

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА ДЕЙСТВИЯ МОНОГЛИЦЕРИДОВ ДИСТИЛЛИРОВАННЫХ

**Голубева¹М.И., Шеина²Н.И., Бидевкина³М.В., Бобринева¹И.А.,
Федорова¹Э.А.**

¹АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных
веществ» (АО «ВНЦ БАВ»), Старая Купавна Московской обл.;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава России (РНИМУ
им. Н.И. Пирогова):

³Институт дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора;
Москва, Российская Федерация

Изучены токсичность и опасность моноглицеридов дистиллированных двух марок: Димодан HP-1 и Палсгаард DMG 0093. Установлено, что они являются малоопасными веществами при поступлении в организм различными путями. DL_{50} при введении в желудок мышам и крысам более 5000 мг/кг. Не обладают раздражающим действием на слизистые оболочки глаз и кожу, не оказывают кожно-резорбтивного действия. При однократном ингаляционном воздействии в максимально достижимой концентрации ($21,7 \pm 5,4$ мг/м³) не оказывают какого-либо влияния на функциональное состояние дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой систем, функцию печени и почек, состав периферической крови. Рекомендован ОБУВ аэрозоля моноглицеридов дистиллированных в воздухе рабочей зоны 10 мг/м³.

Ключевые слова: моноглицериды дистиллированные; токсичность; опасность; лабораторные животные; гигиенический норматив.

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CHARACTER OF THE ACTION OF DISTILLED MONOGLYCERIDES

Golubeva¹ M.I., Sheina² N.I., Bidevkina³ M.V., Bobrineva¹ I.A., Fedorova E.A.

¹Joint-Stock Company «All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically
Active Compounds», (JSC «VNC BAV»), Staraya Kupavna;

²Pirogov Russian National Research Medical University (PRNRMU),

³Federal budgetary institution of a science Scientific Research Disinfectology
Institute (FBIS SRDI), 117246,
Moscow, Russian Federation

The toxicity and danger of distilled monoglycerides of two brands: Dimodan HP-1 and Palsgaard DMG 0093 have been studied. It has been established that

they are low-risk substances when ingested in various ways. DL50 when injected into the stomach of mice and rats is more than 5000 mg / kg. They do not have an irritating effect on the mucous membranes of the eyes and skin, do not have a skin-resorptive effect. With a single inhalation exposure in the maximum achievable concentration ($21.7 \pm 5.4 \text{ mg/m}^3$), they do not have any effect on the functional state of the respiratory, nervous, and cardiovascular systems, liver and kidney function, and peripheral blood composition. It is recommended to use an aerosol of monoglycerides distilled in the air of the working area of 10 mg/m^3 .

Key words: *distilled monoglycerides; toxicity; danger; laboratory animals; hygienic standard.*

Моноглицериды дистиллированные входят в большую группу веществ, называемых глицеридами, которые представляют собой сложные моно-, ди- и триэфиры алифатических (жирных) кислот и глицерина, их получают из природных растительных масел: пальмового (преимущественно), подсолнечного, рапсового, соевого [1]. Они широко используются в качестве эмульгаторов-стабилизаторов, применяются в различных отраслях промышленности в составе пищевой добавки Е 471 (ГОСТ 32770–2014). Безопасность для здоровья, широкие технологические возможности сделали добавку Е 471 одной из самых популярных в пищевой, а также в косметической, химической и фармацевтической промышленности.

Моноглицериды дистиллированные не являются токсичными при пероральном, кожном и ингаляционном введении, не раздражают кожу и глаза, – не обладают сенсibiliзирующим и кумулятивным действием. Все доступные исследования генетической токсичности *in vitro* и *in vivo* отрицательны в отношении индукции глицеридами мутаций генов в бактериях и клетках млекопитающих, а также хромосомных aberrаций или микроядер в клетках млекопитающих. В доступных исследованиях нет указаний на канцерогенное действие глицеридов. В краткосрочных и долгосрочных исследованиях токсичности при пероральном приеме не наблюдалось влияния на репродуктивную функцию [1]. Показательно, что пищевая добавка Е 471 имеет международный статус GRAS, дающий разрешение на применение без каких-либо ограничений и разрешена во всех странах, предельно допустимая норма не установлена. По данным [2] моноглицериды дистиллированные (пищевая добавка) не классифицируются как опасный продукт в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008.

Моноглицериды дистиллированные Димодан НР-1 и Палсгаард DMG 0093 используются при производстве мягких лекарственных форм (суппозитории ректальные, кремы и мази для наружного применения), но не изучены в токсиколого-гигиеническом плане.

Цель работы – изучение характера биологического действия моноглицеридов дистиллированных Димодан НР-1 и Палсгаард DMG 0093 в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Изучены образцы моноглицеридов дистиллированных – гранулы Димодана НР-1 (далее Димодан) и Палсгаарда DMG 0093 (далее Палсгаард). Димодан представляет собой моноэфиры глицерина и высших жирных кислот, которые производятся на основе пищевого полностью гидрогенизированного пальмового масла. Палсгаард представляет собой моноэфиры глицерина с высшей жирной насыщенной стеариновой кислотой с числом углеродных атомов C18 [3]. Физико-химические свойства изученных моноглицеридов дистиллированных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Физико-химические свойства моноглицеридов дистиллированных

Показатели	Димодан	Палсгаард
МНН	нет	Глицериды, C16-18 моно-
CAS	нет	91052-47-0
Агрегатное состояние	гранулы или порошок от белого до светло-коричневого цвета со слабым специфическим запахом	
Дисперсность	частицы правильной округлой формы: 50-300 мкм, 10-50 мкм и <10 мкм в соотношении 80:19:1	гранулы размером 5-6 мм
Растворимость	не растворяются в воде, хорошо растворимы в спиртах, хлороформе, бензоле	
Температура плавления	не более 71 °С	не более 68 °С
Массовая доля моноглицеридов	не менее 90%	не менее 90%

Средние смертельные дозы (DL₅₀) определяли при однократных введениях гранул моноглицеридов дистиллированных Димодан и Палсгаард в измельченном виде в крахмальном геле в желудок мышам обоего пола и крысам самцам. Гранулы Димодана вводили внутрибрюшинно мышам самцам. На примере Димодана изучали раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и кожу, кожно-резорбтивное и острое ингаляционное действие. Ингаляционную опасность возможных паров веществ Димодан и Палсгаард оценивали в условиях насыщающей концентрации в статических условиях.

Ингаляционные затравки крыс динамическим способом проводили в затравочных камерах объемом 200 литров. Продолжительность однократной

ингаляционной затравки составляла 4 часа. Для изучения функции нервной системы использовали регистрацию суммационно-порогового показателя (СПП) по методу С.В. Сперанского и методы оценки поведенческих реакций – тесты «открытое поле» и «ТКСО». Проводили измерение частоты дыхания, ректальной температуры тела крыс, частоты сердечных сокращений и величины артериального давления, изучали состав периферической крови. Для оценки функционального состояния печени в сыворотке крови подопытных животных измеряли активность ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, а также проводили определение содержания глюкозы, общего белка, альбуминов, холестерина и триглицеридов. Для оценки функционального состояния почек исследовали величину диуреза за 17 часов, рН мочи, содержание белка и хлоридов в моче, мочевины, креатинина и электролитов (натрия, калия и кальция) в сыворотке крови и в моче; рассчитывали клиренс мочевины и креатинина.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с действующими нормативными документами и методическими указаниями [4-6]. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия t Стьюдента, руководствуясь 95% ($p > 0,05$) уровнем доверительной вероятности.

Результаты исследования. Гранулы Димодана и Палсгаарда при введении в желудок в измельченном виде относятся к малоопасным веществам (4 класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007), DL_{50} для мышей обоего пола и крыс самцов более 5000 мг/кг по ГОСТ 32419-2022 к 5 классу опасности. По величине DL_{50} при внутрибрюшинном введении (мыши, >2000 мг/кг) вещество моноглицериды дистиллированные Димодан относится к –относительно безвредным веществам (6 класс токсичности по классификации OECD).

Вещество Димодан не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку глаз и кожу кроликов при повторном нанесении, не обладает кожно-резорбтивным действием. Возможные летучие компоненты (пары) веществ моноглицеридов дистиллированных (Димодан и Палсгаард) в концентрациях, близких к насыщающим, не оказывают общетоксического и раздражающего действия в опытах на мышах.

Для установления Lim_{ac} были испытаны 2 концентрации Димодана: $5,3 \pm 1,4$ мг/м³ и максимально достижимая – $21,7 \pm 5,4$ мг/м³. В ходе эксперимента гибели подопытных животных не наблюдали. Внешний вид и общее состояние подопытных и контрольных крыс не различались. Каких-либо изменений регистрируемых показателей интоксикации не выявлено. Отдельные показатели приведены в таблице 2.

Таблица 2. Физиолого-биохимические показатели крыс самцов после однократного ингаляционного воздействия аэрозоля Димодана в различных концентрациях ($M \pm m$; $n=8$)

Показатели	Контроль	Концентрация, мг/м^3	
		5,3 $\pm$ 1,4	21,7 $\pm$ 5,4
Частота дыхания, в мин	124,7 $\pm$ 5,5	112,2 $\pm$ 7,6	117,8 $\pm$ 6,3
Ректальная температура, $^{\circ}\text{C}$	38,4 $\pm$ 0,1	37,8 $\pm$ 0,1	38,2 $\pm$ 0,1
СПП, усл. ед.	6,6 $\pm$ 0,3	7,4 $\pm$ 0,4	5,8 $\pm$ 0,3
АЛТ, ммоль/ч·л	1,63 $\pm$ 0,07	1,66 $\pm$ 0,08	1,60 $\pm$ 0,09
АСТ, ммоль/ч·л	3,44 $\pm$ 0,09	3,41 $\pm$ 0,07	3,47 $\pm$ 0,11
ЩФ, ммоль/ч·л	6,51 $\pm$ 0,12	6,44 $\pm$ 0,11	6,65 $\pm$ 0,14
Холестерин, ммоль/л	2,23 $\pm$ 0,07	2,29 $\pm$ 0,08	2,36 $\pm$ 0,09
Триглицериды, ммоль/л	0,92 $\pm$ 0,09	1,03 $\pm$ 0,11	1,14 $\pm$ 0,12
Мочевина в крови, ммоль/л	5,87 $\pm$ 0,25	5,83 $\pm$ 0,31	5,47 $\pm$ 0,29
Клиренс мочевины, мл/мин	0,67 $\pm$ 0,06	0,64 $\pm$ 0,05	0,30 $\pm$ 0,07

Заключение. Моноглицериды дистиллированные представляют собой гранулы или порошки, характеризуются низкой абсорбцией из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь, имеют низкий потенциал абсорбции через кожу, обладают очень низкой летучестью. Для порошков средний размер частиц составляет >150 мкм, при этом доля вдыхаемой пыли (частицы <10 мкм) составляет 0-1 %.

Наши исследования показали, что моноглицериды дистиллированные не токсичны и не опасны, острое ингаляционное воздействие аэрозоля Димодана в концентрациях 5,3 и 21,7 мг/м^3 не оказывало влияния на показатели функционального состояния нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, состав периферической крови, функциональную активность печени и почек, т.е. было безопасным.

В ряде стран для моноглицеридов дистиллированных рекомендован контроль загрязнения воздуха рабочей зоны на уровне 5 мг/м^3 и 10 мг/м^3 как для пыли органического происхождения (TWA в Эстонии, IPRV в Литве, LLV в Швеции). Это вполне разумно, т.к. моноглицериды дистиллированные являются природными веществами, по химической структуре и свойствам близки к природным жирам, аналогично им подвергаются метаболизму в организме, входят в состав широко применяемой безопасной для здоровья пищевой добавки Е 471.

Практическим аспектом исследования явилась разработка группового ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) для аэрозолей веществ «Моноглицериды дистиллированные» в воздухе рабочей зоны на уровне 10 мг/м^3 . Разработана Методика измерений массовой концентрации моноглицеридов дистиллированных (на примере Димодана НР-1) в воздухе

рабочей зоны методом спектрофотометрии. Диапазон измеряемых концентраций 5 - 25 мг/м³.

Список литературы

1. Biocidinių produktų reglamento (ES) Nr. 528/2012 (BPR) atitinkamų cheminių medžiagų ir tiekėjų sąrašas. Pagal BPR 95 straipsnio 1 ir 7 dalis ECHA (Глицериды, С 16-18 моно-) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14699/7/6/4>. – Дата обращения 14.12.2022.
2. Стабилизаторы, эмульгаторы (Е-400 — Е-599) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vkusologia.ru/dobavki/stabilizatory-emulgatory/e471.html>. – Дата обращения 26.10.2022.
3. Улицерилмоностеарат; UNII-230OU9XHE4; Глицериды, С16-18 моно-; 230OU9XHE4 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/91052-47-0>. – Дата обращения 29.10.2022.
4. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны (МУ № 2163-80)/ – М., Госстандарт СССР. – 1980. – 18 с.
5. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. (МУ № 4000-85). – М., МЗ СССР. – 1985. – 35 с.
6. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях (МУ №2166-80). – Киев, МЗ СССР. – 1980. – 47 с.