

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ АГИДОЛА-1 — СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ВИТАМИНА Е

М. И. Голубева¹, Н. И. Шеина² ✉, М. В. Бидевкина³, И. А. Бобринева¹, Э. А. Федорова¹¹ Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна, Московская область, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия³ Институт дезинфектологии Федерального научного центра гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, Москва, Россия

Агидол-1 относится к неферментным антиоксидантам и является синтетическим аналогом витамина Е, он широко используется в химической и пищевой промышленности, животноводстве, косметологии, парфюмерной промышленности и фармацевтике. Увеличение объемов его производства является предпосылкой для создания оптимальных условий труда работников и разработки отсутствующего в настоящее время гигиенического норматива — ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны. Целью работы было разработать и обосновать ОБУВ агидола-1 в воздухе рабочей зоны посредством экспериментального изучения токсичности и опасности. Изучены токсичность, раздражающее, кожно-резорбтивное действие и опасность агидола-1 в концентрациях 24,7 и 67,8 мг/м³ после однократной ингаляции. После ингаляции у крыс оценивали интегральные показатели и функциональные показатели отдельных органов и систем. Установлено, что по показателям токсикометрии (DL₅₀) при однократном внутрижелудочном введении мышам агидол-1 относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности), а при введении крысам — к малоопасным веществам (4-й класс опасности). Вещество не оказывает раздражающего эффекта на слизистую оболочку глаза и кожу кролика, не обладает кожно-резорбтивным действием и кумулятивной активностью. Ингаляция агидола-1 в концентрациях 24,7 мг/м³ и 67,8 мг/м³ не оказывает токсического действия на нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы, не изменяет состав периферической крови и биохимические параметры сыворотки крови и мочи. Отсутствие вредных эффектов агидола-1 в проведенном исследовании, наличие ПДК в атмосферном воздухе для веществ марки «Агидол», близких по химическому строению к агидолу-1, а также гигиенических нормативов агидола-1 в разных странах позволили обосновать ОБУВ для производственных помещений 10 мг/м³, аэрозоль, 4-й класс опасности.

Ключевые слова: агидол-1, токсичность, опасность, гигиеническое нормирование**Вклад авторов:** М. И. Голубева — описание результатов, работа с литературой, написание рукописи; Н. И. Шеина — работа с литературой, описание результатов, написание и оформление статьи; М. В. Бидевкина — описание результатов, написание статьи, обработка и описание результатов исследования; И. А. Бобринева — проведение исследований, обработка и описание результатов исследования; Э. А. Федорова — проведение эксперимента, обработка результатов исследования.**Соблюдение этических стандартов:** экспериментальное исследование проводили с соблюдением необходимых нормативных актов (Хельсинкской декларации 2013 г., ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; приказа МЗ РФ № 188н от 01.04.2016 «Правила надлежащей лабораторной практики»). Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 10/23 от 15 мая 2023 г.).✉ **Для корреспонденции:** Наталья Ивановна Шеина
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; ni_sheina@mail.ru**Статья получена:** 01.09.2024 **Статья принята к печати:** 16.02.2025 **Опубликована онлайн:** 30.03.2025**DOI:** 10.24075/rbh.2025.125

ASSESSING TOXICITY AND HAZARD OF AGIDOL-1, THE VITAMIN E SYNTHETIC ANALOGUE

Golubeva MI¹, Sheina NI² ✉, Bidevkina MV³, Bobrineva IA¹, Fedorova EA¹¹ All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Substances, Staraya Kupavna, Moscow Region, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ Institute of Disinfectology, Erisman Federal Scientific Centre of Hygiene of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

Agidol-1 belongs to non-enzymatic antioxidants and represents a synthetic vitamin E analogue, it is widely used in chemical and food industries, livestock production, cosmetology, perfumery and pharmaceutical production. The increase in its production is a prerequisite for creating optimal working conditions for employees and developing the currently not existing hygienic standard of the tentative safe exposure level (OBUV) in workplace air. The study aimed to develop and substantiate agidol-1 OBUV in workplace air through experimental study of toxicity and hazard. We studied toxicity, irritant, skin-resorptive effects and hazard of agidol-1 concentrations of 24.7 and 67.8 mg/m³ after a single inhalation. Integrated indicators and functional indicators of some organs and systems were assessed in rats after inhalation. It has been shown that based on toxicometry data (DL₅₀) after a single intragastric injection to mice agidol-1 is a moderately dangerous substance (hazard class 3), while when administered to rats it is a slightly dangerous substance (hazard class 4). The substance has no irritant effect on the rabbit ocular mucosa and skin, it does not possess skin-resorptive or cumulative activity. Inhalation of agidol-1 concentrations of 24.7 and 67.8 mg/m³ has no toxic effect on the nervous, cardiovascular, and respiratory systems, it does not alter peripheral blood composition and biochemical parameters of blood serum and urine. The lack of agidol-1 harmful effects in the study, availability of MPC levels in ambient air for the Agidol brand substances with the chemical composition similar to that of agidol-1 and hygienic standards for agidol-1 in different countries have made it possible to substantiate OBUV for production facilities of 10 mg/m³, aerosol, hazard class 4.

Keywords: agidol-1, toxicity, hazard, hygienic standardization**Author contribution:** Golubeva MI — describing the results, literature review, manuscript writing; Sheina NI — literature review, describing the results, manuscript writing and formatting; Bidevkina MV — describing the results, manuscript w, processing and describing the study results; Bobrineva IA — testing, processing and describing the study results; Fedorova EA — experimental procedure, processing the study results.**Compliance with ethical standards:** the experimental study was compliant with the necessary legal acts (Declaration of Helsinki 2013, GOST 33044-2014 “Principles of Good Laboratory Practice”; Order of the Ministry of Health of the RF No. 188n of 01.04.2016 “Rules of Good Laboratory Practice”). The study was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 10/23 dated 15 May 2023).✉ **Correspondence should be addressed:** Natalia I. Sheina
Ostrovityanov, 1, Moscow, 117513, Russia; ni_sheina@mail.ru**Received:** 01.09.2024 **Accepted:** 16.02.2025 **Published online:** 30.03.2025**DOI:** 10.24075/rbh.2025.125

Синтетические неферментные антиоксиданты широко используют практически во всех сферах жизни и деятельности человека, и их значимость постоянно возрастает. Их действие направлено на ингибирование окислительного действия свободных радикалов и других веществ, поскольку окислительные процессы могут ухудшать свойства полимерных материалов, масел, используемых в промышленности, снижать качество продуктов пищевой промышленности и т. д. [1–3]. Антиоксиданты играют важную роль в комплексном подходе к лечению и профилактике заболеваний, позволяющем скорректировать диету и предотвратить ряд патологических процессов в организме [4].

Антиоксиданты активно применяют в качестве пищевых добавок для улучшения стабильности пищевых продуктов. Они обеспечивают продление сроков хранения продуктов, сохранение питательной ценности, натурального цвета и аромата. Антиоксиданты входят в состав фармацевтических и косметических препаратов, их используют в животноводстве при производстве кормов для животных и для повышения продуктивности [5–9].

Кроме естественных антиоксидантов, примером которых является витамин Е в продуктах питания, существуют антиоксиданты, полученные посредством органического синтеза, т. е. синтетические, такие как пропилгаллат (PG, E310), третичный бутилгидрохинон (TBHQ, E319), бутилгидроксианизол (BHA, E320) и бутилгидрокситолуол (BHT, E321). Последний, BHT (butylated hydroxytoluene), или агидол-1, является одним из широко востребованных синтетических антиоксидантов.

Его применяют для производства нефтепродуктов, синтетических каучуков, пластмасс, эластомеров, масел, восков, мыла, краски и чернил [1, 2]. Агидол-1 — синтетический аналог витамина Е, зарегистрирован и лицензирован для косметических средств и упаковочных материалов, пищевых продуктов и кормов животных. Так, в косметологии его используют в качестве добавки при изготовлении суппозиторий, кремов, гелей, а также средств по уходу за кожей лица [10–12]. При производстве косметических, парфюмерных и фармацевтических препаратов, пищевых продуктов (пищевая добавка E321) требуется использование агидола-1, имеющего спецификацию «Вулканокс-BHT GMP Grade», что обеспечивает микробиологическую чистоту продукта и качество, соответствующее стандартам ХАССП (НАССР, Hazard Analysis and Critical Control Points), GMP.

Агидол-1 в качестве пищевой добавки E321 широко используют при производстве различных кондитерских изделий, молочных продуктов, безалкогольных и содержащих алкоголь напитков и т. д. Для пищевых продуктов установлены нормативы содержания пищевой добавки E321, составляющие 100–200 мг/кг готового продукта, и допустимое суточное поступление E321 с пищевыми продуктами в организм, составляющее 0,125–0,3 мг/кг/сутки [13–15].

Принимая во внимание широкое использование агидола-1 в качестве синтетического антиоксиданта и увеличение объемов его производства, необходима разработка гигиенического норматива (ориентировочный безопасный уровень воздействия, ОБУВ) в воздухе рабочей зоны, который в настоящее время отсутствует. В свою очередь, обоснование ОБУВ является необходимым требованием для создания оптимальных условий труда работников на химических, пищевых и химико-фармацевтических производствах.

Целью исследования было экспериментальное изучение токсичности и опасности агидола-1 для оценки его безопасности на производстве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стал бутилированный гидрокситолуол (Butylated Hydroxytoluene, Butylhydroxytoluenum, BHT) — ароматический углеводород, производное фенола (C₁₅H₂₄O). Его химические названия: 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол; 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол; 2,6-ди-трет-бутил-4-гидрокситолуол; 2,6-ди-трет-бутил-4-крезол. Синонимы: дибунол, ионол. CAS: 128-37-0, молекулярная масса 220,35 г/моль. Торговые названия: агидол-1 кристаллический марка А; пищевая добавка E321. Это белое кристаллическое вещество без запаха или с характерным слабым запахом. T_{пл} = 69–73 °С. Практически не растворим в воде, растворим в 96%-м спирте, ацетоне, органических растворителях, сложных эфирах, жирах [16–19].

Определение дисперсности пылевых частиц агидола-1 показало, что образец исследуемого вещества однороден, в основном состоит из крупных частиц (1000 мкм и более), отмечено присутствие небольшого количества частиц средних размеров (около 20–100 мкм); соотношение первых и вторых 9 : 1. Для ингаляционного воздействия использовали смесь частиц вещества после механического измельчения: частицы размером 50–200 мкм (70%), 10–50 мкм (20%) и менее 10 мкм (10%).

Экспериментальные исследования параметров токсикометрии и прогнозирования уровней безопасного воздействия на производстве проводили, руководствуясь действующими нормативными документами [20–23]. В экспериментах использованы лабораторные животные: нелинейные белые мыши и белые крысы, морские свинки-альбиносы, кролики породы шиншилла (филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Животных, прошедших карантин в течение 10 дней, содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и корму.

Параметры токсикометрии (DL₅₀) агидола-1 определяли при введении вещества в желудок мышам обоего пола (24 самца, 18 самок) и крысам самцам (18 особей), а также при внутрибрюшинном введении — мышам самцам (24 особи). В группы по определению DL₅₀ включали по 6 особей. Средние смертельные дозы рассчитывали методом пробит-анализа в модификации В. Б. Прозоровского.

Раздражающее действие изучали при однократном внесении 50 мг вещества в конъюнктивальный мешок глаза кроликов (3 особи), а раздражающее действие на кожу — при однократном и повторных нанесениях 500 мг вещества в виде взвеси в крахмальном геле (1 : 1) на депилированную кожу спины кролика (3 особи) на 4 ч. Кожно-резорбтивное действие вещества изучали на мышах самцах, опуская хвосты на 2/3 их длины во взвесь изучаемого соединения в крахмальном геле, т. е. «пробирочным методом». Хвосты контрольных мышей погружали в крахмальный гель. Контрольная и подопытная группа состояли из 6 особей каждая. Аппликации проводили в течение 2 ч ежедневно в течение 4 недель (5 дней в неделю). Кумулятивную активность агидола-1 оценивали на мышах самцах при ежедневном внутрижелудочном введении взвеси вещества в крахмальном геле в возрастающих дозах в течение 24 дней по методу Лима и соавт. [24]. Начальная доза составила 150 мг/кг (0,1 DL₅₀). Контрольные

животные получали внутривенно крахмальный гель. Экспериментальные группы состояли из 10 особей.

Принимая во внимание невысокую температуру плавления (69–73 °С) изучаемого агидола-1, проведено изучение ингаляционной опасности вещества в условиях статической ингаляции. Однократные ингаляции беспородных крыс-самцов проводили в специальных герметичных камерах объемом 200 л в течение 4 ч. Каждая группа состояла из восьми особей. Для регистрации проявлений интоксикации крыс оценивали интегральные параметры (масса тела, температура тела), показатели функционального состояния отдельных органов и систем (нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем), состав периферической крови, функции печени и почек.

Для изучения функционального состояния нервной системы использовали оценку суммационно-порогового показателя (СПП) по методу С. В. Сперанского [22] и комплекса поведенческих реакций в тестах «открытое поле» и «темная камера с отверстиями» (ТКСО) [23]. Регистрировали частоту дыхания (ЧД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводили измерение артериального давления (АД), а также определяли ректальную температуру тела. В периферической крови на гемоанализаторе BC-2800 Vet (Mindray; Китай) регистрировали количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, уровень гематокрита и компонентов лейкоцитарной формулы: относительное содержание лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и базофилов.

Для оценки функционального состояния печени подопытных животных определяли содержание в сыворотке крови глюкозы, общего белка, альбуминов и общего холестерина, а также активность ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). Функциональное состояние почек оценивали по величине диуреза за 17 ч после 4% водной нагрузки, по содержанию белка и хлоридов в моче, а также определяли pH мочи, содержание мочевины и электролитов (Na, K и Ca) в сыворотке крови и в моче. Концентрацию электролитов определяли на пламенном фотометре ПФМ (ЗОМЗ; СССР). Для определения pH мочи использовали автоматический pH-метр Kelilong (Kelilong; Китай) для малых количеств мочи.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы StatTech («Статтех»; Россия) для определения статистически значимых различий наблюдаемых реакций подопытных и контрольных животных при воздействии препарата с использованием *t*-критерия Стьюдента, руководствуясь 95% ($p > 0,05$) уровнем доверительной вероятности с учетом числа животных, используемых в каждом опыте.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение параметров острой токсичности при внутривенном введении выявило межвидовые различия в восприимчивости крыс и мышей к агидолу-1. DL_{50} для крыс превышала 5000 мг/кг (4-й класс опасности,

малоопасные вещества, ГОСТ 12.1.007-76), для мышей-самцов она составила 1550 мг/кг, для мышей-самок — 2290 мг/кг (3-й класс опасности, умеренно опасные вещества, ГОСТ 12.1.007-76) (табл. 1). Гибель мышей отмечали на 5–8-й день после внутривенного введения вещества. Клинические признаки интоксикации отсутствовали, отмечали только снижение массы тела (до 10–15%). При внутрибрюшинном введении мышам-самцам DL_{50} составила 480 мг/кг (по классификации К. К. Сидорова вещество относится к 4-му классу малотоксичных веществ) [25] (табл. 1).

Агидол-1 не оказывал раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и кожу (при однократном и повторном нанесении). Признаки кожно-резорбтивного и кумулятивного действия не установлены, однократное воздействие насыщающих паров агидола-1 не вызывало изменения общего состояния, поведения животных и функциональных показателей организма (ЧД, СПП, температуры тела).

Для определения минимально действующих концентраций (Lim_{ac}) были испытаны две концентрации аэрозоля агидола-1: 24,7 — 5,6 мг/м³ и максимально достижимая — 67,8 — 12,5 мг/м³. В ходе эксперимента гибели подопытных животных не наблюдали. Внешний вид и общее состояние подопытных и контрольных крыс не различались. Не отмечено влияние вещества на ректальную температуру тела и изученные физиологические показатели — ЧД, СПП, АД, ЧСС, поведенческие реакции.

При биохимическом изучении компонентов сыворотки крови животных не зарегистрировано повышение активности печеночных ферментов, а также уровня белка, альбуминов, холестерина, глюкозы, обмен и синтез которых происходит с участием печени (табл. 2). Функция почек также не была нарушена при ингаляции агидола-1 в обеих концентрациях: не отмечено значимых отличий биохимических показателей мочи подопытных групп от показателей контрольных животных (табл. 3).

Содержание гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, количество тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови у крыс в подопытных группах и в контроле не различались (табл. 4). В лейкограмме подопытных крыс не отмечены отличия от контроля.

Таким образом, ингаляция агидола-1 в концентрациях 24,7 мг/м³ и 67,8 мг/м³ (максимально достижимая) не оказывала вредного воздействия на общее состояние животных, функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, на состав периферической крови и биохимические параметры сыворотки крови и мочи. Порог острого ингаляционного действия в эксперименте не был установлен, следовательно, порог острого действия Lim_{ac} агидола-1 $> 67,8$ мг/м³.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представитель синтетических неферментных антиоксидантов агидол-1 широко применяют в различных отраслях промышленности, в том числе в химической,

Таблица 1. Параметры острой токсичности агидола-1 при внутривенном и внутрибрюшинном введении

Вид, пол животных	Путь введения	DL_{16} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	DL_{84} , мг/кг
Мыши-самцы	в желудок	715	1550	2400
Мыши-самки	в желудок	1550	2290	3020
Крысы-самцы	в желудок	–	> 5000	–
Мыши-самцы	внутрибрюшинно	200	480	757

Таблица 2. Биохимические параметры сыворотки крови крыс-самцов после однократной ингаляции агидола-1, $M \pm m$ ($n = 8$)

Показатели	Единицы измерения	Контроль	Концентрация, мг/м ³	
			24,7 ± 5,6	67,8 ± 12,5
Глюкоза	мм/л	5,11 ± 0,12	5,08 ± 0,13	4,89 ± 0,11
Холестерин	мм/ч.л	2,23 ± 0,07	2,21 ± 0,06	2,18 ± 0,09
Мочевина	мм/л	8,48 ± 0,13	8,35 ± 0,16	8,21 ± 0,18
Белок общий	г/л	63,35 ± 1,13	63,03 ± 0,83	62,77 ± 1,03
Альбумины	г/л	33,28 ± 0,73	33,09 ± 0,55	32,85 ± 0,93
АЛТ	мм/ч.л	1,08 ± 0,03	1,11 ± 0,04	1,07 ± 0,02
АСТ	мм/ч.л	3,62 ± 0,05	3,68 ± 0,08	3,71 ± 0,09
ЩФ	мм/ч.л	7,14 ± 0,16	7,26 ± 0,12	7,37 ± 0,14
Натрий	мм/л	128,3 ± 0,75	128,2 ± 1,06	128,6 ± 0,93
Калий	мм/л	6,59 ± 0,12	6,55 ± 0,09	6,43 ± 0,11
Кальций	мм/л	2,03 ± 0,02	2,04 ± 0,01	2,02 ± 0,03

фармацевтической, пищевой промышленности, в медицине, животноводстве [15–17]. В связи с этим и была поставлена цель исследования — разработать безопасный уровень воздействия агидола-1 в воздухе рабочей зоны на производствах синтеза и его использование. По механизму действия агидол-1 подобен природному витамину Е, он также является донором атома водорода и превращает пероксидные радикалы в гидропероксиды, при этом молекула агидола-1 деактивирует две молекулы пероксидных радикалов. Будучи синтетическим аналогом витамина Е, он тем не менее эффективно подавляет автокаталитические процессы радикального окисления различных материалов и продуктов.

Агидол-1 легко всасывается через желудочно-кишечный тракт. После длительного употребления пищи, содержащей антиоксидант, он накапливается в жировой ткани и в печени с периодом полувыведения 7–10 дней. Агидол-1 выводится в основном с мочой и в меньшей степени с калом [13]. Изучение дисперсности представленного образца агидола-1 показало, что он практически однороден по размеру частиц и представлен в основном очень крупными частицами — около 1000 мкм и более. Соотношение частиц больших и средних размеров составляет 9 : 1, что может свидетельствовать об отсутствии способности проникать в нижние отделы дыхательной системы и об элиминации агидола-1 в верхних отделах. Вещество практически не растворимо в воде, что также затрудняет поступление его в ткань легких. Полученные данные по дисперсности позволяют предполагать отсутствие отрицательного эффекта аэрозоля агидола-1 при ингаляционном поступлении.

Таблица 3. Биохимические параметры мочи крыс-самцов после однократной ингаляции аэрозоля агидола-1, $M \pm m$ ($n = 8$)

Показатели	Единицы измерения	Контроль	Концентрация, мг/м ³	
			24,7 ± 5,6	67,8 ± 12,5
Диурез	мл	5,42 ± 0,67	5,63 ± 0,46	6,01 ± 0,58
pH мочи	ед.	7,02 ± 0,11	6,83 ± 0,13	6,92 ± 0,17
Белок	мг/л	31,23 ± 1,74	32,48 ± 1,53	32,85 ± 2,18
Хлориды	мм/л	45,12 ± 2,15	47,03 ± 1,68	50,05 ± 2,17
Мочевина	мм/л	473,5 ± 17,38	468,8 ± 14,21	482,9 ± 18,25
Клиренс мочевины	мл/мин	0,30 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,35 ± 0,03
Натрий	мм/л	45,08 ± 1,56	46,13 ± 1,72	48,52 ± 1,51
Калий	мм/л	32,23 ± 1,67	32,82 ± 1,26	34,69 ± 1,53
Кальций	мм/л	0,38 ± 0,03	0,39 ± 0,02	0,41 ± 0,03

Экспериментальные данные по токсикометрии и изучению опасности вещества являются подтверждением этого. Показано, что по величине острой токсичности (DL_{50}) при внутрижелудочном введении мышам и крысам агидол-1 относится к умеренно и малоопасным веществам (3-й и 4-й класс опасности, ГОСТ 12.1.007-76) соответственно, что полностью согласуется с данными литературы [18, 26–28]. Агидол-1 не оказывал раздражающего эффекта на кожу и слизистые глаза кролика, кожно-резорбтивное действие и кумулятивная активность отсутствовали в эксперименте.

Согласно данным литературы агидол-1 и агидол-0 (2,6-ди-трет-бутилфенол, базовый сырьевой продукт для получения агидола-1 и других эффективных фенольных антиоксидантов) не обладают кожно-резорбтивным и кумулятивным действием. Имеющиеся в литературе сведения о раздражающих свойствах агидола-1 несколько различаются. Большинство авторов отмечают слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и кожу кроликов [13, 16, 28, 29], однако ряд исследователей констатирует его отсутствие [26, 30]. Однократное воздействие насыщающих паров агидола-1 не вызывает изменения поведения и функциональных показателей организма животных (ЧД, СПП, температура тела).

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что длительный или повторный прием ВНТ (агидола-1) в высоких дозах внутрь может оказывать влияние на функцию и структуру легких, печени, почек, приводить к гиперфункции щитовидной железы, надпочечников, вызывать изменение состава периферической крови (количества эритроцитов), состава сыворотки крови, а также приводить к потере веса. По мнению авторов, основным органом-мишенью

Таблица 4. Показатели периферической крови крыс после однократной ингаляции аэрозоля агидола-1, $M \pm m$ ($n = 8$)

Показатели	Единицы измерения	Контроль	Концентрация, мг/м ³	
			24,7 ± 5,6	67,8 ± 12,5
Гемоглобин	г/л	144,8 ± 5,9	139,6 ± 4,5	138,1 ± 4,4
Эритроциты	10 ¹² /л	7,9 ± 0,3	7,5 ± 0,9	7,4 ± 0,6
Гематокрит	ед.	44,5 ± 1,2	43,2 ± 1,3	42,4 ± 1,5
Тромбоциты	10 ⁹ /л	765,2 ± 35,4	740,5 ± 25,9	738,9 ± 23,7
Лейкоциты	10 ⁹ /л	7,7 ± 0,4	7,5 ± 0,5	7,6 ± 0,8

агидола-1 является печень вследствие его липофильности. При хроническом пероральном воздействии ВНТ в дозах выше 25 мг/кг массы тела/день наблюдались увеличение печени и индукция ряда печеночных ферментов [31]. В связи с этим при проведении ингаляций ориентировались на биохимические показатели функционального состояния печени и почек, не исключая обследование других жизненно важных органов и систем организма.

Исследования показали, что динамическое ингаляционное воздействие аэрозоля агидола-1 в концентрациях 24,7 мг/м³ и 67,8 мг/м³ (максимально достижимая концентрация) в течение 4 ч не оказывало общего токсического действия: не были отмечены отклонения в состоянии нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также изменения функции печени, почек и состава периферической крови крыс.

Многочисленные экспериментальные и клинические данные однозначно подтверждают, что агидол-1 не обладает сенсibiliзирующим действием. Вещество не классифицируется как мутаген и канцероген. Агидол-1 не обладает избирательным действием на репродуктивную систему, поскольку минимальное эмбриотоксическое действие (снижение массы тела плодов) было отмечено в хронических экспериментах при воздействии доз, токсичных для материнского организма [13, 16, 18, 26, 28, 30, 31].

При обосновании ОБУВ агидола-1, если не установлен порог острого ингаляционного воздействия даже при максимально достижимой концентрации, необходимо обратиться к нормированным аналогам вещества или к утвержденным нормативам этого вещества в атмосферном воздухе городских и сельских поселений. В отечественной литературе имеются данные о токсичности и опасности трех алкилфенольных антиоксидантов марки «Агидол» (агидол-0, агидол-1, агидол-10), а также приведена их сравнительная токсикологическая характеристика.

Результатом этих исследований явились оценка безопасности этих веществ и рекомендации безопасных уровней воздействия в атмосферном воздухе населенных мест [30]. Научно обоснованные ПДК для трех соединений марки «Агидол» (ПДК среднесуточная — 0,6 мг/м³, ПДК максимальная разовая — 2,0 мг/м³, 4-й класс опасности) утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ [32]. Наряду с этим в различных странах (США, Германия, Великобритания, Дания) для ВНТ (бутилированный гидрокситолуол) установлены предельно допустимые уровни профессионального воздействия (TLV, ACGIH, PEL — NIOSH, MAK — Европа). Их величины находятся в диапазоне концентраций от 2 мг/м³ до 10 мг/м³, однако в большинстве стран действует гигиенический норматив 10 мг/м³ [28].

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали, что агидол-1 относится к малотоксичным и малоопасным веществам, не обладает раздражающим действием при однократном внесении в глаз и повторном нанесении на кожу. Опираясь на отсутствие общих токсических эффектов при ингаляции агидола-1 в проведенном исследовании, с учетом утвержденной величины ПДК трех соединений марки «Агидол» в атмосферном воздухе и гигиенических нормативов профессионального воздействия агидола-1 в различных странах, предложен ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны 10 мг/м³, аэрозоль, 4-й класс опасности. Рекомендованная величина была рассмотрена и утверждена Главным государственным санитарным врачом РФ. Контроль агидола-1 в воздухе рабочей зоны осуществляется методом спектрофотометрии в диапазоне концентраций 5,0–40,0 мг/м³, длина волны — 278 нм.

Литература

1. Drugs.com. Antioxidant. Medical Dictionary [Интернет]. 2000–2025 гг. [дата обращения 16.10.2015]. Архивировано из оригинала 6.09.2015.
2. Новаков И. А., Соловьева Ю. Д., Новопольцева О. М., Кучин А. В., Чукичева И. Ю. Фенольные антиоксиданты: направления и перспективы практического использования. Химическая промышленность сегодня. 2012; (12): 25–33.
3. Самохвалова Т. В., Вдовина С. В. Влияние антиокислительной присадки Агидол-1 на термоокислительную стабильность реактивного топлива марки ТС-1. В сборнике: Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции «Наука XXI века: актуальные вопросы, инновации и векторы развития» / под общей редакцией А. И. Востречева. Нефтекамск: Научно-издательский центр «Мир науки», 2020; 44–8.
4. Лудан В. В., Польская Л. В. Роль антиоксидантов в жизнедеятельности организма. Таврический медико-биологический вестник. 2019; 3 (22): 86–92.
5. Iverson F. Phenolic antioxidants: Health Protection Branch studies on butylated hydroxyanisole. Cancer Lett. 1995; 93 (1): 49–54. DOI: 10.1016/0304-3835(95)03787-W.
6. Ahmadova LB, Mustafayeva VS. Effect of food additives on human health. German International Journal of Modern Science. 2023; (48): 4–5.
7. Семенова А. А., Туниева Е. К., Вострикова Н. Л., Насонова В. В., Веретов Л. А. Пищевые добавки в мясной промышленности. Пищевые ингредиенты в продуктах питания: от науки к технологиям. М., 2021; 499–531.
8. Икрами М. Б., Тураева Г. Н., Шарипова М. Б. Антиоксиданты в пищевой промышленности. Вестник технологического университета Таджикистана. 2020; 40 (1): 17–27.

9. Расцветаев И. Е. Влияние разных антиоксидантов на систему антиоксидантной защиты организма норки и их продуктивность. Кролиководство и звероводство. 2011; (3): 17–8.
10. Шарова А. Ю., Крючкова Н. А. Крем для лица. Патент RU2753515C1. 17.08.2021.
11. Бабий С. В., Бабий А. В., Черпак А. М., Черпак О. М. Мазь противовоспалительная. Патент RU2493837C1. 27.09.2013.
12. Борц М. С., Николаева Е. Г., Масленикова Н. А., Кулевская В. Л. Активная косметическая добавка. Патент RU2677661C1. 18.01.2019.
13. 2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT). SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14. Paris, France, 26–28 March 2002. OECD SIDS. URL: <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=6d30349e-ef9f-496c-a2af-6d497d4f1cca>.
14. Vkusologia.ru. Пищевая добавка E 321: антиоксидант для ракетного топлива [Интернет]. Август 2016 г. [дата обращения 29.06.2022]. URL: <https://vkusologia.ru/dobavki/antioxidanty/e321.html>.
15. Бакшаева М. Синтетические антиоксиданты [Интернет]. Институт радиобиологии НАН Беларуси. Май 2017 г. [дата обращения 16.07.2022]. URL: <https://www.irb.basnet.by/ru/sinteticheskie-antioxidanty/>.
16. Паспорт безопасности РПБ № 057426862046989 от 27 июня 2017 г. Агидол-1 кристаллический марка А. Представлено АО «Нижфарм».
17. Butylated Hydroxytoluene [Интернет]. Март 2005 г. [дата обращения 15.07.2024]. URL: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/128-37-0>.
18. Butylhydroxytoluene MSDS, E 321 Millipore Merck Life Science LLC [Интернет]. [дата обращения 16.07.2024]. URL: https://www.merckmillipore.com/RU/ru/product/Butylhydroxytoluene,MDA_CHEM-817074?RefererURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F
19. Negwer M, Schamow H-G. Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms (An International Survey). 8th edition, WILEY-VCH Verlag GmbH, (Federal Republic of Germany), Berlin, 2001; 2 (5799): 1172.
20. Методические указания МУ 1.1.726-98. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 1999; 70 с.
21. МУ № 2163-80. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М., Госстандарт СССР, 1980; 18 с.
22. Сперанский С. В. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Методические рекомендации. Новосибирск, 1975; 6–14.
23. МУ № 2166-80. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях. МЗ СССР, Киев, 1980; 47 с.
24. Lim RK, Rink KG, Glass HG, Soaje-Echague E. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute subchronic median effective doses. Arch Intern Pharmac Therapie. 1961; 3 (4): 336.
25. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина, 1973; вып. 8: 47–51.
26. Sciencelab.com. Butylated hydroxytoluene MSDS [Интернет]. Январь 2010 г. [дата обращения 15.07.2024]. URL: <http://download.ceris.purdue.edu/file/3194>.
27. Safety Data Sheet SRS Ersolan 680 SRS Schmierstoff Vertrieb GmbH [Интернет]. Июль 2015 г. [дата обращения 15.07.2024]. URL: <https://www.yumpu.com/de/document/view/48661678/msds-srs-ersolan-680-srs-schmierstoff-vertrieb-gmbh>.
28. 2,6-Di-tert-butyl-p-cresol (CAS No: 128-37-0). Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands [Интернет]. Март 2004 г. [дата обращения 05.07.2024]. URL: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2004/03/30/2-6-di-tert-butyl-p-cresol>.
29. Acute Toxicologic Evaluation of Butylated hydroxytoluene 1976 (skin, eye); 1978 (oral). Department of Toxicology, BAYER AG, D-42096 Wuppertal, Germany. J Am Coll Toxicol. 1996; 15: Suppl. 1. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/10915818960150S144>.
30. Валева Т. К. Гигиеническая оценка влияния производства алкилфенольных антиоксидантов на состояние атмосферного воздуха населенных мест [диссертация]. М., 2011; 179 с.
31. Specification for Butylated Hydroxytoluene, Granular, NF (B1196). Spectrum Chemical Mfg Corp Safety Data Sheet [Интернет]. Август 2021 г. [дата обращения 05.07.2024]. URL: https://www.spectrumchemical.com/media/sd/B1196_SD.pdf.
32. Санитарные правила и нормы СанПин 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и/или безвредности для человека факторов среды обитания».

References

1. Drugs.com. Antioxidant. Medical Dictionary [Internet]. 2000–2025 [cited 2015 Oct 16]. Archived from the original 6.09.2015.
2. Novakov IA, Soloveva JuD, Novopolceva OM, Kuchin AV, Chukicheva IJu. Fenol'nye antioksidanty: napravlenija i perspektivy prakticheskogo ispol'zovanija. Himicheskaja promyshlennost' segodnja. 2012; (12): 25–33 (in Rus.).
3. Samohvalova TV, Vdovina SV. Vlijanie antioksidantov na sistemnu antioksidantnoj zashchity organizma norok i ih produktivnost'. V sbornike: Materialy Mezhdunarodnoj (zaachnoj) nauchno-prakticheskoy konferencii "Nauka XXI veka: aktual'nye voprosy, innovacii i vektory razvitiya". Pod obshhej redakciej A. I. Vostrecova. Neftekamsk: Nauchno-izdatel'skij centr "Mir nauki", 2020; 44–8 (in Rus.).
4. Ludan VV, Polskaja LV. Rol' antioksidantov v zhiznedejatel'nosti organizma. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2019; 3 (22): 86–92 (in Rus.).
5. Iverson F. Phenolic antioxidants: Health Protection Branch studies on butylated hydroxyanisole. Cancer Lett. 1995; 93 (1): 49–54. DOI: 10.1016/0304-3835(95)03787-W.
6. Ahmadova LB, Mustafayeva VS. Effect of food additives on human health. German International Journal of Modern Science. 2023; (48): 4–5.
7. Semenova AA, Tunieva EK, Vostrikova NL, Nasonova VV, Veretov LA. Pishhevye dobavki v mjasnoj promyshlennosti. Pishhevye ingrediency v produktah pitaniya: ot nauki k tehnologijam. M., 2021; 499–531 (in Rus.).
8. Ikrami MB, Turaeva GN, Sharipova MB. Antioksidanty v pishhevoj promyshlennosti. Vestnik tehnologicheskogo universiteta Tadzhikestana. 2020; 40 (1): 17–27 (in Rus.).
9. Rascvetaev IE. Vlijanie raznyh antioksidantov na sistemnu antioksidantnoj zashchity organizma norok i ih produktivnost'. Krolikovodstvo i zverovodstvo. 2011; (3): 17–8 (in Rus.).
10. Sharova AJu, Krjuchkova NA. Krem dlja lica. Patent RU2753515C1. 17.08.2021.
11. Babij SV, Babij AV, Cherpak AM, Cherpak OM. Maz' protivovospalitel'naja. Patent RU2493837C1. 27.09.2013.
12. Borc MS, Nikolaeva EG, Maslennikova NA, Kulevskaja VL. Aktivnaja kosmeticheskaja dobavka. Patent RU2677661C1. 18.01.2019.
13. 2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT). SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14. Paris, France, 26–28 March 2002. OECD SIDS. Available from: <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=6d30349e-ef9f-496c-a2af-6d497d4f1cca>.
14. Vkusologia.ru. Pishhevyje dobavka E 321: antioksidant dlja raketnogo topliva [Internet]. August 2016 [cited 2022 June 29].

- Available from: <https://vkusologia.ru/dobavki/antioxidanty/e321.html>.
15. Bakshaeva M. Sinteticheskie antioksidanty [Internet]. Institut radiobiologii NAN Belarusi. May 2017 [cited 2022 Jul 16]. (In Rus.). Available from: <https://www.irb.basnet.by/ru/sinteticheskie-antioksidanty/>.
 16. Passport bezopasnosti RPB № 057426862046989 ot 27 iyunja 2017 g. Agidol-1 kristallicheskiy marka A. Predstavleno AO "Nizhfarm".
 17. Butylated Hydroxytoluene [Internet]. March 2005 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rm/128-37-0>.
 18. Butylhydroxytoluene MSDS, E 321 Millipore Merck Life Science LLC [Internet]. [cited 16.07.2024]. Available from: https://www.merckmillipore.com/RU/ru/product/Butylhydroxytoluene,MDA_CHEM-817074?RefererURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F
 19. Negwer M, Schamow H-G. Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms (An International Survey). 8th edition, WILEY-VCH Verlag GmbH, (Federal Republic of Germany), Berlin, 2001; 2 (5799): 1172.
 20. Metodicheskie ukazaniya MU 1.1.726-98. Gigienicheskoe normirovanie lekarstvennykh sredstv v vozduhe rabochej zony, atmosfernom vozduhe naselennykh mest i vode vodnykh ob#ektov. M.: Federal'nyj centr gossanjepidnadzora Minzdrava Rossii, 1999; 70 p. (in Rus.).
 21. MU № 2163-80. Metodicheskie ukazaniya k postanovke issledovanij dlja obosnovaniya sanitarnykh standartov vrednykh veshhestv v vozduhe rabochej zony. M., Gosstandart SSSR, 1980; 18 p. (in Rus.).
 22. Speranskij SV. Opredelenie summacionno-porogovogo pokazatelja (SPP) pri razlichnykh formah toksikologicheskogo jeksperimenta. Metodicheskie rekomendacii. Novosibirsk, 1975; 6–14 (in Rus.).
 23. MU № 2166-80. Metodicheskie rekomendacii po ispol'zovaniju povedencheskikh reakcij zhivotnykh v toksikologicheskikh issledovanijah. MZ SSSR, Kiev, 1980; 47 p. (in Rus.).
 24. Lim RK, Rink KG, Glass HG, Soaje-Echague E. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute subchronic median effective doses. Arch Intern Pharmac Therapie. 1961; 3 (4): 336.
 25. Sidorov KK. O klassifikacii toksichnosti jadov pri parenteral'nykh sposobah wedenija. Toksikologija novykh promyshlennykh himicheskikh veshhestv. M.: Medicina, 1973; vyp. 8: 47–51 (in Rus.).
 26. Sciencelab.com. Butylated hydroxytoluene MSDS [Internet]. January 2010 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <http://download.ceris.purdue.edu/file/3194>.
 27. Safety Data Sheet SRS Ersolan 680 SRS Schmierstoff Vertrieb GmbH [Internet]. July 2015 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.yumpu.com/de/document/view/48661678/msds-srs-ersolan-680-srs-schmierstoff-vertrieb-gmbh>.
 28. 2,6-Di-tert-butyl-p-cresol (CAS No: 128-37-0). Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands [Internet]. March 2004 [cited 2024 Jul 05]. Available from: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2004/03/30/2-6-di-tert-butyl-p-cresol>.
 29. Acute Toxicologic Evaluation of Butylated hydroxytoluene 1976 (skin, eye); 1978 (oral). Department of Toxicology, BAYER AG, D-42096 Wuppertal, Germany. J Am Coll Toxicol. 1996; 15: Suppl. 1. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/10915818960150S144>.
 30. Valeev TK. Gigienicheskaja ocenka vlijaniya proizvodstva alkilfenol'nykh antioksidantov na sostojanie atmosfernogo vozduha naselennykh mest [dissertacija]. M., 2011; 179 p. (in Rus.).
 31. Specification for Butylated Hydroxytoluene, Granular, NF (B1196). Spectrum Chemical Mfg Corp Safety Data Sheet [Интернет]. Август 2021 г. [дата обращения 05.07.2024]. Available from: https://www.spectrumchemical.com/media/sd/B1196_SD.pdf.
 32. Sanitarnye pravila i normy SanPin 1.2.3685-21 "Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniju bezopasnosti i/ili bezvrednosti dlja cheloveka faktorov srede obitanija" (in Rus.).