

STANISŁAW HOMROWSKI

BADANIA TOKSYCZNOŚCI SUBSTANCJI POMOCNICZYCH STOSOWANYCH W KRAJOWEJ PRODUKCJI TWORZYW SZTUCZNYCH

CZĘŚĆ II. TOKSYCZNOŚĆ OSTRA I PODOSTRA 4-FENYLO -DIOKSANU-1,3 ORAZ DWUOCTANU -FENYLOPROPANDIOLU-1,3

Z Zakładu Badania Żywności i Przedmiotów Użytku Państwowego Zakładu Higieny
Kierownik: prof. dr M. Nikonorow
oraz z Zakładu Higieny Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii
Kierownik: doc. dr S. Klonowicz

Przedstawiono wyniki oznaczenia LD_{50} , badania właściwości drażniących i uczulających. W badaniu toksyczności podostrej stwierdzono, że dwuocetan fenylpropandiolu, pomimo wyższej wartości LD_{50} niż fenylodioksan, wpływał hamująco na wzrost szczurów.

4-Fenylodioksan-1,3 oraz dwuocetan fenylpropandiolu-1,3 są związkami chemicznymi opatentowanymi w kraju jako nowe zmiękczacze dla celulozoidu [1]. W związku z możliwością ich stosowania jako substancji pomocniczych w produkcji różnych przedmiotów powszechnego użytku, zbadano ich toksyczność oraz właściwości uczulające i drażniące skórę. Badano preparaty techniczne i oczyszczone przez destylację (tab. I) oraz gotowe wyroby w postaci folii celulozoidowej z dodatkiem obu zmiękczaczy.

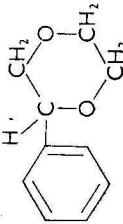

METODY

Toksyczność ostra. Oznaczenie średniej dawki śmiertelnej przeprowadzono na myszach białych szczepu BALB/C o ciężarze ciała 18—20 g oraz szczurach rasy Wistar, ważących 100—120 g, samcach, pochodzących z własnej hodowli instytutu. Badane związki wprowadzano w postaci nie rozcieńczonej *per os* sondą przełykową oraz śródotrzewnowo po okresie głodzenia zwierząt podczas nocy. Okres obserwacji wynosił 14 dni. Wykonano badania makroskopowe narządów zwierząt, które padały podczas doświadczenia oraz tych, które przeżyły, a następnie zostały zabite przez dekapitację. Wartości LD_{50} obliczono metodą Litchfielda i Wilcoxa [2], posługując się wykresami opracowanymi przez *Rotha* [3].

Działania drażniące i uczulające. Działanie drażniące oko i skórę badano metodą Draize'a na królikach białych o ciężarze ciała 2 — 2,5 kg podzielonych na grupy po 5 zwierząt [4].

Działanie uczulające badano metodą Draize'a [4] na świnkach morskich, samcach, o ciężarze ciała 380—400 g, podzielonych na grupy po 3 zwierzęta. Substancje wstrzykiwano śródskórnym w postaci 0,1%-owego roztworu w oleju z oliwek.

Tabela I
Właściwości fizyko-chemiczne badanych preparatów (według oznaczeń wykonanych w ITS)

Oznaczenie	4-fenyllo -dioksan-1,3		dwuocian -fenylopropandiolu-1,3	
	techniczny	destylowany	techniczny	destylowany
Wzór chemiczny	$C_{10}H_{12}O_2$ 		$C_{13}H_{14}O_4$ $CH_3CO-O-CH-CH_2-CH_2-O-OCH_3$ 	
Stan fizyczny	Ciecz o zabarwieniu słomkowym i ostrym zapachu swoistym		Ciecz przezroczysta o ostrym zapachu eterowym	
Współczynnik załamania światła n_D^{20}	1,5094	1,4972	1,5299	1,5302
Gęstość (20°)	1,098	1,099	1,104	1,110
Liczba kwasowa (mg KOH/g)	3,10	0,87	1,85	0,80
Liczba zmydlania (mg KOH/g)	340,5	466,2	—	—
Temperatura wrzenia (°C/mm Hg)	nie destylowany 113—123/0,6		127—135/5—7 70—72/0,4	
Rozpuszczalność	rozpuszczalne w alkoholu, benzenie, chloroformie, praktycznie nierozpuszczalne w wodzie		Ciecz przezroczysta bez zapachu jak alkohol etylowy	

w którym oznaczono: współczynnik refrakcji $\frac{20}{ND}$ 1,4695; kwasowość (wyrażona jako procent kwasu olejowego) — 0,28; LJ — 87,39; L. Lea — 6,72.

Działanie drażniące i uczulające celuloidu z 28%-owym dodatkiem zmiękczaczy badano przez umieszczenie próbek folii na 3 lub 7 dni pod przyklepcem na pozbawionej sierści skórze królików i świnek morskich w grupach po 3 zwierzęta. Po upływie 14 dni zabieg powtórzono w grupie świnek morskich, kontaktując próbki tworzywa ze skórą przez 24 godz.

Toksyczność podostra. Doświadczenie wykonano na 140 szczurach rasy Wistar, pochodzących z własnej hodowli instytutu, obojga płci, o ciężarze ciała 65 — 100 g. Zwierzęta były trzymane w klatkach drucianych po 5 osobników w każdej i otrzymywały standardową dietę hodowlaną w takich ilościach, aby ją całkowicie zjadały. Wodę do picia podawano bez ograniczenia. Temperatura pomieszczeń, w których prowadzono doświadczenia, wynosiła $20 \pm 2^\circ$.

Zwierzęta podzielono na 7 grup po 20 szczurów (10 samców i 10 samic w każdej), z których trzem grupom podawano codziennie sondą przelykową przez 3 miesiące 4-fenylo -dioksan-1,3 w dawkach 0,11; 0,33 i 1,10 g/kg, natomiast trzem innym grupom — dwuocian -fenylopropandiolu-1,3 w dawkach 0,66, 2,10 i 6,60 g/kg. Siódma, kontrolna grupa zwierząt otrzymywała w podobny sposób odpowiednie ilości wody destylowanej. Zwierzęta ważono raz w tygodniu po okresie głodzenia podczas nocy. Badanie morfologiczne krwi wykonano u 5 samców z każdej grupy doświadczalnej. Krew pobierano z żyły ogonowej w godzinach rannych przed karmieniem zwierząt. Hemoglobinę oznaczono hemometrem Sahliego, czerwone i białe krwinki obliczano w komorze Bürkera. Wzór odsetkowy postaci białokrwinkowych obliczono według Schillinga barwiąc Giemzą metodą Pappenheima.

Po zakończeniu okresu obserwacji wszystkie zwierzęta zabijano przez dekapiację, wykonywano sekcję i badania makroskopowe narządów. Badania mikroskopowe wątroby, nerek, śledziony i żołądka wykonano u 15 szczurów (10 samców i 5 samic) z każdej grupy doświadczalnej. Wycinki narządów przeprowadzono przez parafinę, zaś skrawki barwiono hematoksyliną i eozyną. Średnie ciężary narządów wyrażano jako procent ciężaru ciała. Znamienność różnic oceniano statystycznie testem „t” Studenta.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Zarówno po doustnym, jak i śródtrzewnym wprowadzeniu badanych substancji u myszy i szczurów rozwinął się jednostajny obraz zatrucia, ubogi w objawy. Zwierzęta były nieruchome, najczęściej w pozycji skulonej z łukowato zgiętym grzbietem, miały sierść zjezoną i wykazywały przytępienie na bodźce zewnętrzne oraz utrudniony oddech. Dawki 4-fenylo-dioksanu były tolerowane do wysokości 1,5 g/kg (per os) oraz 0,6 g/kg (śródtrzewnowo), zaś dawki dwuocianu fenylopropandiolu do 6 g/kg (per os) i 2 g/kg (śródtrzewnowo). Objawy zmniejszonej aktywności oraz ogólnej depresji, po wprowadzeniu wymienionych dawek, ustępowały mniej więcej po 7 dniach. Przy dawkach wyższych od tolerowanych zwierzęta znacznie traciły na ciężarze i padały już po 24 godz. Najwyższą śmiertelność obserwowano po 72 godz. Obliczone wartości średniej dawki śmiertelnej przedstawiono w tab. II. Makroskopowych uszkodzeń narządów, które można przypisywać wprowadzanym substancjom, nie stwierdzono.

Tabela II
Toksyeczność ostra badanych preparatów

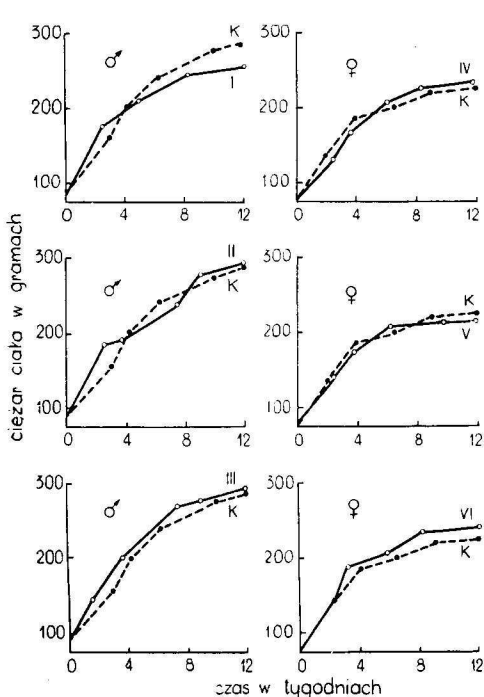
Preparat	Zwierzęta doświadczalne	Droga wprowadzania	LD ₅₀ (g/kg)	
			Preparat techniczny	Preparat destylowany
4-fenylodioksan-1,3	Myszy (♂)	<i>per os</i> śródtrzewnowo	3,42 (2,51—4,64)	3,85 (2,75—5,39)
			1,01 (0,92—1,10)	1,16 (1,06—1,27)
	Szczury (♂)	<i>per os</i> śródtrzewnowo	3,74 (2,41—5,80)	4,29 (3,36—5,49)
			1,21 (1,06—1,40)	1,38 (1,24—1,53)
Dwuocetan fenylpropandiolu-1,3	Myszy (♂)	<i>per os</i> śródtrzewnowo	8,70 (7,84—9,44)	8,80 (6,52—11,88)
			3,25 (2,77—3,80)	3,30 (2,95—3,69)
	Szczury (♂)	<i>per os</i> śródtrzewnowo	10,12 (9,24—11,08)	10,45 (9,33—11,70)
			3,41 (2,79—4,16)	3,52 (2,88—4,29)

Oznaczone wartości LD₅₀ w oparciu o klasyfikację substancji toksycznych [5] mogą wskazywać, że 4-fenylodioksan-1,3 jest związkami o toksyczności niskiej, zaś dwuocetan fenylpropandiolu-1,3 praktycznie nie toksyczny. Nieco niższe wartości LD₅₀, uwidocznione zwłaszcza w przypadku podawania szczurom *per os* technicznego 4-fenylodioksanu w porównaniu z destylowanym, wskazują na konieczność oczyszczania tego preparatu, jeśli byłby on przeznaczony do wyrobów z tworzyw sztucznych kontaktujących się z żywnością.

W badaniach na królikach nie stwierdzono podrażnień skóry, ani uszkodzeń rogówki, tęczówki lub spojówki oka, spowodowanych którymkolwiek z preparatów. Jedynie w przypadku 4-fenylodioksanu technicznego, jak i oczyszczonego przez destylację — u zwierząt, którym nie przepłukiwano oka wodą po wprowadzeniu tych związków, stwierdzono stan zapalny spojówki, objawiający się zaczerwienieniem, przekrwieniem i nieznacznym obrzękiem trwającym przez 4 dni. Śródskórne wstrzykiwanie świnkom morskim roztworu badanych substancji w oliwie oraz oliwy zwierzętom kontrolnym powodowało występowanie przejściowej reakcji skórnej w postaci niewielkiego obrzęku o średnicy 7 mm, który ustępował po 5 godz. W wyniku powtórnego wprowadzenia preparatów, po 14-dniowej przerwie od zakończenia serii wstrzykiwań wstępnych, nie stwierdzono zwiększonej reakcji. Nie zaobserwowano również podrażnień skóry ani uczulenia u królików i świnek morskich po 3- lub 7-dniowym okresie bezpośredniego kontaktu zdepilowanej skóry z próbkami folii celulozowej, zmiękczonej 4-fenylodioksanem względnie dwuocetanem fenylpropandiolu.

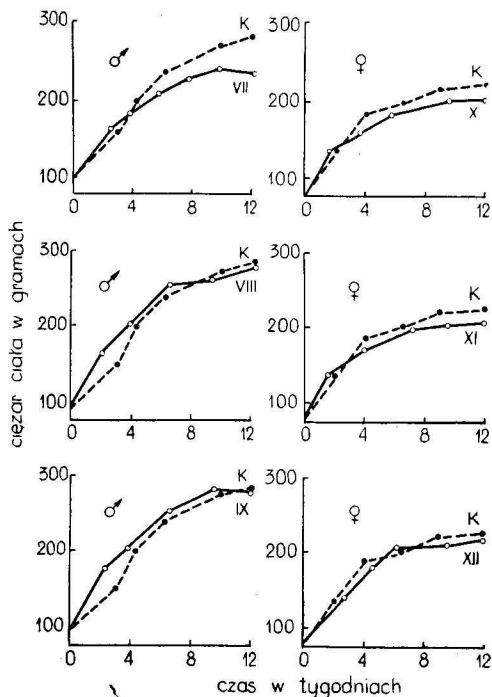
Podczas 3-miesięcznego okresu podawania preparatów szczurom, wszystkie zwierzęta wykazywały normalną żywotność oraz brak jakiegokolwiek zewnętrznych objawów zatrucia. Niezależnie od preparatu i po-

ziomu dawkowania, nie stwierdzono różnic w przyjmowaniu pokarmu przez zwierzęta badane w porównaniu z grupą kontrolną. W 3 miesiącu doświadczenia, w grupie otrzymującej dwuocetan fenylopropandiolu, padły dwa szczury, jeden z objawami zapalenia otrzewnej, drugi — zapalenia płuc. Ryciny 1 i 2 ilustrują wzrost zwierząt w okresie obserwacji. Średnie wartości przyrostu ciężaru ciała dla poszczególnych grup (tab. III) nie różniły się w sposób statystycznie znamiennej, w porównaniu z kontrolą, z wyjątkiem zwierząt otrzymujących dwuocetan fenylopro-



Ryc. 1.

Ryc. 1. Wzrost szczurów podczas 3-miesięcznego podawania 4-fenylodioksanu w dziennych dawkach: 1,10 g/kg (I, IV), 0,33 g/kg (II, V) oraz 0,11 g/kg (III, VI). K — wzrost grupy kontrolnej.



Ryc. 2.

Ryc. 2. Wzrost szczurów podczas 3-miesięcznego podawania dwuocetanu fenylodioksanu w dziennych dawkach: 6,60 g/kg (VII, X), 2,10 g/kg (VIII, XI) oraz 0,66 g/kg (IX, XII). K — wzrost grupy kontrolnej.

pandiolu w dawce dziennej 6,6 g/kg. Obraz morfologiczny krwi zwierząt badanych i kontrolnych nie wykazał odchyżeń od norm fizjologicznych [6, 7]. Podczas sekcji zwierząt nie zaobserwowano żadnych zmian chorobowych widocznych makroskopowo, oprócz nielicznych przypadków przekrwienia naczyń wątroby w grupach otrzymujących wyższe poziomy dawkowania. Jak wynika z oznaczeń wagowych narządów (tab. III), jedynie u samic, którym podawano 4-fenylodioksan w dawce 1,1 g/kg, stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie ciężaru wątroby w porównaniu z kontrolą, co można tłumaczyć zaobserwowanym przekrwieniem naczyń wątrobowych.

Tabela III
Wyniki podawania szczurom 4-fenylo-dioksanu-1,3 oraz dwuoctanu fenylpropandiolu-1,3

P a r a m e t r	Płeć	4-fenylo-dioksan-1,3				Dwuocetan fenylpropandiolu-1,3			
		1,01 g/kg	0,33 g/kg	0,11 g/kg	6,69 g/kg	2,10 g/kg	6,69 g/kg	2,10 g/kg	0,66 g/kg
Początkowy ciężar ciała (g)	♂	92 ± 9,43 ^c	94 ± 2,78 ^c	94 ± 6,81 ^c	93 ± 12,12 ^c	97 ± 7,06 ^c	96 ± 7,62 ^c		
	♀	69 ± 2,78	75 ± 6,95	77 ± 3,40	70 ± 3,40	71 ± 4,81	73 ± 6,78		
Końcowy ciężar ciała (g)	♂	262 ± 22,66	288 ± 13,62	190 ± 19,66	240 ± 12,43	285 ± 18,65	281 ± 16,68		
	♀	229 ± 12,73	223 ± 11,23	238 ± 24,69	205 ± 33,19	207 ± 18,32	220 ± 27,80		
Przyrost ciężaru (g)	♂	170	194	196	147 ^f	188	185		
	♀	160	148	161	135	136	147		
Hemoglobina (g/100/ml)	♂	98,6	96,2	99,0	84,0	94,6	85,8		
	♀								
Krwinki czerwone (10 ⁶ /mm ³)	♂	7,020	7,020	7,020	7,598	8,364	7,474		
	♀	14,68	17,32	14,84	13,84	11,52	13,66		
Krwinki białe (10 ³ /mm ³)	♂								
	♀								
Komórki obojętnochłonne — metamielocyty (%)	♂	—	—	0,2	—	—	—		
	♀								
— palczki (%)	♂	2,6	3,0	2,0	3,2	4,0	2,2		
	♀								
— segmentowane (%)	♂	30,4	19,6	21,2	21,6	27,6	20,8		
	♀								
Komórki kwasochłonne (%)	♂	7,4	5,0	1,6	4,4	8,4	2,4		
	♀								
Limfocyty (%)	♂	52,2	64,4	64,0	61,8	54,4	67,4		
	♀								
Monocyty (%)	♂	7,4	8,0	11,0	9,0	5,6	7,2		
	♀								
Wątroba	♂	3,78	3,77	3,80	3,96	4,01	3,87		
	♀	3,84 ^f	3,72	3,79	3,57	3,66	3,68		
Nerki	♂	0,67	0,68	0,68	0,77	0,67	0,73		
	♀	0,78	0,69	0,65	0,77	0,73	0,70		
Śledziona	♂	0,21	0,19	0,18	0,21	0,21	0,20		
	♀	0,23	0,20	0,21	0,23	0,26	0,21		

a — 10 szczurów w grupie, b — 5 szczurów w grupie, c — przedział ufności średniej arytmetycznej, d — średni ciężar narządów (wyrażony jako % ciężaru ciała) dla grupy 10 szczurów, e — średni ciężar narządów dla grupy 5 szczurów, f — różnica statystycznie znamienne przy P = 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela IV

Zestawienie stwierdzonych mikroskopowo zmian w narządach szczurów po 3-miesięcznym wprowadzaniu per os 4-fenyloiodioksanu i dwuocianu fenylopropandiolu.

Narząd	Stwierdzone zmiany	Grupa kontrolna	4-fenyloiodioksan-1,3 (g/kg)										Dwuocian fenylopropandiolu-1,3 (g/kg)									
			1,10		0,33		0,11		6,60		2,10		0,66									
			10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀								
			10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀	10 ♂	5 ♀								
Wątroba	Drobnokropelkowe stłuszczenie komórek	4	1	5	4	4	3	—	—	1	4	2	—	—	3	3	2					
	Drobnodziarnisty rozpad cytoplazmy	3	1	5	5	5	3	4	—	—	2	—	—	—	—	—	3					
	Śródmiażdżowe zapalenie wątroby	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	3	1	—	—	—					
	Zwiększona ilość komórek Browicz-Kupfera	—	—	—	4	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—					
Nerki	Drobnodziarnisty rozpad cytoplazmy	4	1	6	5	5	—	—	5	—	4	1	3	2	4	2	2					
	Drobnokropelkowe podjadrowe stłuszczenie komórek nabłonkowych cewek	4	—	5	—	5	2	5	—	—	2	4	—	—	—	4	—					
	Waleczki szkliste w świetle cewek	3	1	5	4	6	4	3	4	2	2	—	2	4	1	—	—					
Śledziona	Rozrost komórek siateczki	1	—	5	4	1	3	1	—	—	2	3	2	2	1	2	2					
	Komórki olbrzymie wielojądrowe	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					
Zółtańce	Przekrwienie śluzówki	—	—	9	5	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					
	Dużo śluzu na powierzchni	—	—	1	3	—	—	—	—	2	1	—	—	—	—	—	—					

Zmiany stwierdzone podczas mikroskopowego badania narządów były w zasadzie podobne we wszystkich grupach (tab. IV). Przekrwienia, drobnoziarnisty rozpad cytoplazmy, wałeczki szkliste w świetle cewek (wyraz wzmożonej sekrecji nerek), ogniskowe lub rozlane drobnokropelkowe stłuszczenia komórek wątrobowych i nabłonkowych cewek nerkowych występowały zarówno u zwierząt badanych, jak i kontrolnych, i dlatego nie mogą być przypisywane działaniu wprowadzonych preparatów. W nielicznych przypadkach stwierdzono śródmiąższowe zapalenie wątroby, pobudzenie obronnego układu siateczkowo-śródbłonkowego (zwiększona ilość komórek Browicz-Kupffera w wątrobie i rozrost komórek siateczki śledziony) oraz przekrwienie śluzówki żołądka i obecność dużej ilości śluzu na jej powierzchni (wyraz podrażnienia i czynności obronnej). Są to zmiany typu łagodnego, odwracalnego, które nie świadczą o wysokiej toksyczności badanych preparatów.

WNIOSKI

1. LD₅₀ wskazuje, że 4-fenylo -dioksan-1,3 jest związkiem bardziej toksycznym niż dwuocetan fenylopropandiolu-1,3.

2. Oba związki nie wykazują działania drażniącego skórę królików, ani nie wywołują reakcji uczuleniowej u świnek morskich. 4-fenylo-dioksan-1,3 jest czynnikiem nieznacznie drażniącym spojówkę oka królików.

3. 3-miesięczne podawanie szczurom *per os* 4-fenylo-dioksanu w dawkach dziennych 0,11; 0,33 i 1,10 g/kg oraz dwuocetan fenylopropandiolu w dawkach 0,66 i 2,10 g/kg nie wywołało objawów świadczących o wysokiej toksyczności preparatów dla tych zwierząt. Dwuocetan fenylopropandiolu wprowadzany w dawce 6,6 g/kg wykazał wpływ depresyjny na wzrost szczurów.

Badania histopatologiczne wykonane zostały pod kierunkiem doc. dr *E. Madyka* w Zakładzie Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie, za co autor serdecznie dziękuje. Autor składa również podziękowanie mgr inż. *K. Płochockiej* z Zakładu Polimeryzacji Instytutu Tworzyw Sztucznych w Warszawie za dostarczenie próbek do mniejszych badań.

С. Хомровски

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЛАСТМАССАХ МЕСТНОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть II. Острая и подострая токсичность 4-фенил-1,3 диоксана и 1—3 фенилпропандиона диацетата

Содержание

Определены ценности LD₅₀ после введения *per os* 4-фенил-1,3 диоксана и фенилпропандиона диацетата; показали они поочередно: для мышей 3,85 и 8,80 г/к, для крыс — 4,29 и 10,45 г/к.

Ценности LD₅₀ при введении междубрюшинно этих препаратов показали, для мышей — 1,16 и 3,30 г/к, для крыс — 1,35 и 3,52 г/к.

При введении неразбавленных препаратов в глаз кролика не заметили раздражений ни повреждений, за исключением незначительного раздражения конъюнктивы при введении 4-фенилдиоксана.

Не замечено раздражительного действия кожи кроликов ни чувствительности реакции у морских свинок, которым вводили межкожно в продолжении 10 дней дозы увеличивающие чувствительность а после 2 недель дозу вызывающую чувствительность.

S. Homrowski

TOXICITY STUDIES ON ADDITIVES APPLIED IN THE HOME PRODUCTION OF PLASTICS

Part. II. Acute and subacute toxicity of 4-phenyldioxane-1,3 and phenylpropanediol-1,3 diacetate

Summary

The acute oral LD₅₀'s of 4-phenyldioxane-1,3 and phenylpropanediol-1,3 diacetate were the following: for mice — 3.85 and 8.80 g/kg, for rats — 4.29 and 10.45 g/kg, respectively. The acute intraperitoneal LD₅₀'s were: for mice 1.16 and 3.30 g/kg, for rats 1.38 and 3.52 g/kg, respectively.

Undiluted compounds both failed to induce irritation or damage of the rabbits' eyes. A mild irritating effect of 4-phenyldioxane on conjunctivae was observed.

Neither irritant effects in rabbit skin nor allergy reactions were observed in guinea pigs which received for ten consecutive days intracutaneous prechallenge injections followed by a challenge injection two weeks later.

In rats, longterm oral administration of phenylpropanediol diacetate in daily doses of 6.6 g/kg produced a significant growth depression in these animals. Post-mortem examination both macroscopic and microscopic revealed no evidence of any serious damage of organs.

PIŚMIENICTWO

1. PUP, Zgłoszenie patentowe Nr P-108422. Sposób wytwarzania celuloиду. —
2. Litchfield J. T. Jr., Wilcoxon F.: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1949, 96, 90 — 113. —
3. Roth Z.: Ceskoslovenská Fysiologie, 1961, 10, 408 — 422. —
4. Draize J. H.: Food Drug Cosmetic Law J., 1955, 10, 722 — 732, cyt. wg Eichholtz F.: Die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet der menschlichen Ernährung, Springer Verlag, 1956, 61 — 69. —
5. Hodge H. C., Sterner J. H.: Am. Ind. Hyg. Assoc. Quart., 1943, 10, 93, cyt. wg Spector W. S.: Handbook of Toxicology. Acute Toxicities. Philadelphia and London 1956. —
6. Barański S., Czernski P., Krzemińska-Lawkowicz I., Krzymowski T., Ławkowicz W.: Układ krwiotwórczy zwierząt laboratoryjnych. PWN, Warszawa 1962, 83 — 95. —
7. Jung S.: Zucht und Haltung der wichtigsten Laboratoriumsversuchstiere. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1958, 234.

Dnia 15.III. 1967 r.

Warszawa, ul. Kozielska 4.