциональные показатели кожно-резорбтивного действия препарата МТАЭ на белых крыс

| Показатели                        | Ед. изм.        | Группы сравнения (M ± m) |                 |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
|                                   |                 | Контр. гр.               | Опыт. гр.- МТАЭ |
| 1                                 | 2               | 3                        | 4               |
| <i>Интегральные показатели</i>    |                 |                          |                 |
| Суммационно-пороговый показатель  | В               | 6,60±0,07                | 6,60±0,07       |
| Частота серд. сокр. (ЧСС)         | в мин.          | 423,6±6,75               | 418,0±7,35      |
| Объем хвостов                     | см <sup>3</sup> | 6,13±0,19                | 5,47±0,13*      |
| Прирост массы тела                | %               | 135,7±3,19               | 117,5±4,25***   |
| Относительные коэффициенты массы: | усл. ед.        |                          |                 |
| -легкое                           |                 | 1,03±0,06                | 1,19±0,04*      |
| -сердце                           |                 | 0,43±0,02                | 0,48±0,02       |
| -печень                           |                 | 3,21±0,15                | 3,15±0,15       |
| -почки                            |                 | 0,69±0,02                | 0,73±0,02       |
| -селезенка                        |                 | 0,43±0,02                | 0,48±0,02       |

| <i>Показатели иммунотоксичности</i>    |                    |              |                          |
|--|--------------------|--------------|--------------------------|
| РСЛЛ                                   | %                  | 3,04 ± 0,69  | 4,46 ± 1,02              |
| <u>РСНСТ:</u>                          |                    |              |                          |
| - % возраст. к контролю                | %                  | 30,0 ± 4,78  | 16,5 ± 3,14 <sup>0</sup> |
| - индекс стимуляции                    | усл. ед.           | 0,97 ± 0,03  | 1,07 ± 0,02*             |
| Активность комплемента сыворотки крови | усл. ед.           | 116,3 ± 7,24 | 101,7 ± 6,98             |
| ЦИК сыворотки крови                    | усл. ед.           | 73,4 ± 3,52  | 85,6 ± 3,70 <sup>0</sup> |
| <u>НСТ-тест</u>                        |                    |              |                          |
| -Спонтанный: возр. к контр.            | %                  | 31,8 ± 4,90  | 6,64 ± 1,71***           |
| -Зн-стимулир.: возр. к контр.          | %                  | 58,1 ± 6,37  | 48,6 ± 11,5              |
| индекс стимул.                         | ед.                | 1,21 ± 0,04  | 1,34 ± 0,04*             |
| Величина фагоцитарного резерва         | %                  | 21,5 ± 3,38  | 39,4 ± 10,3              |
| Лизоцим сыворотки крови                | %                  | 67,9 ± 2,40  | 66,4 ± 1,25              |
| БАСК                                   | %                  | 79,9 ± 4,14  | 82,8 ± 1,61              |
| Т-лимфоциты                            | %                  | 16,6 ± 1,74  | 13,6 ± 1,64              |
| - « -                                  | 10 <sup>9</sup> /л | 1,34 ± 0,22  | 1,43 ± 0,31              |

| <i>Гемограмма:</i>          |                     |             |              |
|-----------------------------|---------------------|-------------|--------------|
| Эритроциты (ЭР)             | 10 <sup>12</sup> /л | 6,53±0,13   | 6,53±0,11    |
| Сред. объем ЭР              | у.ед.               | 57,7±3,36   | 52,6±0,56    |
| Коэфф. вариации ЭР          | у.ед.               | 0,131±0,002 | 0,135±0,001  |
| Станд. отклон. ЭР           | у.ед.               | 30,3±0,56   | 29,8±0,43    |
| Гемоглобин (Нв)             | г/л                 | 126,8±2,29  | 123,8±1,89   |
| Среднеклет. Нв.             | мкг                 | 57,7±3,36   | 52,6±0,56    |
| Сред. содерж. Нв в эритроц. | г/л                 | 355,3±2,28  | 360,7±2,67   |
| Гематокрит                  | у.ед.               | 35,7±0,55   | 34,3±0,64    |
| Тромбоциты (ТР)             | 10 <sup>9</sup> /л  | 619,6±44,2  | 602,2±32,1   |
| Сред. объем ТР              | у.ед.               | 6,68±0,17   | 6,34±0,12    |
| Коэфф. вариации тромбоцитов | у.ед.               | 15,4±0,08   | 15,2±0,07*   |
| Тромбоцитарная масса        | мл/л                | 4,12±0,28   | 3,79±0,16    |
| Лейкоциты,                  | 10 <sup>9</sup> /л  | 12,2±1,16   | 13,7±1,26    |
| <u>Лейкограмма:</u>         |                     |             |              |
| - нейтрофилы                | %                   | 25,1 ±3,20  | 19,6±1,90    |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 3,08±0,48   | 2,52±0,16    |
| -эозинофилы                 | %                   | 3,30±0,50   | 4,70±0,50*** |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 0,38±0,05   | 0,65±0,09*   |
| -лимфоциты                  | %                   | 66,1±2,90   | 70,6±2,20    |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 8,10±0,86   | 9,87±1,19    |
| -моноциты                   | %                   | 5,00±0,50   | 4,50±0,55    |
| - « -                       | 10 <sup>9</sup> /л  | 0,57±0,05   | 0,60±0,07    |
| - базофилы                  | %                   | 0,56±0,10   | 0,56±0,10    |
| -«-                         | 10 <sup>9</sup> /л  | 0,08±0,02   | 0,09±0,02    |

# Биохимические показатели сыворотки крови и мочи белых крыс после месячного эпикутанного воздействия препарата МТАЭ

| Изучаемые показатели,<br>ед. измерения                       | Контр. гр.    | Опыт. гр.     |
|--|---------------|---------------|
| <i>Биохимические показатели сыворотки и гемолизата крови</i> |               |               |
| Глютатион восстановленный, мкМ SH-гр./мг Hb                  | 18,0 ± 0,25   | 20,5 ± 0,35*  |
| СОД в гемолиз. крови, мкг/мл                                 | 27,7 ± 1,17   | 26,2 ± 1,61   |
| SH-группы в гемолиз. крови, мкмоль/мг Hb                     | 127,8 ± 1,18  | 146,2 ± 2,46* |
| Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, нМ НАДФ*Н/г Hb               | 83,9 ± 2,05   | 91,1 ± 2,21*  |
| Глютатион редуктаза, мкМоль/г Hb мин                         | 2,1 ± 0,15    | 2,25 ± 0,19   |
| Лактатдегидрогеназа, мкМ NADH/г белка                        | 24,9 ± 0,71   | 27,6 ± 0,60*  |
| Сукцинатдегидрогеназа, мкг формаза/г белка в мин             | 17,0 ± 0,47   | 16,3 ± 0,29   |
| Холинэстераза, Мкмоль/ч·л                                    | 206,1 ± 9,63  | 348,8 ± 34,1* |
| Флуоресценция битирозина, отн. ед.                           | 0,18 ± 0,005  | 0,19 ± 0,008  |
| Флуоресценция триптофана, отн. ед.                           | 21,54 ± 0,24  | 19,14 ± 0,49* |
| Белок, г/л   | 63,6 ± 0,47   | 63,1 ± 0,39   |
| Мочевина, Ммоль/л  | 3,76 ± 0,02   | 3,78 ± 0,03   |
| Хлориды, Ммоль/л   | 93,5 ± 1,45   | 95,0 ± 1,78   |
| <i>Показатели функционального состояния почек (моча)</i>     |               |               |
| Количество сут. мочи см <sup>3</sup>                         | 5,61 ± 0,11   | 5,66 ± 0,08   |
| pH мочи, отн. ед.  | 8,00 ± 0,38   | 6,90 ± 0,28*  |
| Уд. вес мочи отн. ед.  | 1,016 ± 0,001 | 1,016 ± 0,001 |
| Мочевина, Ммоль/л  | 382,5 ± 2,64  | 380,7 ± 1,83  |
| Хлориды, Моль/л  | 87,7 ± 1,26   | 86,9 ± 1,46   |
| Белок, г/л   | Следы         | Следы         |

# На основании результатов выполненных экспериментальных токсиколого-гигиенических исследований можно заключить следующее:

- Препарат метил-трет-амиловый эфир по параметрам острой токсичности при: однократном внутрижелудочном введении белым крысам ( $LD_{50}$  на уровне  $6812,8 \pm 398,2$  мг/кг) относится к малоопасным веществам (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).
- Препарат не обладает существенным кожно-раздражающим и ирритативным действием.
- Метил-трет-амиловый эфир при внутрижелудочном введении в организм белых крыс в течение месяца в дозе  $1/10 LD_{50}$  (681 мг/кг) на растительном масле проявлял кумулятивное действие, которое опосредовалось формированием общетоксических (достоверные по отношению к контролю снижение прироста массы тела и возрастание относительных коэффициентов массы печени и почек, увеличение содержания в гемолизатах крови глутатион восстановленного и SH-групп, возрастание в сыворотке крови активности лактатдегидрогеназы и снижение активности холинэстеразы, увеличение степени окислительной модификации белка по накоплению битирозина), сенсibiliзирующих (возрастание специфической реакции НСТ-теста гранулоцитов), иммунотоксических (значительная активации кислородзависимой фагоцитарной функции гранулоцитарно-макрофагальных клеток крови) и гемотоксических эффектов.

- Эпикутанное воздействие 50% раствора МТАЭ на растительном масле в течение месяца вызывало у опытных белых крыс развитие кожно-резорбтивного токсического эффекта, проявляющегося общетоксическими (снижение прироста массы тела и возрастание относительного коэффициента массы легкого, увеличение содержания в гемолизатах крови глутатион восстановленного и SH-групп, возрастание в сыворотке крови активности ферментов лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и холинэстеразы, накопление битирозина), аллергическими (возрастание уровня специфической активации гранулоцитов крови, содержания в сыворотке крови ЦИК), иммунотоксическими (угнетение спонтанного уровня кислородного метаболизма в гранулоцитах крови) биологическими реакциями.
- Воздействие метил-трет-амилового эфира при разных путях поступления в организм лабораторных животных сопровождается однонаправленным характером вредного действия на основные органы и системы организма с нарушениями показателей кроветворной системы, иммунного гомеостаза, углеводного и энергетического обмена на фоне активации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, окислительной модификации белковых молекул.

# Вывод.

Соблюдение установленного гигиенического норматива препарата МТАЭ является наиболее эффективной мерой профилактики его неблагоприятного действия на организм работников и обеспечивает гигиеническую безопасность для здоровья работников при его производстве и применении по назначению.

Спасибо за внимание.

