

18064
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ М. И. КАЛИНИНА

На правах рукописи

В. Г. ВЕСЕЛОВ

**БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
АЛЬФА-ПИКОЛИНА И 2,5-ЛУТИДИНА
ПРИ ЗАГРЯЗНЕНИИ ИМИ ВОДОЕМА**

(756 — Гигиена и профессиональные заболевания)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск — 1968

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ М. П. КАЛИНИНА

На правах рукописи.

В. Г. ВЕСЕЛОВ

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
АЛЬФА-ПИКОЛИНА И 2,5-ЛУТИДИНА
ПРИ ЗАГРЯЗНЕНИИ ИМИ ВОДОЕМА

(756 — Гигиена и профессиональные заболевания)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск — 1968

Работа выполнена на кафедре общей гигиены Омского государственного медицинского института имени М. И. Калинина (ректор — профессор В. П. Говоров, заведующий кафедрой — профессор Л. М. Маслов).

Научный руководитель — доктор медицинских наук, профессор Л. М. Маслов.

Официальные оппоненты

1. Член-корреспондент АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор В. А. Пулькис.

2. Кандидат медицинских наук Г. А. Оглезнев.

Дополнительный отзыв дан Горьковским государственным медицинским институтом.

Автореферат разослан «23» *декабрь* 1968 г.

Защита диссертации состоится «23» *август* 1969 г. на заседании Совета по присуждению ученых степеней Омского медицинского института (ул. Ленина, 12, актовый зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Ученый секретарь Совета доцент В. С. Вербанов.

Бурное развитие химической промышленности в нашей стране обеспечивается синтезом органических соединений, на основе которых возможно получение самых разнообразных и необходимых народному хозяйству химических веществ. Значительный интерес в этом отношении представляют пиридин и его многочисленные производные, в том числе альфа-пиколин и 2,5-лутидин.

Применение пиридиновых оснований многообразно. Они широко используются для синтеза лекарственных препаратов, искусственных смол, пластмасс, фотоматериалов, полиэлектролитов, красителей, в качестве растворителей для органических и неорганических веществ (Л. И. Верещагин и И. Л. Котляревский, 1961; А. П. Писаренко и З. Я. Хавин, 1964). Открытие нового способа получения пиридинов — синтеза из паральдегида — способствует более разностороннему их использованию в химической промышленности и, в частности, в производстве синтетического каучука (М. И. Фарберов и др., 1958).

В процессе получения и применения пиридиновых оснований неизбежно попадание их в сточные воды, а в последующем — в водоем. Предприятия по переработке твердого топлива, коксохимические заводы, газогенераторные станции в составе сточных вод выбрасывают значительное количество пиридиновых оснований. В органической части сланцевой фенольной воды содержится до 50,0 мг/л пиридинов, среди которых имеются также альфа-пиколин и 2,5-лутидин (А. И. Жуков и И. Л. Монгайт, 1948; Г. Ф. Амирханова, 1955). Количество пиридиновых оснований в составе фенольных сточных вод находится в пределах 3,5—116,0 мг/л (Л. Ф. Кабакова и В. Н. Вильгельмов, 1940).

Несмотря на то, что в настоящее время находят промышленное применение не только чистый пиридин, но и его произ-

водные, в том числе альфа-пиколин и 2,5-лутидин, биологическое действие последних и их влияние на санитарный режим водоема почти не изучены. Нормирование альфа-пиколина и 2,5-лутидина в водоемах и в воздухе производственных помещений производится по пиридину. Однако литературные данные свидетельствуют о различной токсичности веществ группы пиридиновых оснований. Например, коллидин (триметилпиридин) в опытах на лягушках оказался токсичнее пиридина (Dixon, 1924). По данным М. Л. Рыловой (1950) при ингаляционном отравлении смертность у мышей наблюдалась в два раза чаще от пиколинов, чем от пиридина. Исследованиями Э. Ф. Куперман с соавторами (1966) установлено, что средняя смертельная доза 2,4-лутидина для мышей при внутрижелудочном введении в организм равна 400 мг/кг, для крыс—460 мг/кг, а у пиридина для крыс она равна 1580 мг/кг (Spector, 1956).

Целью настоящей работы явилось изучение биологического действия альфа-пиколина и 2,5-лутидина, влияния этих веществ на органолептические свойства воды и санитарный режим водоема, а также обоснование предельно допустимых концентраций их в воде водоемов. Исследования проводились по общепринятой схеме (С. Н. Черкинский, 1949).

В работе использованы санитарно-опиоательные, санитарно-химические, санитарно-бактериологические, токсикологические, патогистологические и статистические методы исследования.

Альфа-пиколин (2-метилпиридин, C_6H_7N) и 2,5-лутидин (диметилпиридин, C_7H_9N) относятся к низшим гомологам пиридина-метилпиридинам. По химической структуре 2,5-лутидин отличается от альфа-пиколина наличием второй, присоединенной в бета-положении, метильной группы.

Метилпиридины — бесцветные жидкости с пиридиноподобным запахом, хорошо растворимые в спирте, эфире и других органических растворителях. В зависимости от местоположения и числа метильных групп происходит закономерное изменение их физических свойств. Например, растворимость метилпиридинов в воде понижается с увеличением числа метильных групп в молекуле: альфа-пиколин растворяется в воде во всех отношениях, а растворимость 2,5-лутидина составляет всего лишь 25% (Эльдерфильд, 1953).

Особенностью химических свойств альфа-пиколина и 2,5-лутидина является то, что эти вещества в обычных условиях плохо вступают в химические реакции. Химические свойства

диметилпиридинов характеризуются тем, что сначала вступает в реакцию одна метильная группа, а затем реагирует и вторая (Эльдерфильд, 1953; В. Н. Фросин, 1964; Б. Н. Степаненко, 1966). Необходимо отметить, что метильные группы, стоящие в положениях альфа- и гамма-, являются более химически активными, чем группы, стоящие в бета-положении. Эта особенность метилпиридинов имеет практическое значение при использовании данных веществ, а также в понимании сравнительной характеристики их биологического действия и влияния на санитарный режим водоема.

На Омском заводе синтетического каучука впервые в СССР с 1968 года запланировано производство метилвинилпиридина и на его основе — латекса. В процессе синтеза основных веществ образуется большое количество других пиридиновых оснований, главным образом, альфа-пиколин и 2,5-лутидин, которые будут выделяться в чистом виде и использоваться в различных отраслях химической промышленности. Так как в настоящее время проводится только апробирование производства, при изучении технологии синтеза основных и побочных продуктов, а также возможности попадания альфа-пиколина и 2,5-лутидина в составе сточных вод завода в водоем, мы ограничились санитарно-описательным методом исследования, используя технологическую документацию завода.

Синтез метилвинилпиридина осуществляется в две стадии.

Первая стадия — получение метилэтилпиридина (МЭП) в результате взаимодействия паральдегида с 50% водным раствором аммиака в присутствии ацетата аммония. На этом этапе синтеза, кроме основного продукта — МЭП, образуется так называемая «легкая фракция», состоящая в основном из альфа-пиколина. В отделении ректификации МЭП часть альфа-пиколина попадает в канализацию для химзагрязненных сточных вод.

Вторая стадия — синтез метилвинилпиридина путем дегидрирования метилэтилпиридина. На этой стадии процесса образуется альфа-пиколиновая фракция, содержащая 98% чистого альфа-пиколина и 2% 2,5-лутидина, а также выделяется лутидиновая фракция, состоящая на 89,5% из 2,5-лутидина и 1,9% — альфа-пиколина. Кубовая жидкость после ректификации метилвинилпиридина, альфа-пиколина, 2,5-лутидина и других продуктов с содержанием органических веществ не более 0,1% поступает в канализацию. Учитывая хорошую растворимость этих веществ в воде, трудность ректификации, вследствие образования ими азеотропов, можно предполагать,

что значительное количество альфа-пиколина и 2,5-лутидина будет поступать в составе сточных вод завода в водоем.

Определение малых количеств альфа-пиколина и 2,5-лутидина в водных растворах производилось спектрофотометрическим методом на СФ-4, хотя в доступной литературе мы не встретили описания этой методики применительно к исследуемым веществам. Альфа-пиколин и 2,5-лутидин обладают способностью избирательного поглощения части монохроматического потока света в ультрафиолетовой области спектра. Максимум поглощения у альфа-пиколина находится при длине волны, равной 261,4 нм, а у 2,5-лутидина — 268 нм. Коэффициент погашения у альфа-пиколина равен 3300, а у 2,5-лутидина — 4515. Количественное определение изучаемых веществ в водных растворах производилось по градуировочным графикам.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о довольно высокой стабильности альфа-пиколина и 2,5-лутидина. Так, альфа-пиколин в концентрациях 1,0—5,0 мг/л полностью разрушался на 12—13 сутки, а при концентрациях 10,0—20,0 мг/л — на 15—18 сутки. 2,5-лутидин при исходных концентрациях 0,6—3,8 мг/л не определялся в водных растворах на 10—14 сутки, при концентрациях 7,6—15,2 мг/л — на 16—18 сутки. Следовательно, учитывая высокую стабильность изучаемых ингредиентов, можно предполагать, что естественные факторы водоема мало будут способствовать процессам их разрушения при постоянном и значительном загрязнении водоема этими веществами.

При изучении влияния альфа-пиколина и 2,5-лутидина на органолептические свойства воды было обнаружено, что изучаемые вещества придают воде неприятный пиридиноподобный запах и горький, вяжущий привкус. Статистически обработанные данные концентраций, изменяющих вкус и запах воды интенсивностью 1—2 балла, представлены в таблице 1.

Нагревание воды, содержащей альфа-пиколин и 2,5-лутидин, не усиливало интенсивности и не изменяло характера запаха. Хлорирование такой воды дозами хлора 0,5—2,0 мг/л не усиливало запаха, но несколько изменяло его характер.

Влияние альфа-пиколина и 2,5-лутидина на санитарный режим водоема изучалось путем наблюдений за динамикой биохимического потребления кислорода (БПК₂₀), процессами аммонификации и нитрификации органических веществ, развитием и отмиранием сапрофитной микрофлоры, изменением активной реакции воды.

Результаты исследований показали, что биохимическое потребление кислорода водой, содержащей альфа-пиколин и 2,5-лутидин в концентрациях 0,1—0,5—1,0 мг/л, практически не отличалось от контроля. Альфа-пиколин в концентрациях 3,0—10,0 мг/л в течение первых шести суток угнетал процессы

ТАБЛИЦА 1

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ПИКОЛИНА И 2,5-ЛУТИДИНА
НА ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДЫ

Органолептические показатели	Интенсивность в баллах	Альфа-пиколин		2,5-лутидин	
		$M \pm m$ (мг/л)	P (%)	$M \pm m$ (мг/л)	P (%)
Запах	1	$1,36 \pm 0,02$	1,4	$0,49 \pm 0,008$	1,6
	2	$2,30 \pm 0,028$	1,21	$1,08 \pm 0,02$	1,8
Вкус	1	$3,10 \pm 0,067$	2,16	$1,75 \pm 0,055$	3,1
	2	$5,73 \pm 0,13$	2,27	$2,53 \pm 0,053$	2,09

БПК, а затем биохимическое потребление кислорода возрастало и на двадцатые сутки разница в сравнении с контролем составляла соответственно 2,7—2,9 мг кислорода на литр. 2,5-лутидин в концентрациях 3,0—10,0 мг/л угнетал процессы биохимического потребления кислорода в течение двадцати дней.

Аналогичная зависимость отмечалась при наблюдении за процессами развития и отмирания сапрофитной микрофлоры как в инкубированной при 20°C воде, так и в модельных водоемах.

В концентрациях 3,0—10,0 мг/л альфа-пиколин и 2,5-лутидин существенно тормозили переход солевого аммиака в азот нитритов и последнего в азот нитратов.

В упомянутых концентрациях изучаемые вещества не изменяли активной реакции воды: величина рН колебалась в пределах 7,95—8,06.

Рядом исследований доказано, что чистый пиридин вызывает угнетение развития общей бактериальной флоры воды, а в последующем развивается специфическая микрофлора, использующая пиридин в качестве питательной среды (М. М. Калабина и Ц. И. Роговская, 1934; Horvath, 1943; Ettinger и др., 1954). С. А. Заббарова (1960) установила, что пиридин в концентрациях 5,0 мг/л и более высоких угнетает процессы БПК и тормозит минерализацию органических веществ в воде.

Следовательно, по характеру влияния на санитарный режим водоема альфа-пиколин и 2,5-лутидин мало чем отличаются от пиридина, и это действие заключается в угнетении процессов естественного самоочищения воды от органических загрязнений. Разница заключается лишь в том, что у изучаемых веществ угнетающее действие начинает отчетливо проявляться с концентрации 3,0 мг/л, а у пиридина — 5,0 мг/л.

Таким образом, в качестве предельно допустимых концентраций альфа-пиколина и 2,5-лутидина по влиянию на санитарный режим водоема можно рекомендовать 1,0 мг/л.

Острые опыты по определению параметров токсичности изучаемых веществ при пероральном поступлении их в организм проводились на 90 мышах, 90 крысах и 36 морских свинках — для альфа-пиколина и 90 мышах, 100 крысах и 42 морских свинках — для 2,5-лутидина. Полученные данные свидетельствуют о значительной токсичности этих веществ и узких зонах токсического действия (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2

**ПАРАМЕТРЫ ТОКСИЧНОСТИ АЛЬФА-ПИКОЛИНА
И 2,5-ЛУТИДИНА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ОПЫТА
ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ИХ В ОРГАНИЗМ**

Вещество	Животные	Величина доз в мг/кг		
		ДЛ ₁₀₀	ДЛ ₀	ДЛ ₅₀
Альфа-пиколин	Мыши	800	560	674 ± 10,81
	Крысы	950	550	790 ± 5,32
	Свинки	1000	800	900 ± 17,5
2,5-лутидин	Мыши	1000	200	670 ± 30,6
	Крысы	1200	300	800 ± 34,6
	Свинки	950	650	827 ± 20,6

Следует отметить, что альфа-пиколин обладает более узкой зоной токсического действия в сравнении с 2,5-лутидином.

Клиническая картина острого отравления была однотипной для всех видов животных и характеризовалась, в первую очередь, симптомами наркотического действия. После введения яда у животных появлялось возбуждение, быстро сменяющееся вялостью, затем развивались клонические судороги и смерть наступала от остановки дыхания.

Во внутренних органах животных морфологически обнаруживались признаки расстройства кровообращения, а также

дистрофические изменения, которые были наиболее выраженными на десятый день после введения изучаемых веществ.

Влияние альфа-пиколина на 2,5-лутидина на отдельные функции организма изучалось в подостром опыте на 80 крысах. Животные двух групп служили контролем, а остальные получали вещества в дозах, равных $1/5—1/15—1/45$ от средних смертельных доз, т. е. для альфа-пиколина испытывались дозы $157,0—52,3—17,4$ мг/кг; для 2,5-лутидина — $160,0—53,3—17,7$ мг/кг. Эксперимент с альфа-пиколином продолжался 56 дней, с 2,5-лутидином — 62 дня. Результаты опыта свидетельствовали о том, что альфа-пиколин и 2,5-лутидин при подостром отравлении вызывали нарушения высшей нервной деятельности животных, функционального состояния желудочно-кишечного тракта, печени, изменения крови по типу гипохромной анемии, а также уменьшение количества тромбоцитов. Морфологическими исследованиями были обнаружены дистрофические изменения в центральной нервной системе, печени, желудочно-кишечном тракте, сердечной мышце. Во всех органах обнаруживалось поражение стенок сосудов.

Хронический санитарно-токсикологический эксперимент проводился на белых крысах-самцах с дозами $0,0025—0,01—0,05$ мг/кг — для альфа-пиколина (соответственно вторая, третья, четвертая группы) и $0,0025—0,01—0,25$ мг/кг — для 2,5-лутидина (соответственно пятая, шестая, седьмая группы). Первая группа животных служила контролем. Доза $0,01$ мг/кг взята на уровне предельно допустимой концентрации пиридина в воде водоемов ($0,2$ мг/л) для того, чтобы сравнить токсичность этих соединений.

В первой серии эксперимента методом условных рефлексов изучалось влияние альфа-пиколина и 2,5-лутидина на высшую нервную деятельность животных, которое оценивалось по скорости появления и закрепления рефлексов, процентам их выпадений, величинам латентных периодов и силы двигательных реакций.

В течение всего эксперимента у животных, получавших альфа-пиколин и 2,5-лутидин в дозах $0,0025$ мг/кг, не обнаруживалось достоверных изменений в деятельности центральной нервной системы по сравнению с контролем.

При выработке условных связей на звонок у крыс, получавших альфа-пиколин и 2,5-лутидин в дозах $0,01—0,25$ мг/кг, не наблюдалось различий в появлении, закреплении условных рефлексов в сравнении с контролем, однако отмечалось статистически достоверное увеличение процента выпадений

рефлексов, латентных периодов и уменьшение силы двигательных реакций. Так, если в контрольной, второй и пятой группах количество выпадений рефлексов на звонок равнялось соответственно 1,21—2,02—1,14 процентов, то в третьей, четвертой, шестой и седьмой этот показатель равнялся соответственно 5,65—11,71—6,46—19,19 процентов. При выработке положительного условного рефлекса на свет и отрицательного — на зуммер — альфа-пиколин и 2,5-лутидин в дозах 0,01 мг/кг и более высоких задерживали образование и закрепление условных связей и вызывали увеличение латентных периодов и процента ошибок на условные раздражители, а также уменьшение силы двигательных реакций.

Во второй серии эксперимента изучалось влияние альфа-пиколина и 2,5-лутидина на морфологический состав крови, протромбиновую и холинэстеразную активность крови, показатели тимоловой пробы, содержание мочевины в крови и витамина «С» в печени, удельный вес мочи, а также общее развитие животных. Изучаемые вещества вводились в тех же дозах, что и в первой серии хронического эксперимента. По окончании шестимесячной пероральной затравки часть животных была оставлена на месяц восстановительного периода.

Животные, получавшие альфа-пиколин и 2,5-лутидин в дозах 0,0025 мг/кг, в течение шестимесячного срока наблюдения по всем показателям ничем не отличались от контрольных; токсическими оказались дозы 0,01—0,05 мг/кг — для альфа-пиколина и 0,01—0,25 мг/кг — для 2,5-лутидина.

Поведение животных, получавших альфа-пиколин и 2,5-лутидин в дозах 0,01—0,25 мг/кг, отличалось от контрольных некоторой вялостью. У них часто наблюдались носовые кровотечения, кровоизлияния в видимые слизистые оболочки и некоторое отставание в прибавке веса. У животных, затравлявшихся изучаемыми веществами в дозах 0,05—0,25 мг/кг, нередко наблюдались расстройства функции желудочно-кишечного тракта в виде диаррей.

В течение эксперимента содержание гемоглобина в крови у подопытных крыс оставалось стабильным. Количество эритроцитов в третьей группе снижалось с третьего месяца затравки, и это снижение становилось статистически достоверным в конце шестого месяца опыта, в четвертой — в конце третьего, в шестой — в начале третьего, в седьмой — через полтора месяца затравки. Количество лейкоцитов и формула крови не изменялись. Во второй период эксперимента наблюдалось достоверное уменьшение числа ретикулоцитов и тромбоцитов.

В токсических дозах альфа-пиколлин и 2,5-лутидин понижали активность холинэстеразы цельной крови. В третьей группе животных активность холинэстеразы достоверно уменьшилась в конце пятого месяца эксперимента, а в четвертой группе — в начале пятого месяца. В конце восстановительного периода этот показатель как в третьей, так и в четвертой группах практически не отличался от данных контроля. У животных, получавших 2,5-лутидин в дозе 0,01 мг/кг, уменьшение активности холинэстеразы наступило в конце четвертого месяца опыта, а в дозе 0,25 мг/кг — в середине второго месяца. Это снижение было настолько стабильным, что месячного восстановительного периода оказалось недостаточно для нормализации нарушенных функций. Снижение активности холинэстеразы свидетельствует о нарушении деятельности как нервной системы, так и печени, в которой синтезируется этот фермент.

Протромбиновое время изменялось с третьего месяца эксперимента; у одних крыс оно увеличивалось по сравнению с контрольными, у других — уменьшалось; со второго периода затравки этот показатель достоверно уменьшился у всех животных. Эти данные свидетельствуют о возможных патологических изменениях со стороны центральной нервной системы, белковообразовательной функции печени, обмена витамина «К», эндокринных желез (П. И. Федорова, 1948; Е. А. Орлова, 1953 и др.).

Существенные изменения мы нашли в содержании мочевины крови. В третьей группе животных в конце второго месяца эксперимента наблюдалось статистически достоверное уменьшение содержания мочевины в крови. В конце пятого месяца опыта ее количество снижалось до 11,8 мг % (против 37,0—40,0 мг % у контрольных животных), а уже с начала шестого месяца содержание мочевины увеличивалось, но не достигало границ нормы. У животных четвертой группы отмечались такого же характера изменения, но в более выраженной форме. Количество мочевины у крыс, получавших 2,5-лутидин в дозах 0,01—0,25 мг/кг, также уменьшалось с третьего месяца опыта. Указанные нарушения в содержании мочевины в крови нормализовались через месяц восстановительного периода во всех группах животных, кроме седьмой, получавшей наиболее высокую дозу 2,5-лутидина.

Показатели тимоловой пробы достоверно увеличились со второго периода эксперимента. Если в контрольной группе крыс эти показатели равнялись 0,15—0,30 (условных единиц

мутности), то в третьей группе на пятом месяце затравки они составляли 0,35—0,70. В четвертой группе животных изменения наступали в конце четвертого месяца опыта, носили более выраженный характер, и месячного периода было недостаточно для восстановления нарушенных функций организма. В шестой и седьмой группах крыс, получавших 2,5-лутидин в дозах, соответственно равных 0,01—0,25 мг/кг, уже на четвертом месяце эксперимента наблюдалось увеличение показателей тимоловой пробы. Повышение показателей тимоловой пробы происходит в основном за счет увеличения содержания бета- и гамма-глобулинов и особенно бета-липопротеинов, и изменения их указывают на повреждение паренхимы печени, наблюдающееся при острых гепатитах, циррозах, сопровождающихся как функциональными, так и органическими нарушениями печени (И. Тодоров, 1963).

Учитывая преимущественное поражение паренхимы печени при отравлении животных альфа-пиколином и 2,5-лутидином, большой интерес представляло определение витамина «С» в этом органе, который участвует в окислительно-восстановительных процессах, активизирует ферментативные гуморальные реакции, влияет на углеводный обмен. Определение содержания витамина «С» в печени декапитированных в конце шестимесячной затравки крыс показало увеличение его в группах в животных, получавших изучаемые вещества в дозах 0,01—0,25 мг/кг. Так, если в контрольной группе, второй и пятой его количество равнялось соответственно 26,31—30,02—30,15 мг процентов, то в остальных группах наблюдалось повышение содержания: в третьей—39,67 мг%, в четвертой—42,06 мг%, в шестой—35,99 мг%, в седьмой—38,85 мг%. Увеличение содержания витамина «С» в печени подопытных животных полностью согласуется с результатами исследований Б. И. Яновской (1962, 1963), установившей закономерности в динамике биосинтеза аскорбиновой кислоты. По ее данным, биосинтез витамина «С» возрастает с увеличением интенсивности воздействия токсического агента, но до известного предела, и при чрезмерно интенсивном воздействии неблагоприятных факторов биосинтез аскорбиновой кислоты не увеличивается, а уменьшается.

О функциональном состоянии почек мы судили по их концентрационной способности, т. е. по показателям удельного веса мочи. При оценке результатов анализов ориентировались на фоновые показатели и данные контрольной группы. При отравлении животных альфа-пиколином и 2,5-лутидином, как у

контрольных, так и у опытных крыс наблюдались самые разнообразные показатели удельного веса мочи, но в среднем при токсических дозах они были сниженными со второго периода эксперимента, а с пятого месяца опыта это уменьшение становилось статистически достоверным. Полученные данные свидетельствуют о нарушении концентрационной способности почек у животных, затравлявшихся альфа-пиколином и 2,5-лутидином в дозах 0,01—0,25 мг/кг.

При микроскопическом исследовании органов животных, получавших альфа-пиколин и 2,5-лутидин в дозах 0,0025 мг/кг, установлено незначительное набухание сосудистых сплетений желудочков головного мозга. По окончании восстановительного периода морфологическая картина внутренних органов этих животных ничем не отличалась от контрольных крыс.

У животных, получавших изучаемые вещества в дозах 0,01 мг/кг, обнаруживались более значительные морфологические изменения. Так, в головном мозгу отмечались явления хроматолиза нервных клеток и появление клеток-теней. В печени животных наблюдались зернистая дистрофия печеночных клеток и полиморфизм ядер, гомогенизация стенки междольковых артерий, набухание ядер эндотелия. Подобные изменения артериол встречались в сердце и легких. В почках преобладали набухание и зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, огрубение базальных мембран капилляров. В селезенке обнаруживались явления раздражения красной пульпы.

Морфологические изменения внутренних органов животных, получавших альфа-пиколин в дозе 0,05 мг/кг и 2,5-лутидин в дозе 0,25 мг/кг, носили более выраженный характер. В кишечнике апикальные отделы ворсин были лишены покровного эпителия. В сердце наблюдались дистрофические изменения мышечных волокон. Месячного периода было недостаточно для восстановления нормальной морфологической картины в пораженных органах.

Таким образом, результаты токсикологического эксперимента свидетельствуют о том, что альфа-пиколин и 2,5-лутидин являются сравнительно токсичными веществами пиридинового ряда.

Острое отравление характеризуется в основном симптомами наркотического действия. Сопоставляя клиническую картину отравления с морфологическими данными, можно сделать заключение, что альфа-пиколин и 2,5-лутидин оказывают непосредственное токсическое воздействие на центральную нерв-

ную систему, паренхиматозные органы и, в случае перорального поступления в организм, на желудочно-кишечный тракт. Аналогичная картина отмечена при отравлении пиридином, метилэтилпиридином, метилвинилпиридином (М. Л. Рылова, 1950, 1951; А. И. Духовная, 1963; В. Н. Саляев, 1964). По-видимому, наркотическое действие является характерным свойством веществ группы пиридиновых оснований. Отдельные представители этой группы отличаются только силой вызываемого эффекта и, по нашим данным, альфа-пиколин и 2,5-лутидин в остром опыте на животных обладают сравнительно большим токсическим действием, чем пиридин.

Учитывая нарастание симптомов отравления у животных в подостром эксперименте к концу затравочного периода, нельзя отрицать наличия кумулятивных свойств у альфа-пиколина и 2,5-лутидина, хотя введение средних смертельных доз веществ по окончании опыта не вызвало увеличения процента гибели крыс в опытных группах по сравнению с контрольными. К таким же выводам пришел В. Н. Саляев (1963), изучая токсические свойства других производных пиридина — метилэтилпиридина и метилвинилпиридина.

Хроническое отравление белых крыс альфа-пиколином и 2,5-лутидином сопровождалось нарушениями высшей нервной деятельности.

При пероральном поступлении изучаемых веществ в организм наблюдались расстройства функций желудочно-кишечного тракта. На нарушения со стороны пищеварительной системы при отравлении пиридинами указывали многие авторы (Н. П. Вашетко и В. Н. Вашетко, 1936; В. М. Быховский, 1961; Джорджета Ришка Ваньек и др., 1963). По данным А. М. Александровой и А. А. Ломовой (1964) у рабочих, связанных с производством пиридина, в 30,7% случаев были обнаружены явления хронического гастрита.

В токсических дозах изучаемые вещества вызывали изменения периферической крови по типу гипохромной анемии, а также уменьшение количества тромбоцитов. При отравлении пиридинами рядом исследований отмечены изменения состава крови, проявляющиеся в явлениях анемии, базофилии (М. Л. Рылова, 1951; В. Н. Саляев, 1964).

Изменения показателей тимоловой пробы, активности холинэстеразы цельной крови, протромбинового времени, содержания витамина «С» в печени, мочевины в крови, наряду с нарушениями функционального состояния других органов и систем, свидетельствуют о серьезном поражении печени экс-

периментальных животных при отравлении их альфа-пиколином и 2,5-лутидином. Хроническая интоксикация пиридином метилвинилпиридином также сопровождается функциональным и органическим поражением печени (Вахтер, 1948, 1949; С. А. Зяббарова, 1960; В. Н. Саляев, 1963; Ц. С. Крестесашвили, 1965).

Определение удельного веса мочи крыс показало снижение концентрационной способности почек у животных, получавших альфа-пиколин и 2,5-лутидин в дозах 0,01—0,25 мг/кг. Это подтверждает исследования ряда авторов, обнаруживших при отравлении пиридином, гамма-пиколином одновременное поражение печени и почек (Pollock и др., 1943; Вахтер, 1948, 1949; Джорджета Ришка Ваньек и др., 1963).

Обнаруженные нарушения функционального состояния различных органов и систем экспериментальных животных при отравлении их альфа-пиколином и 2,5-лутидином в дозах 0,01—0,25 мг/кг сопровождались морфологическими изменениями в них.

Сопоставляя полученные данные с токсичностью пиридина при пероральном поступлении его в организм (С. А. Зяббарова, 1960), следует отметить более высокую ядовитость альфа-пиколина и 2,5-лутидина. Следовательно, метилирование пиридина повышает его токсичность.

Сравнивая между собой действие альфа-пиколина и 2,5-лутидина, мы не нашли существенных различий между ними как в опытах по изучению влияния их на санитарный режим водоема, так и в токсикологическом эксперименте на животных. Возможно, причина заключена в том, что вторая метильная группа у 2,5-лутидина находится в неактивном в химическом отношении бета-положении.

Таким образом, изучаемые вещества при поступлении в водоем в концентрациях, превышающих 1,32 мг/л — для альфа-пиколина и 0,47 мг/л — для 2,5-лутидина, придают неприятный пиридиноподобный запах воде. В концентрациях, превышающих 1,0 мг/л, они нарушают процессы естественного самоочищения воды от органических загрязнений. А в дозах 0,01—0,25 мг/кг (0,2—5,0 мг/л) эти вещества при длительном пероральном отравлении оказывают выраженное токсическое воздействие на организм теплокровных животных.

Следовательно, при поступлении альфа-пиколина и 2,5-лутидина в составе сточных вод в водоем лимитирующим признаком вредности является санитарно-токсикологический

В качестве предельно допустимых концентраций для каждого вещества можно рекомендовать 0,05 мг/л.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пиридиновые основания находят широкое применение в химической промышленности в качестве ценного сырья при производстве лекарственных препаратов, искусственных смол, фотоматериалов, красителей, синтетического каучука, растворителей для многих органических и неорганических веществ.

2. Биологическое действие альфа-пиколина и 2,5-лутидина и их влияние на санитарный режим водоема до настоящего времени не изучено. Гигиеническое нормирование этих веществ производится по пиридину, хотя литературные данные и наши исследования свидетельствуют о различной токсичности веществ группы пиридиновых оснований.

3. Альфа-пиколин и 2,5-лутидин обладают высокой стабильностью в водных растворах. Эти вещества изменяют органолептические свойства воды, сообщая ей неприятный пиридиноподобный запах и вяжущий, горький привкус. Пороговые концентрации по влиянию на запах воды равны 1,32 мг/л для альфа-пиколина и 0,47 мг/л для 2,5-лутидина. Пороговые концентрации по влиянию на привкус воды равны 2,96 мг/л — для альфа-пиколина и 1,70 мг/л — для 2,5-лутидина. В концентрациях, превышающих 1,0 мг/л, изучаемые вещества тормозят процессы естественного самоочищения воды от органических веществ.

4. Результаты острого опыта на трех видах животных свидетельствуют о том, что альфа-пиколин обладает более узкой зоной токсического действия в сравнении с 2,5-лутидином. Средние смертельные дозы у альфа-пиколина равны для мышей $674 \pm 10,81$ мг/кг, для крыс — $790 \pm 5,32$ мг/кг, для морских свинок — $900 \pm 17,5$ мг/кг; у 2,5-лутидина — соответственно $670 \pm 30,6$; $800 \pm 34,6$; $827 \pm 20,6$ мг/кг. По характеру токсического действия они обладают наркотическими свойствами.

5. Подострое отравление белых крыс альфа-пиколином и 2,5-лутидином в дозах $1/5$ — $1/15$ — $1/45$ от средних смертельных и хроническое в дозах 0,01—0,25 мг/кг сопровождается нарушениями высшей нервной деятельности животных, расстройствами со стороны желудочно-кишечного тракта, угнетением процессов кроветворения, изменениями функциональ-

ного состояния печени и почек. В названных органах при морфологическом исследовании обнаруживаются дистрофические изменения, фибриноидные и склеротические поражения стенок кровеносных сосудов.

Недействующие дозы в хроническом токсикологическом эксперименте для каждого вещества равны 0,0025 мг/кг, что соответствует 0,05 мг в 1 литре воды.

6. В качестве предельно допустимых концентраций альфа-пиколина и 2,5-лутидина в воде водоемов можно рекомендовать 0,05 мг/л для каждого вещества по лимитирующему санитарно-токсикологическому признаку вредности.

7. Результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что гомологи пиридина — альфа-пиколин и 2,5-лутидин — токсичнее самого пиридина. Исходя из этих данных, можно сделать заключение, что метилирование пиридина повышает его токсичность. Однако, по нашим данным, характер и сила токсического действия у альфа-пиколина, имеющего одну метильную группу, не отличаются от таковых у 2,5-лутидина, содержащего две метильные группы. По-видимому, причина заключена в том, что вторая метильная группа у 2,5-лутидина находится в неактивном в химическом отношении бета-положении.

Сдано в набор 19/ХІ-68 г. Подписано к печати 19/ХІ-68 г. ПД04549.
Формат 60×84^{1/16}—1^{1/4} п. л. Тираж 250 экз.

Типография изд-ва «Омская правда», г. Омск, проспект Маркса, 39.
Заказ № 10748.

