

УДК 614.71 : 615.917

# МАТЕРИАЛЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ТОКСИЧНОСТИ И ОБОСНОВАНИЮ ПДК ФЕНОЗАНА-23 В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

*Т.К. Валеев, Р.А. Сулейманов,  
И.М. Нигматуллин, А.А. Гайсин,  
Н.Р. Рахматуллин*

Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора), 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

**И**зучены токсикологические свойства и основные механизмы биологического действия нового химического соединения класса алкилфенолов на лабораторных животных. По результатам экспериментальных исследований установлены токсикометрические параметры, обоснованы уровни предельно-допустимых концентраций в атмосферном воздухе. Объектами исследований являлись: лабораторные животные – кролики, морские свинки, белые крысы, белые мыши; химическое соединение – Фенозан-23.

**Ключевые слова:** токсичность, экспериментальные исследования, лабораторные животные, Ф-23.

**Введение.** Учитывая возрастающую актуальность применения алкилфенольных антиоксидантов в различных отраслях промышленности, в последние годы значительно увеличились объемы их производства. Однако для некоторых новых алкилфенольных соединений не установлены гигиенические нормативы (ПДК) в объектах окружающей среды, не в полной мере изучены их токсикологические свойства и степень влияния на организм человека.

В связи с этим нами были проведены экспериментальные исследования по изучению токсикологических свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций в атмосферном воздухе населенных мест представителя производных класса алкилфенолов – Фенозана-23 (Ф-23), широко применяемого в качестве стабилизатора при производстве полиэтилена, полипропилена, полистирола, химических во-

локон, каучука, поливинилхлорида, алкидных смол и др.

Ранее нами были выполнены экспериментальные токсикологические исследования схожей группы алкилфенольных соединений (2,6-ди-трет-бутилфенол, 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенол, 2,4-ди-трет-бутилфенол, 2,2-метилен-бис(6-ди(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол, 4,4-2,2-метилен-бис(2,6-ди(1,1-диметилэтил)фенол, 1-трет-бутил-4-гексилфенол), в результате которых определены особенности механизмов их биологического действия, установлены токсикометрические параметры, обоснованы и утверждены гигиенические нормативы (ПДК и ОБУВ) в атмосфере населенных мест. В ходе исследований установлено, что изученные алкилфенольные соединения по степени опасности и токсичности для человека относятся к веществам 3-4 классов. Обладают малой летучестью и, как

**Валеев Тимур Камилевич (Valeev Timur Kamilevich)**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела медицинской экологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан, valeevtk2011@mail.ru  
**Сулейманов Рафаил Анварович (Sulejmanov Rafail Anvarovich)**, д.м.н., заведующий отделом медицинской экологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан, rafs52@mail.ru  
**Нигматуллин Ирек Минуллович (Nigmatullin Irek Minullovič)**, к.м.н., врач отделения функциональной диагностики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан  
**Гайсин Альфат Ахатович (Gaysin Alfat Ahatovich)**, к.м.н., врач отделения функциональной диагностики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан  
**Рахматуллин Наиль Равилович (Rahmatullin Nail Ravilovich)**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела медицинской экологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа, Республика Башкортостан

следствие – малой вероятностью острых ингаляционных отравлений. Некоторые представители алкилфенольных соединений (2,4-ди-трет-бутилфенол и 1-трет-бутил-4-гексилфенол) оказывают раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз. Все изученные соединения, в большей или меньшей степени влияют на окислительно-восстановительные процессы, ферментативную и кроветворную системы организма. Основными поражаемыми органами и системами являются центральная нервная система, слизистые оболочки глаз, паренхиматозные органы (печень, почки). Сенсибилизирующих свойств и выраженных кумулятивных эффектов не отмечено. Гонадотоксическое, мутагенное, канцерогенное действия алкилфенольных соединений не установлены [1-4].

*Целью настоящей работы* явилось гигиеническое обоснование среднесуточной и максимальной разовой предельно допустимых концентраций Ф-23 в атмосферном воздухе.

**Материалы и методы исследований.** Ф-23 представляет собой мелкий порошок от белого до светло-желтого цвета, не имеет запаха, не растворяется в воде, растворяется в этаноле, ацетоне, толуоле, бензоле, хлороформе, мало растворим в спиртах. Химическое название (по IUPAC) – пентаэритритовый эфир 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилпропионовой кислоты (синонимы: Фенозан-23, Агидол-110). Эмпирическая формула:  $C_{73}H_{108}O_{12}$ . ПДК в атмосферном воздухе для данного соединения до проведения исследований отсутствовала. Имеется только ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест на уровне – 0,10 мг/м<sup>3</sup> (ГН 2.1.6.2309-07) и ПДК в воздухе рабочей зоны – на уровне 10 мг/м<sup>3</sup> (ГН 2.2.5.1313-03).

Токсикологические исследования проведены на базе отдела токсикологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора на нелинейных крысах и мышах обоего пола, морских свинок и кроликах. Эксперименты проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей.

Экспериментальные исследования по изучению ольфакторного и резорбтивного действия Ф-23 и обоснованию предельно-допустимых концентраций в атмосферном воздухе проведены в соответствии с действующими методическими документами [5-8].

Для определения вещества в воздухе использовали утвержденный химический метод, основанный на улавливании взвешенных частиц Ф-23 фильтром из ткани с последующим опре-

делением на жидкостном хроматографе с ультрафиолетовым детектором [9].

Ингаляционное воздействие Ф-23 на животных осуществлялось в 200-литровых камерах с нижним диффузором, через который проводился отсос воздуха. Воздух подавался в камеру через силикогельный поглотитель. Для отбора проб в камере был вмонтирован штуцер на уровне зоны дыхания животных. Камера для контрольных животных находилась в отдельной комнате.

Исследование хронического действия вещества проведено на белых нелинейных крысах-самцах массой тела 200-210 г. Длительность непрерывной ингаляционной экспозиции составила 3 месяца с последующим периодом наблюдения в течение месяца. При оценке функционального состояния целостного организма были использованы следующие показатели: общее состояние, масса тела, спонтанная двигательная активность, суммационно-пороговый показатель (СПП), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), сульфгидрильная (SH) группа, холестерин, общий белок, количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина, масса внутренних органов.

**Результаты и обсуждение.** При изучении рефлекторного действия вещества пороговая и подпороговая концентрации не установлены, так как при предъявлении волонтерам исследуемого вещества в больших концентрациях (до 300 мг/м<sup>3</sup>), на протяжении всего периода эксперимента, в 90 % случаев не обнаруживалось присутствие посторонних запахов (из 20 волонтеров, 18 не находили различия по запаху между чистым воздухом и испытуемым продуктом). На основании этого можно сделать выводы, что вещество Ф-23 не обладает осязательным запахом, и при нормальных условиях среды не представляет опасности с позиции рефлекторного действия.

Результаты исследований острой токсичности при пероральном введении лабораторным животным позволили отнести Ф-23 к 4 классу опасности – малоопасные вещества (среднесмертельная доза составила 8400 мг/кг (6285,7÷10340,0) (по ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности»). Клиническая картина острой интоксикации развивалась в течение 1-2 часов после введения больших доз продукта. У животных отмечалась адинамия, затрудненное дыхание. Внешний вид животных становился неопрятным. Животные сбивались в угол клетки, у них наблюдался мелкий тремор передних конечностей. В дальнейшем

они принимали лежачее положение. Гибель животных происходила в течение первых суток эксперимента.

Необходимо отметить, что экспериментальные исследования не выявили существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к изучаемому веществу (величина  $DL_{50}$  Ф-23 для крыс составила 9000 мг/кг, для мышей 8000 мг/кг).

При остром ингаляционном воздействии Ф-23 на лабораторных животных определить среднесмертельную концентрацию ( $CL_{50}$ ) изучаемых соединений не удалось, так как при механическом создании ингаляционных камер максимально достижимых концентраций (на уровне 3900-5500 мг/м<sup>3</sup>) и 4-х часовом ингаляционном воздействии на белых крыс, гибель животных не отмечалась в течение всего (14 дневного) периода наблюдения. Порог острого действия ( $Lim_{ac}$ ) Ф-23 определен на уровне 2977,8 мг/м<sup>3</sup> (по изменениям показателей функционального состояния центральной нервной системы животных).

При исследованиях местного раздражающего действия и кожно-резорбтивных свойств установлено, что продукт не обладает выраженным раздражающим действием и способностью проникать через неповрежденную кожу. Кумулятивные свойства продукта определены как слабовыраженные ( $K_{кум.} = 9,6$ ). При изучении аллергенных свойств установлено, что изучаемое вещество не способствует аллергизации организма.

В ходе проведения хронического 3-месячного эксперимента изучено 3 концентрации Ф-23, фактические уровни которых составили: 10,1; 20,5 и 50,7 мг/м<sup>3</sup>. При ингаляционном воздействии на крыс максимальной концентрации – 50,7 мг/м<sup>3</sup> были отмечены изменения функционального состояния животных. Так, через 1,5 месяца после начала эксперимента СПП и показатели поведенческих реакций статистически достоверно изменяются и не приходят в норму до конца эксперимента. Количество лейкоцитов у животных опытной группы к концу эксперимента уменьшилось, а затем восстановилось. Количество эритроцитов достоверно снижается к концу эксперимента, однако эта величина находится в пределах физиологических колебаний. Исследование активности ферментов выявило стойкое возрастание активности АЛТ, ЩФ, SH-групп. Можно полагать, что в данном случае повышение активности ферментов в сыворотке крови является следствием повреждения клеточных мембран, которое сопровождается выходом в кровь цитоплазматических ферментов. При опре-

делении массы органов достоверных изменений не выявлено.

При экспозиции животных изучаемым веществом в концентрации 20,5 мг/м<sup>3</sup> проявления интоксикации были такие же, как и при действии Ф-23 в концентрации 50,7 мг/м<sup>3</sup>, но менее выраженного характера: происходили статистически достоверные изменения двигательной активности, «норкового» рефлекса, СПП. Гематологические изменения характеризовались увеличением количества гемоглобина, биохимические – сдвигами в показателях функционального состояния печени. Следует отметить, что все изменения изучаемых показателей при воздействии продукта в концентрации 20,5 мг/м<sup>3</sup> на организм животных носили обратимый характер.

При ингаляционном воздействии вещества в концентрации 10,1 мг/м<sup>3</sup> проявлений интоксикации и изменений функционального состояния организма у подопытных животных не отмечено. Это дает основание считать, что исследуемое вещество в этой концентрации не оказывает отрицательного влияния на организм, а концентрацию 20,5 мг/м<sup>3</sup> можно принять за пороговую.

При проведении исследований по определению отдаленных эффектов установлено, что изучаемое вещество не обладает гонадо- и эмбриотоксическим действиями. Также не выявлено мутагенного влияния вещества.

В результате обработки и анализа полученного материала нами определена среднесуточная ПДК Ф-23, на уровне 8,0 мг/м<sup>3</sup>. Так как Ф-23 является веществом, обладающим преимущественно резорбтивным действием, максимальная разовая ПДК определялась на уровне 98% вероятности ее проявления в хроническом эксперименте и составила – 2,0 мг/м<sup>3</sup>.

Следует отметить, что Ф-23 оказался наименее токсичным соединением, в ряду исследуемых ранее веществ группы алкилфенолов. Так, например, среднесуточная ПДК для 2,6-ди-трет-бутилфенола, 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенола и 2,4-ди-трет-бутилфенола составила 0,6 мг/м<sup>3</sup>, максимальная разовая 2,0 мг/м<sup>3</sup>, для 1-трет-бутил-4-гексилфенола – 0,3 мг/м<sup>3</sup> и 1,5 мг/м<sup>3</sup> соответственно [2,4].

**Заключение.** Алкилфенольное соединение – Фенозан-23 не обладает ощутимым запахом и при нормальных условиях среды не представляет опасности с позиции рефлекторного действия. Неблагоприятные последствия при воздействии Ф-23 в больших концентрациях на организм теплокровных животных носят общетоксический характер, с преимущественным поражением центральной нервной системы и функций печени. Сред-

несмертельные дозы для различных видов лабораторных животных (белые крысы обоих полов, белые мыши) при воздействии Ф-23 находятся на уровне 8000-9000 мг/кг, что позволяет отнести изучаемое соединение к 4 классу опасности (малоопасные вещества). Изученное вещество не обладает выраженным раздражающим действием и способностью проникать через неповрежденную кожу, относится к соединениям со слабо выраженными кумулятивными свойствами, не способствует аллергизации организма, не об-

ладает гонадотоксическим, эмбриотоксическим и мутагенным эффектами.

Разработанные и экспериментально обоснованные уровни гигиенических регламентов Фенозана-23 утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации и включены в нормативные документы – Дополнение № 7 к ГН 2.1.6.1338-03 – ГН 2.1.62498-09: «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рашитова Г.С., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К. Сравнение острой токсичности веществ класса алкилфенолов // Гигиена и санитария, 20- № – С. 80-81.
2. Сулейманов Р.А., Валеев Т.К. Экспериментальные данные по гигиеническому нормированию агидола-21 в атмосфере населённых мест // Токсикологический вестник, 20- № – С. 61-65.
3. Сулейманов Р.А., Рашитова Г.С., Фархутдинова Ф.С., Валеев Т.К. обосно-

- вание ориентировочного безопасного уровня воздействия основания Манника в атмосферном воздухе // Гигиена и санитария. – 20- № – С. 34-
4. Сулейманов Р.А., Валеев Т.К. Гигиеническое обоснование предельно-допустимой концентрации Агидола-10 в атмосферном воздухе населенных мест // Гигиена и санитария. – 20- № – С. 95-97.
5. Временные методические указания по обоснованию ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе насе-

- ленных мест. – М., 1989.
6. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию ПДК избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – № 2196– М., 1980.
7. Методические указания к постановке исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздушной среде (рабочая зона и атмосфера). – М., 1991.

8. Методы экспериментального исследования по становлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования (Методические указания). – № 1744– М., 1978.
9. Определение Агидола-110 в атмосферном воздухе методом жидкостной хроматографии: Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 20- 16 с.

## REFERENCES:

1. Rashitova G.S., Suleymanov R.A., Valeev T.K. Sravnenie ostroy toksichnosti veshchestv klassa alkilfenolov // Hygiene and sanitation, 20- № – S. 80-81 (in Russian).
2. Suleymanov R.A., Valeev T.K. Eksperimental'nye dannye po gigenicheskomu normirovaniyu agidola-21 v atmosfere naselennykh mest // Toxicological Review, 20- № – S. 61-65 (in Russian).
3. Suleymanov R.A., Rashitova G.S., Farkhutdinova F.S., Valeev T.K. Obosnovanie orientirovogo bezopasno-

- go urovnya vozdeystviya osnovaniya Mannikha v atmosfere vozdukh // Hygiene and sanitation. – 20- № – S. 34-36 (in Russian).
4. Suleymanov R.A., Valeev T.K. Gigenicheskoe obosnovanie predel'no-dopustimoy kontsentratsii Agidola-10 v atmosfere vozdukh naselennykh mest // Hygiene and sanitation. – 20- № – S. 95-97 (in Russian).
5. Vremennyye metodicheskiye ukazaniya po obosnovaniyu PDK zagryaznyayushchikh veshchestv v atmosfere vozdukh naselennykh mest. – М., 1989 (in

- Russian).
6. Metodicheskiye ukazaniya k postanovke issledovaniy po izucheniyu razdrzhayushchikh svoystv i obosnovaniyu PDK izbiratel'no deystvuyushchikh razdrzhayushchikh veshchestv v vozdukh rabochoy zony. – № 2196– М., 1980 (in Russian).
7. Metodicheskiye ukazaniya k postanovke issledovaniy po obosnovaniyu predel'no dopustimyykh kontsentratsiy promyshlennykh khimicheskikh allergenov v vozduzhnoy srede (rabochaya zona i atmosfera). – М., 1991 (in Russian).

8. Metody eksperimental'nogo issledovaniya po stanovleniyu porogov deystviya promyshlennykh yadov na generativnyuyu funktsiyu s tsel'yu gigenicheskogo normirovaniya (Metodicheskiye ukazaniya). – № 1744– М., 1978 (in Russian).
9. Opredelenie Agidola-110 v atmosfere vozdukh metodom zhidkostnoy khromatografii: Metodicheskiye ukazaniya. – М.: Federal'nyy tsentr gigeniy i epidemiologii Rospotrebнадзора, 20- 16 s (in Russian).

*T.K. Valeev, R.A. Sulejmanov, I.M. Nigmatullin, A.A. Gaysin, N.R. Rahmatullin*

## MATERIALS OF EXPERIMENTAL STUDIES ON TOXICITY AND SUBSTANTIATION OF MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATION OF PHENOZAN-23 IN ATMOSPHERIC AIR OF RESIDENTIAL AREAS

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology , 450106 Ufa, Russian Federation

Toxicological properties and main biological action mechanisms of a new chemical compound Phenozan-23 (Ph-23) belonging to alkylphenol class were studied in laboratory animals. Based on the outcome of experimental studies, toxicometric parameters of Phenozan-23 were stated, its maximum concentration levels in ambient air were substantiated. Test objects were laboratory animals including rabbits, guinea pigs, white rats, white mice. The chemical compound was Phenozan-23.

**Keywords:** toxicity, experimental studies, laboratory animals, PH-23.

Переработанный материал поступил в редакцию 12.08.2015 г.