

МАТЕРИАЛЫ К ГИГИЕНИЧЕСКОМУ НОРМИРОВАНИЮ ГИДРАЗИН-ГИДРАТА И ФЕНИЛГИДРАЗИНА В ВОДЕ ВОДОЕМОВ

Б. Я. Экштат

Кафедра коммунальной гигиены I Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова

В нашей стране и за рубежом гидразин и его производные используют для приготовления синтетических волокон, пленок и пластмасс, в качестве смягчителей и пластификаторов в производстве резины, ингибиторов роста растений, моющих и смягчающих средств в текстильной промышленности, а также как бактерицидные соединения. Широкое распространение получили гидразин и его производные, в частности фенилгидразин, в синтезе противотуберкулезных препаратов, антибиотиков и анальгетиков. Важное значение придают гидразину и как средству, связывающему кислород воды на тепловых электростанциях.

Поступление гидразин-гидрата и фенилгидразина в сточные воды в процессах их производства и применения, а также использование гидразин-гидрата для химической обработки воды в системе горячего водоснабжения вызвали необходимость гигиенического нормирования содержания этих соединений в водоемах. В связи с этим мы предприняли экспериментальные исследования по общепринятой методической схеме (С. Н. Черкинский).

Гидразин-гидрат ($N_2H_4 \cdot H_2O$) — простой амин, бесцветная жидкость, легко поглощающая из воздуха углекислоту и кислород; водой гидразин-гидрат смешивается во всех отношениях; он является сильным восстановителем и слабым основанием, легко реагирует с кислородом и другими окислителями. Фенилгидразин или гидразиобензол ($C_6H_5NHNH_2$) — производное гидразина, аминсоединение ароматического ряда, бледно-желтая маслянистая жидкость с неприятным запахом; растворимость его в воде 11,6%; сильное основание, дающее с кислотами прочные соли; сильный восстановитель.

Гидразин-гидрат и фенилгидразин весьма стабильны в воде. Стабильность гидразина в воде изучалась добавлением его в водопроводную воду в концентрациях 5 и 10 мг/л. Определяли гидразин по методу, основанному на реакции гидразин-гидрата с п-диметиламинобензальдегидом¹. Чувствительность метода 0,1 мкг в анализируемом объеме раствора. Результаты опытов показали, что гидразин стабилен в воде, в концентрации 5 мг/л полностью исчезает лишь на 15-е сутки, а в концентрации 10 мг/л — на 25-е сутки. Такой же стабильностью в воде обладает и фенилгидразин.

¹ Технические условия на методы определения вредных веществ в воздухе, 1962.

На органолептические свойства воды гидразин-гидрат не оказывает выраженного влияния; при этом порог ощущения по влиянию на запах и привкус воды, по данным большинства испытателей, находится на уровне 125 мг/л, практический порог — на уровне 250 мг/л. Фенилгидразин в очень низких концентрациях придает воде ароматический запах; порог его восприятия, по данным большинства испытателей, находится на уровне 0,01 мг/л; в то же время он придает воде и невыраженный горько-вяжущий привкус; порог ощущения по этому показателю для фенилгидразина находится на уровне 0,005 мг/л, практический порог — на уровне 0,01 мг/л (табл. 1).

Таблица 1

Статистические параметры пороговых концентраций фенилгидразина по влиянию на органолептические свойства воды

Влияние на органолептические свойства воды	Показатель интенсивности (в баллах)	Статистические параметры				
		n	M	$\pm m$	P	$M \pm m$
Влияние на запах	1	73	0,011	0,0004	3,6	0,01
» » привкус	2	83	0,028	0,002	7,0	0,02
» » привкус	2	75	0,01	0	0	0,01

Учитывая быстрый переход от слабого запаха интенсивностью в 1 балл, придаваемого фенилгидразином воде, в неприятный специфический запах, следует ориентироваться не на практический порог, как допускает ГОСТ 2874-54, а на концентрацию, отвечающую порогу восприятия, т. е. 0,01 мг/л.

Таблица 2

Величины LD₅₀ с ее ошибкой для гидразин-гидрата и фенилгидразина при введении per os (в мг/кг)

Вещество	LD ₅₀ ± m			
	белые мыши	белые крысы	морские свинки	кролики
Гидразин-гидрат	83 ± 3,65	129 ± 6,9	40	55
Фенилгидразин	175 ± 7,6	188 ± 10,2	80	80

Примечание. LD₅₀ для морских свинок и кроликов определяли по методу Дейхман и ЛеБланк на 6 животных.

Влияние обоих указанных веществ на процессы самоочищения водоемов от органических загрязнений мы изучали путем наблюдения за динамикой биохимического потребления кислорода (БПК₂₀). Выяснилось, что гидразин-гидрат и фенилгидразин в концентрации 0,1 мг/л не оказывают существенного влияния на интенсивность БПК₂₀; гидразин-гидрат в концентрации 0,5 мг/л повышает уровень БПК₂₀. Однако изучение влияния его на сапрофитную микрофлору показало, что гидразин-гидрат в такой концентрации подавляет рост ее. Это позволяет заключить, что процесс окисления гидразин-гидрата носит химический характер и зависит от его способности связывать растворенный кислород воды.

Изучение влияния гидразин-гидрата и фенилгидразина на организм теплокровных животных началось в остром санитарно-токсикологическом эксперименте. Верхние параметры токсичности обоих веществ определялись при введении их per os в водных растворах белым мышам, белым крысам, морским свинкам и кроликам. Клиническая картина острого отравления у всех лабораторных животных характеризовалась преимущественным влиянием на центральную нервную систему (двигательное возбуждение, судороги тонико-клонического характера).

Полученные данные острого опыта были обработаны статистически с использованием пробит-анализа по методу Литчфилда—Уилкоксона (М. Л. Беленький). Они представлены в табл. 2.

В эксперименте на белых крысах обнаружилось, что гидразин-гидрат обладает выраженными кумулятивными свойствами; большинство животных погибло, не получив абсолютной смертельной дозы. У фенилгидразина менее выраженные кумулятивные свойства.

Ввиду низких пороговых величин фенилгидразина по влиянию на органолептические свойства воды, а также зависимости действия фенилгидразина на организм от наличия в нем гидразиновой группы мы сочли возможным проводить санитарно-токсикологические исследования только с гидразин-гидратом, тем более что в острых опытах он оказался токсичнее, чем фенилгидразин, с более выраженными кумулятивными свойствами.

При выборе тестов в хроническом санитарно-токсикологическом эксперименте мы исходили из литературных данных о токсикодинамике гидразин-гидрата и данных острого опыта, которые характеризовали его как высокотоксичное вещество, преимущественно нарушающее функции печени, поражающее центральную нервную систему и вызывающее изменения крови, носящие характер гемолитической анемии (Н. В. Лазарев; Е. И. Веллинг и А. А. Преображенская).

Хронические опыты были поставлены на 28 морских свинок и 28 белых крысах. В I серии опытов на морских свинок для изучения были приняты дозы гидразин-гидрата 0,5, 0,05 и 0,005 мг/кг.

В течение 7 месяцев наблюдения подопытные животные нормально прибавляли в весе и ничем не отличались по внешнему виду и поведению от контрольных. У морских свинок, получавших гидразин-гидрат в дозе 0,5 мг/кг, отмечалось выраженное снижение содержания гемоглобина крови ($P < 0,01$) со 2-го месяца затравки с последующим снижением его в процессе дальнейшей затравки (рис. 1), повышение количества ретикулоцитов с 3-го месяца ее, увеличение содержания уробилина в моче ($P < 0,01$) с 1-го месяца (рис. 2), снижение содержания SH-групп в цельной крови и сыворотке ($P < 0,01$) с 1-го месяца с последующим их увеличением ($P < 0,01$) к 5-му месяцу, изменение напря-

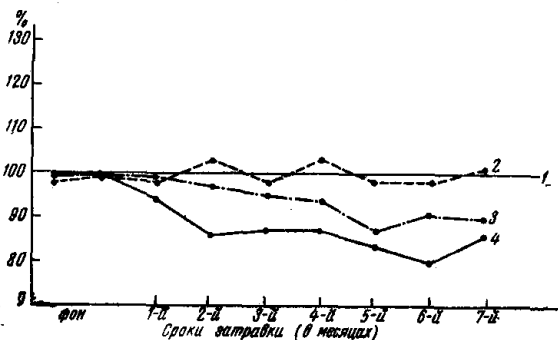


Рис. 1. Содержание гемоглобина в крови экспериментальных животных в ходе хронического опыта (в % к контролю).

1 — контроль; 2 — доза гидразин-гидрата 0,005 мг/кг; 3 — доза гидразин-гидрата 0,05 мг/кг; 4 — доза гидразин-гидрата 0,5 мг/кг.

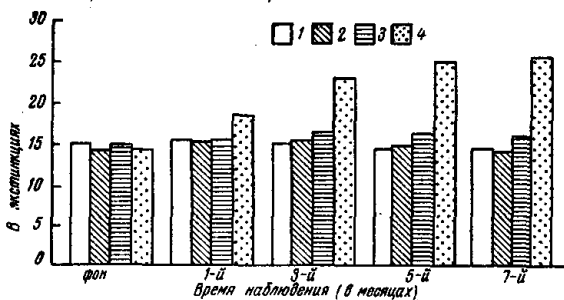


Рис. 2. Влияние гидразин-гидрата на содержание уробилина в моче экспериментальных животных в ходе хронического опыта.

1 — контроль; 2 — доза гидразин-гидрата 0,005 мг/кг; 3 — доза гидразин-гидрата 0,05 мг/кг; 4 — доза гидразин-гидрата 0,5 мг/кг.

жения кислорода в тканях, нарушение функции печени, выявленное с помощью бенгальской розы, меченной J^{131} , нарушение функции щитовидной железы, выявленное с помощью J^{131} , нарушение гликогенической функции печени и снижение содержания SH-групп ($P < 0,05$) в печени забитых животных.

Однако гидразин-гидрат в максимальной испытанной дозе не оказал влияния на осмотическую резистентность эритроцитов, содержание белковых фракций в сыворотке крови, лейкоцитарную формулу, количественное содержание эритроцитов и их распределение по диаметрам. Менее выраженные изменения и в более поздние сроки (с 3-го месяца затравки) наблюдались у морских свинок, получавших гидразин-гидрат в дозе 0,05 мг/кг; они касались в основном морфологического состава красной крови и содержания SH-групп в цельной крови и сыворотке.

Таблица 3

Появление и упрочение дифференцировочной реакции на метроном 16 гц у белых крыс, получавших различные дозы гидразин-гидрата

Дозы гидразин-гидрата (в мг/кг)	Статистические параметры	Появление дифференцировочной реакции		Упрочение дифференцировочной реакции		
		01	002	0003	00003	000003
Контроль	$M \pm m$ $n=6$	2,9 ± 0,48	45,8 ± 3,43	49,1 ± 3,02	53,5 ± 3,38	53,5 ± 3,38
	$M \pm m$ $n=6$	3,5 ± 0,6	39,0 ± 5,71	43 ± 3,23	49,5 ± 3,62	49,5 ± 3,62
0,0005	P	>0,5	>0,3	>0,2	>0,5	>0,5
	$M \pm m$ $n=5$	4,0 ± 0,54	27,8 ± 2,20	53,7 ± 1,64	55,8 ± 4,37	55,8 ± 4,37
0,005	P	>0,2	0,01	>0,3	>0,7	0,7
	$M \pm m$ $n=7$	3,3 ± 0,68	19,8 ± 1,85	53,3 ± 9,64	70,1 ± 4,70	71,6 ± 3,9
0,05	P	>0,6	0,01	>0,7	<0,01	<0,02

¹ Количество сочетаний, при которых впервые появилась дифференцировочная реакция.

² Количество сочетаний, при которых дифференцировочная реакция появилась дважды.

³ Количество сочетаний, при которых появилось упрочение дифференцировочной реакции.

У морских свинок, получавших гидразин-гидрат в дозе 0,005 мг/кг, вовсе не отмечалось изменений со стороны исследованных систем и функций.

Во II серии опытов на белых крысах были использованы дозы гидразин-гидрата 0,05, 0,005 и 0,0005 мг/кг. В течение 7 месяцев наблюдения вес подопытных животных и их поведение были такими же, как и у контрольных животных. У белых крыс, получавших гидразин-гидрат в дозе 0,05 мг/кг, значительно снизилась активность холинэстеразы крови ($P < 0,01$), а также изменилась условнорефлекторная деятельность; они сопровождались замедлением выработки дифференцировочной реакции, вплоть до отсутствия ее у 50% животных (табл. 3).

Опыты показали, что гидразин-гидрат в дозе 0,05 мг/кг резко замедляет угашение положительной условной реакции (рис. 3). Изменения условнорефлекторной деятельности объясняются, по-видимому, нарушением процессов внутреннего торможения, а именно их ослаблением.

По окончании эксперимента у белых крыс были определены весовые коэффициенты внутренних органов, содержание витамина С в печени, селезенке, почках и надпочечниках, содержание SH-групп в гомогенате коры головного мозга, в печени и селезенке, а также скорость включения радиоактивного фосфора (P^{32}) в органы. Выявлено значительное снижение содержания витамина С в надпочечниках ($P < 0,01$), увеличение скорости включения P^{32} в надпочечники у крыс, получавших гидразин-гидрат в дозе 0,05 мг/кг.

У белых крыс, получавших гидразин-гидрат в дозе 0,005 мг/кг, отмечалась лишь незначительная тенденция к изменению условнорефлекторной деятельности и кратковременное снижение активности холинэстеразы крови. Исползованные в хроническом эксперименте тесты не позволили выявить каких-либо изменений со стороны исследованных систем и функций у животных, получавших гидразин-гидрат в дозе 0,0005 мг/кг.

Учитывая возможность метгемоглинообразующего действия гидразин-гидрата как аминсоединения, мы обратили внимание и на эту сторону его токсического влияния. Для этого 5 добровольцам (из числа сотрудников кафедры) было предложено выпить водный раствор гидразин-гидрата, содержащий дозу 0,005 мг/кг, в 10 раз превышающую дозу, не действующую для животных. Количество метгемоглобина определялось перед началом опыта и затем в течение 3 часов с интервалами в 60 мин. За время исследования содержание метгемоглобина в крови не изменилось.

Обобщая данные санитарно-токсикологического эксперимента, можно отметить, что гидразин-гидрат преимущественно влияет на центральную нервную систему, функцию печени и морфологический состав красной крови. Особенно выражено токсическое действие вещества в дозах 0,5 и 0,05 мг/кг. В дозе же 0,005 мг/кг он оказал лишь нерезко выраженное влияние на одну из чувствительнейших функций организма — функцию центральной нервной системы. Дозу гидразин-гидрата 0,0005 мг/кг (примерно 0,01 мг/л) можно рассматривать как недействующую на организм теплокровных животных.

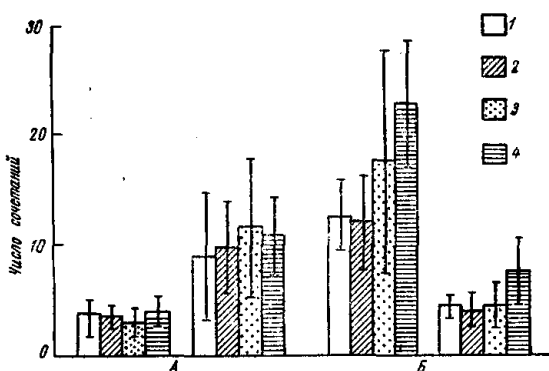


Рис. 3. Влияние гидразин-гидрата на условнорефлекторную деятельность белых крыс в условиях хронического опыта (средние данные с их доверительными границами).

А — появление и упрочение условнорефлекторной реакции; Б — угашение и восстановление положительной условнорефлекторной реакции; 1 — контроль; 2 — доза гидразин-гидрата 0,0005 мг/кг; 3 — доза гидразин-гидрата 0,0005 мг/кг; 4 — доза гидразин-гидрата 0,05 мг/кг.

Выводы

1. Фенилгидразин оказывает выраженное влияние на органолептические свойства воды, особенно на ее запах. Пороговая концентрация вещества по этому показателю находится на уровне 0,01 мг/л. Гидразин-гидрат действует на запах и привкус воды на уровне 250 мг/л.

2. В концентрации 0,1 мг/л гидразин-гидрат и фенилгидразин не оказывают влияния на санитарный режим водоема.

3. Из изученных соединений гидразин-гидрат более токсичен, чем фенилгидразин, и обладает более выраженными кумулятивными свой-

ствами. Максимально недействующая доза гидразин-гидрата на организм определена на уровне 0,0005 мг/кг (0,01 мг/л).

4. На основании сопоставления отмеченных выше показателей можно считать лимитирующим показателем вредности для гидразин-гидрата санитарно-токсикологический и рекомендовать предельно допустимую концентрацию на уровне 0,01 мг/мл. Что касается фенилгидразина, то для него лимитирующим показателем вредности является органолептический и его предельно допустимая концентрация может быть предложена на уровне 0,01 мг/л.

ЛИТЕРАТУРА

Веллинг Е. И., Преображенская А. А. Гигиена труда, 1960, № 8, стр. 27.—Лазарев Н. В. Химически вредные вещества в промышленности. Л., 1963, ч. 1—2.—Черкинский С. Н. Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. М., 1949, в. 1.

Поступила 21/II 1965 г.

HYGIENIC STANDARDIZATION OF HYDRAZINEHYDRATE AND PHENYL-HYDRAZINE IN WATER BASINS

B. Ya. Ekshtat

A complex assessment of investigations aimed at hygienic standardization of hydrazine-hydrate and phenyl-hydrazine in water basins showed the limiting harmful index for the second substance to be organoleptic; its maximum permissible concentration may be recommended at a level of 0.01 mg/l. In view of the high toxicity and pronounced cumulative property the limiting index of hydrazine-hydrate is sanitary-toxicologic; its maximum permissible concentration is suggested to be 0.01 mg/l.