

УДК 613.6:614.72:547

ОБҐРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ ДИЗОДЕЦИЛАДИПІНАТУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

В.Ф.Богоявленська, кандидат біол. наук, А.В.Харламова, кандидат біол. наук, О.Г.Бичова
Український НДІ промислової медицини, м. Кривий Ріг

РЕЗЮМЕ. На підставі аналізу літературних джерел та власних досліджень з вивчення токсичних властивостей дізодециладипінату та його гомологів за різних шляхів надходження до організму лабораторних тварин в умовах гострого, підгострого, субхронічного експерименту, канцерогенної та мутагенної активності, дії на репродуктивну функцію та ембріогенез, токсикодинаміки і токсикокінетики розрахований орієнтовно безпечний рівень реагенту в повітрі робочої зони на рівні 5 мг/м³.

Ключові слова: дізодециладипінат, ОБРВ, токсичність, повітря робочої зони.

Вступ. Ефіри адипінової кислоти широко використовуються як пластифікатори для полівінілхлоридних виробів при виробництві кабелів, штучних шкір, гумотехнічних виробів, полімерних будівельних матеріалів тощо. Диозодециладипінат (DIDA) C₂₆H₅₀O₄ (CAS № 27178-16-1) – надає готовим виробам пластичності, низькотемпературних властивостей та ін., молекулярна маса 426,76; прозора рідина зі слабким ароматичним запахом; температура кипіння 239-246°C (4 ммрт.ст.); температура плавлення – мінус 71°C; щільність – 0,9194 г/см³ (при 15°C); коефіцієнт розподілу октанол/вода – 10,1; розчинність у воді – 4,4 x 10⁻⁵ мг/л; в'язкість – 13,8 сСт при 40°C; тиск насичених парів – 0,0000153 Па при 20°C; у воді не розчиняється, розчиняється в органічних розчинниках; низьколетуча речовина за стандартних умов; окислюється, не гідролізується, не полімеризується.

Найближчі гомологи DIDA диізонаділадипінат (DINA) використовується в якості пластифікатора для виробництва товарів, призначених для дітей, додається до плівок ПВХ, які контактують з харчовими продуктами; (2-етилгексил) адипінат (DEHA) використовується в якості пластифікатора в різних обгортках для зберігання продуктів харчування.

Технологічні процеси виготовлення пластмас супроводжуються можливим надходженням реагенту у виробниче середовище, що обумовлює необхідність обґрунтування гігієнічного нормативу його допустимого вмісту в повітрі робочої зони.

Матеріали та методи дослідження. Обґрунтування ОБРВ DIDA у повітрі робочої зони проведено на підставі аналізу даних літератури з вивчення токсичних властивостей реагенту та його гомологів за різних шляхів надходження в організм лабораторних тварин в умовах гострого, підгострого, субхронічного експерименту; канцерогенної та мутагенної активно-

сті, дії на репродуктивну функцію та ембріогенез; токсикодинаміки і токсикокінетики. На відміну від його найближчих гомологів DINA (CAS № 33703-08-1), DEHA (CAS № 103-23-1) та дитридециладипінату (DTDA) (CAS № 16958-92-2) токсикологічні властивості DIDA вивчені недостатньо. Тому на основі подібності за хімічною структурою та фізико-хімічними властивостями вказаних гомологів складних ефірів адипінової кислоти U.S. EPA запропоновано використовувати їхні токсикологічні властивості для характеристики токсичної дії DIDA [1,2].

Дослідження подразнюючої дії DIDA на шкіру та слизові оболонки проведені у відповідності з методичними вказівками [3]. Для оцінки подразнюючої дії DIDA при одноразовій аплікації на шкіру використовували морських свинок-альбіносів (n=8); площа ділянки аплікації 5x5 см; речовину наносили на шкіру в нативному стані, експозиція 4 години, час спостереження 2 тижні.

Можливість впливу на слизові оболонки визначали шляхом внесення однієї краплі нативної речовини в кон'юнктивальний мішок ока кролика (n=3). Протягом 2 тижнів проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами досліджень [4] встановлено, що DIDA при пероральному введенні в організм білим щурам відноситься до низькотоксичних речовин: LD₅₀ становить 20 500 мг/кг.

Для DINA LD₅₀ при пероральному надходженні в організм білих щурів становить > 10 000 мг/кг. Ознаками токсичності було утруднене дихання та зміна стану хутра тварин. Після розтину не встановлено значної патології внутрішніх органів щурів. Після перорального введення DTDA білим щурам (самки, самці, n=5) LD₅₀ перевищує 15 000 мг/кг; симптоми інтоксикації: діарея, млявість, птоз тощо [1, 2]. За

даними різних літературних джерел, LD₅₀ для ДЕНА (щури) при пероральному введенні встановлена на рівні 9 100 мг/кг; > 7 300 мг/кг; > 20 000 мг/кг [4, 5].

Результати подразнюючої дії ДІДА на шкіру дозволили виявити невелику еритему на рівні 1 балу, клінічних ознак інтоксикації тварин не спостерігалось.

Речовині властива слабка подразнююча дія на слизові оболонки очей: після внесення ДІДА спостерігалася слабка гіперемія кон'юнктиви, яка мала зворотній характер.

Після нанесення ДІНА на шкіру кроликів (n=12) у дозах 50; 200; 794 і 3160 мг/кг протягом 24 год. встановлено невелике подразнення (невеликий набряк і слабка або помірна гіперемія); протягом періоду спостереження 14 днів не було випадків смертності [1, 2].

В опрацьованій літературі не знайдено даних щодо сенсibiliзуючої дії ДІДА та його гомологів у тварин; також не зустрічаються дані щодо здатності сенсibiliзувати організм працюючих при контакті з реагентом та його гомологами, тому ризик сенсibiliзації працюючих з ДІДА є мінімальним.

Враховуючи фізико-хімічні властивості ДІДА та інших складних ефірів адипінової кислоти гостра інгаляційна токсичність не визначалася. Також немає інформації щодо подразнення верхніх дихальних шляхів у людей, які контактують з ДІДА та його гомологами на виробництві.

У щурів після перорального надходження ДЕНА з кормом у дозах 100 і 6000 мг/кг протягом 30 днів спостерігалися гепатомегалія, гіполіпемія. Токсичні системні ефекти ДЕНА маловиражені; орган-мішень – печінка [1, 2].

Дослідження з визначення токсикологічних властивостей гомолога ДІДА в субхронічному експерименті проведено на двох видах тварин: щурах і собаках. Вживання з кормом білими щурами (n = 10 у групі, самці та самки) ДІНА протягом 13 тижнів призвело до збільшення відносної маси нирок на рівні найвищої дози 500 мг/кг; збільшення абсолютної маси нирок не встановлено. Абсолютна та відносна маса інших внутрішніх органів не відрізнялася у піддослідних та контрольній групах. Гістопатологічне дослідження виявило зміни в яєчниках самок, які отримували дозу 500 мг/кг; патології інших внутрішніх органів не було. За показником збільшення відносної маси нирок NOAEL визначений на рівні 150 мг/кг; LOAEL – 500 мг/кг [1, 2].

Субхронічну дію ДІНА вивчали на собаках обох статей породи Beagle (n = 4 у групі, самці та самки), які з кормом протягом 13 тижнів отримували реагент; на останніх 9-13 тижнях експерименту найвищу дозу 822мг/кг доводили до

1644 мг/кг. При гістологічному дослідженні виявлені зміни в печінці, сім'яниках, селезінці та нирках тварин, які отримували високі дози. На основі показників зниження маси тіла та споживання корму, збільшення маси печінки і рівнів ферментативної активності, за гістопатологічними змінами в печінці та нирках NOAEL ≈ 274 мг/кг; LOAEL ≈ 822/1644 мг/кг [1, 2].

Субхронічне дослідження (13 тижнів) епікутанної дії нативної DTDA у дозах 0; 800 і 2000 мг/кг на організм самців та самок щурів Sprague-Dawley (n=10) з використанням ізотопної мітки C¹⁴ показало, що протягом 4 днів шкірна абсорбція DTDA становила відповідно 11,6% і 10,6%. Після закінчення досліду в тканинах самців та самок виявлено відповідно 63% та 52% (C¹⁴)-DTDA, речовина виводиться з організму з сечею (0,7-1,3%) та калом (0,4-0,6%). Не встановлена статева чутливість до шкірної абсорбції (C¹⁴)-DTDA. На шкірі тварин усіх груп у місцях контакту з ефіром виявлені невеликі еритеми та лущення. Мікроскопічне дослідження шкіри тварин виявило гіперплазію сальних залоз у дермі. Не виявлені біохімічні зміни у сироватці крові та сечі, морфологічні, клінічні зміни в органах тварин. Реагент не впливає на морфологію сперматозоїдів. Оскільки DTDA не викликає системної токсичності організму щурів у даних умовах експерименту, LOAEL невизначений, NOAEL на рівні 2000 мг/кг [1, 2].

Пероральне надходження ДЕНА з кормом щурам Fischer 344 у дозах 0; 160; 310; 630; 1250 і 2500 мг/кг протягом 13 тижнів призвело до зменшення маси тіла самців і самок на рівні високих доз: NOAEL системної токсичності – 630 мг/кг; LOAEL – 1250 мг/кг [1, 2].

Пероральне надходження ДЕНА з кормом мишам B6C3F1 у дозах 0; 160; 310; 630; 1250 і 2500 мг/кг протягом 13 тижнів призвело до зниження маси тіла на 10% у тварин, які отримували дозу 310 мг/кг; NOAEL системної токсичності – 160 мг/кг; LOAEL – 310 мг/кг [1, 2].

При дослідженні впливу ДІНА на репродуктивну функцію гончих собак встановлений NOAEL на рівні 1,0%. Мікроскопічне дослідження сім'яників у самців, які отримували дози 3% та 6%, виявило відсутність сперматозоїдів у каналі придатка сім'яників, порушення сперматогенезу. Автори припускають, що негативний вплив ДІНА на сперматогенез пов'язаний зі зменшенням споживання корму та води тваринами, у результаті чого відбувається порушення енергетичного та водного балансу в організмі собак, які отримували високі дози реагенту. При дослідженні репродуктивних органів самок не виявлено різниці між масою яєчників піддослідних та контрольної групи тварин. ДІНА не впливає на цикліч-

ну активність яєчників, наявність жовтих тіл, дозрівання фолікул у самок собак [1, 2].

Субхронічна епікутанна експозиція DTDA протягом 13 тижнів на самках та самцях щурів Sprague-Dawley (n=10) у дозах 0; 800 і 2000 мг/кг не впливає на репродуктивні органи, про що свідчать гістопатологія статевих органів тварин (матки, яєчників), морфологія сперматозоїдів [1, 2].

Вагітним самкам щурів SpragueDawley (n=10) з 0-19 день гестації на шкіру наносили DTDA у дозах 0; 800 і 2000 мг/кг. У самок спостерігалася легка еритема та лущення шкіри на місці нанесення речовини. Не встановлена смертність вагітних самок на рівні всіх доз. У самок, які отримували дозу 800 мг/кг, зменшився приріст маси тіла у перший та останній триместри вагітності. Не встановлена системна дія реагенту на організм тварин. Коливання біохімічних показників крові піддослідних тварин були в межах фізіологічної норми.

У 20-денних плодів при огляді виявлені вісцеральні аномалії levocardia та гідронефроз; у плодів, які отримували 2000 мг/кг, levocardia зустрічалася достовірно частіше у порівнянні з контрольною групою. Після повторення експерименту на більшій групі тварин (n=25) не виявлено випадків levocardia та інших вісцеральних аномалій; скелетні аномалії відсутні. Маса, довжина плодів, розподіл за статтю не відрізнялися від контрольної групи. Отже, шкірне нанесення DTDA не впливає на показники репродуктивної функції вагітних самок, на виживаність плодів та їх розвиток. NOAEL (токсичність для вагітних самок) = 2000 мг/кг, NOAEL (токсичність для плоду) = 800 мг/кг [1, 2].

Щурам Sprague-Dawley віком 8 тижнів перорально вводили ДЕНА у дозах 0; 40; 200 і 1000 мг/кг протягом 28 днів. На рівні дози 1000 мг/кг у самок встановлені порушення естрального циклу, збільшення маси яєчників, атрезії фолікул; у самців виявлені збільшення маси нирок, гістопатологічні зміни в нирках; у самок та самців – збільшення маси печінки; NOAEL (репродуктивна токсичність для самок) = 200 мг/кг; NOAEL (репродуктивна токсичність для самців) = 1000 мг/кг [1,2].

У самців та самок Alpk:APfSD, які отримували ДЕНА в дозі 1080 мг/кг протягом 10 тижнів до спарювання, виявлене зниження абсолютної та відносної маси печінки; у самок – зменшення приросту маси тіла. Встановлені гістологічні зміни в репродуктивних органах тварин. Маса і кількість посліду в піддослідних тварин були знижені у порівнянні з контрольними. Постнатальні показники піддослідних щурят F1 не відрізнялися від контролю. NOAEL (репродуктивна токсичність для самок та самців) визначений на рівні 170 мг/кг [6, 7].

Самкам та самцям щурів Sprague-Dawley додавали ДЕНА з кормом у дозах 0; 23; 1200 і 2400 мг/кг протягом 10 тижнів до спарювання, самкам – протягом 8-9 тижнів після спарювання. ДЕНА впливає на показники жіночої та чоловічої фертильності. Токсичність для самок проявлялася зниженням маси тіла у тварин, які отримували дозу 2400 мг/кг. Піддослідні ембріони характеризувалися зменшенням маси плоду, кількості посліду в порівнянні з контрольною групою, що вказує на ембріотоксичну дію ДЕНА на рівні високих доз. За показником фертильності тварин обох статей NOAEL = 2400 мг/кг [6].

ДЕНА не притаманна антиандрогенна дія, результати підтверджені гістопатологічними дослідженнями статевих органів, гормональним рівнем тварин, результатами аналізу сперматогенезу[6].

За результатами досліджень *in vitro* встановлено, що гомологи DIDA не індукують мутагенний ефект у бактеріальних культурах та в культурі лімфоми мишей, клітинах лінії Balb/c-3T3 без та з метаболічною активацією. В дослідженнях *in vivo* з використанням тесту мікроядер кісткового мозку мишей одержано негативний результат, отже, DIDA не властива генотоксична дія [8, 9].

IARC відносить ДЕНА до групи речовин, що не є канцерогенами для людини. Інші складні ефіри адипінової кислоти не класифіковані IARC [6].

Метаболізм адипінатів вивчений на прикладі ДЕНА: після перорального прийому він гідролізується в ШКТ до моно-(2-етилгексил) адипату і 2-етилгексанолу; продукти гідролізу швидко і практично повністю всмоктуються (протягом 24 год. 99-100% у мишей і 97% у щурів, протягом 48 год. 90% у мавп); метаболіти швидко виводяться з сечею в усіх видів піддослідних тварин [1].

Трансформація складних ефірів адипінової кислоти в навколишньому се-редовищі залежить від загальної кількості атомів карбону в речовині. DIDA характеризується низькими значеннями гідролізу, на швидкість розкладу у воді впливає рН водного середовища: період напіврозкладу при рН 7 становить 2,1 року, при рН 8 – 75 днів. DIDA піддається швидкій фотодеструкції: період напіврозкладу становить 0,36 днів.

При надходженні у довкілля DIDA накопичується в основному в ґрунті та осаді, його мобільність у навколишньому середовищі є помірною через низький рівень розчинності у воді та низьку летючість. Біодеструкція DIDA протягом 28 днів становить 76,5%, що дає підстави віднести його до речовин, які легко піддаються біологічному розкладанню. При біо-

логічному розпаді речовини виділяється 73,19% карбону, 12,04% гідрогену і 13,94% кисню. За результатами банку даних небезпечних речовин (HSDB) визначено, що DIDA не зберігається в навколишньому середовищі і не має здатності до біонакопичення [1].

Ґрунтуючись на положеннях МУ [10] з урахуванням фізико-хімічних та токсикологічних властивостей DIDA та його гомологів, для розрахунку ОБРВ у повітрі робочої зони були вибрані рівняння 62 та 70. Середнє значення ОБРВ представлене у вигляді середньгеометричного логарифма величин, розрахованих за окремими рівняннями.

Враховуючи існуючі дані щодо токсичності та віддалених ефектів дії DIDA і беручи до уваги розрахункові величини нормативу (від 5,44 до 6,65 мг/м³), в якості ОБРВ у повітрі робочої зони була рекомендована величина 5,0 мг/м³ (агрегатний стан — аерозоль).

Висновки.

1. DIDA за критерієм гострої токсичності відноситься до низькотоксичних речовин. Виражених розбіжностей у варіабельності видової та статевої чутливості до складних ефірів адипінової кислоти не виявлено. Реагент слабо подразнює шкіру і слизові оболонки в експерименті та натурних дослідженнях. DIDA не притаманна сенсibiliзуюча дія; ефір слабо проникає через неушкоджену шкіру. Ембріотоксичний, тератогенний, канцерогенний ефекти проявляються у високих концентраціях, що не є лімітуючим критерієм при системній оцінці безпеки DIDA. Мутагенний ефект не встановлений. Найбільш реальні шляхи надходження в організм працюючих — через шкіру та в меншому ступені — через дихальні шляхи.

2. На підставі експериментальних даних, літературних джерел і проведених розрахунків обґрунтований ОБРВ діізодециладипінату в повітрі робочої зони — 5 мг/м³ (аерозоль).

ЛІТЕРАТУРА

1. U.S. Environmental Protection Agency September 2008. Supporting Documents for Risk-Based Prioritization. Supporting Documents for Initial Risk-Based Prioritization of High Production Volume Chemicals. — 55 p.
2. Appendix -Robust Summaries for Substances in the HPV Test Plan for the Diesters Category of the Aliphatic Esters Chemicals. — 2010. — 247 p.
3. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. Утв. МЗ СССР 11.08.1980. — №2196—80. — М., 1980. — 18 с.
4. Takahashi A. Problems with hygiene maintenance for food coming in contact with rubber and plastic products / A. Takahashi // Int. Takahashi Amer. Sci. Technol. — 1976. — № 3. — P. 93—105.
5. Smyth H.F. Range-Finding Toxicity Data: List IV // H.F.Smyth, C.P.Carpenter, C.S.Weil// AMA Arch. Ind. Hyg. Occ. — 1951. - № 4. — P. 119—122.
6. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work) . 1982. — V. 29. — 263 p.
7. Toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) under conditions of renal dysfunction induced with folic acid in rats: Enhancement of male reproductive toxicity of DEHP is associated with an increase of the mono-derivative / K.Nabae, Y. Doi, S. Takahashiet [et al.] // *Reprod. Toxicol.* — 2006. —V.22. — P. 411—417.
8. McKee R.H. An Evaluation of the Genotoxic Potential of Di-IsononylAdipate Authors (place mouse over name to view author affiliation) / R.H. McKee, A.W. Lington, K.A. Traul // *Environmental Mutagenesis.* — 1986. — V. 8, №. 6. — P. 817—827.
9. Mutagenicity Testing of Di(2-Ethylhexyl) phthalate and Related Chemicals in Salmonella / E. Zeiger, S. Haworth, K. Morteimans, W. Speck // *Environmental Mutagenesis.* — 1985. — N7. — P. 213—232.
10. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — № 4000 — 85: Утв. 15.09.85/МЗ СССР. — К.,1985. —34 с.

ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДИИЗОДЕЦИЛАДИПИНАТА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

В.Ф. Богоявленская, А.В. Харламова, Е.Г. Бичева

РЕЗЮМЕ. На основании анализа литературных источников и собственных исследований по изучению токсических свойств диізодециладипіната и его гомологов при различных путях поступления в организм лабораторных животных в условиях острого, подострого, субхронического экспериментов, канцерогенной и мутагенной активности, действия на репродуктивную функцию и эмбриогенез, токсикодинамики и токсикокинетики рассчитан ОБУВ реагента в воздухе рабочей зоны на уровне 5 мг/м³.

Ключевые слова: диізодециладипінат, ОБУВ, токсичность, воздух рабочей зоны.

SUBSTANTIATION OF THE TENTATIVE SAFE EXPOSURE LEVEL OF DIISODECYL ADIPATE IN THE WORKING ZONE AIR

V. Bogoyavlenskaya, A. Kharlamova, E. Bichevaya

SUMMARY. The tentative safe exposure level of diisodecyladipate in the working zone air was calculated at the level of 5 mg/m³, basing the analysis of the literature and own research concerning the toxicological properties of diizodetsiladipate and its homologues at different ways of exposure of laboratory animal sinacute, sub-acute, sub-chronic experiments, carcinogenic and mutagenic activity, impact on reproductive function and embryogenesis, considering toxicodynamics and toxicokinetics.

Key words: diisodecyladipate, tentative safe exposure level (TSEL), toxicity, air of working zone.

Надійшла до редакції 22.10.2015 р.