

УДК 613.63 : 615.917 : 547-326

МАТЕРИАЛЫ ПО ОБОСНОВАНИЮ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ Н-ПЕНТИЛОВОГО ЭФИРА ХЛОРМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И В АТМОСФЕРЕ

М.В. Бидевкина¹, М.И. Голубева²,
Г.П. Панкратова¹, А.В. Лиманцев¹,
И.Н. Разумная², А.Л. Караев¹,
Т.Н. Потапова¹

¹ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, 117246, г. Москва, Российская Федерация

²АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (АО «ВНЦ БАВ»), г. Старая Купавна Московской области, Российская Федерация

Пентилхлорформиат относится к умеренно токсичным веществам при введении в желудок (DL_{50} для белых мышей $1000,0 \pm 86,0$ мг/кг), оказывает выраженное раздражающее действие на кожу и слизистую оболочку глаз, не обладает кожно-резорбтивным и сенсибилизирующим действием, слабо кумулирует в организме. При ингаляции проявляет избирательное раздражающее действие на состояние дыхательной системы. Порог раздражающего действия для крыс составляет $7,8$ мг/м³, для человека – $2,3$ мг/м³. Для пентилхлорформиата рекомендованы к утверждению гигиенические нормативы: ПДК в воздухе рабочей зоны – $0,5$ мг/м³ (пары, 2 класс опасности, с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз»); ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест – $0,005$ мг/м³.

Ключевые слова: пентилхлорформиат, токсичность, раздражающее действие, крысы, гигиеническое нормирование.

Введение. Эфиры хлормуравьиной кислоты относятся к веществам с выраженным раздражающим действием. По физико-химическим свойствам и характеру биологического действия к н-пентилловому эфиру хлормуравьиной кислоты близкими соединениями, для которых установлены ПДК в воздухе рабочей зоны, являются сложные эфиры хлормуравьиной кислоты – метиловый (метилхлорформиат, $C_2H_5ClO_2$, CAS 79-22-1), этиловый (этилхлорформиат, этилхлоркарбонат, $C_3H_7ClO_2$, CAS 541-41-3) и изопропиловый (изопропилхлоркарбонат, 2-метилхлорформиат, $C_4H_9ClO_2$, CAS 108-23-6).

Сравнительная характеристика параметров токсиметрии этих веществ приведена в таблице 1. Как следует из представленных данных, наиболее токсичен из них метилхлорформиат: чрез-

вычайно опасен при ингаляционном воздействии, высоко опасен при введении в желудок и умеренно опасен при нанесении на кожу (1, 2 и 3 классы опасности по ГОСТ 12.1.007-76 соответственно). Порог острого ингаляционного действия для крыс установлен на уровне 50 мг/м³ по изменению нервно-мышечной возбудимости, частоты дыхания, содержанию каталазы в крови [1].

Этилхлорформиат относится к высоко опасным веществам при ингаляционном воздействии, умеренно опасным при введении в желудок и мало опасным при нанесении на кожу кроликов. Порог острого интегрального ингаляционного действия установлен на уровне $17,8$ мг/м³ по изменению состояния нервной, дыхательной систем, функции почек. Порог раздражающего действия установлен на уровне $2,3$ мг/м³ по снижению ча-

Бидевкина Марина Васильевна (Bidevkina Marina Vasil'evna), доктор медицинских наук, заведующая лабораторией токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, bidevkinamv@niid.ru

Голубева Маргарита Ивановна (Golubeva Margarita Ivanovna), кандидат биологических наук, заведующая лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», golubevamargo@mail.ru

Панкратова Галина Павловна (Pankratova Galina Pavlovna) кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, gala@onrush.ru

Лиманцев Анатолий Владимирович (Limantsev Anatoliy Vladimirovich), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, av.lim@yandex.ru

Разумная Ирина Николаевна (Razumnaja Irina Nikolaevna), старший научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», irina.r.3@mail.ru

Караев Андрей Львович (Karaev Andrey L'vovich), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, karaev-al@mail.ru

Потапова Татьяна Николаевна (Potapova Tat'yana Nikolaevna), старший научный сотрудник лаборатории токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, potapovatn@niid.ru

стоты дыхания и изменению клеточного состава смывов из дыхательных путей. К изопропилхлорформиаату наиболее чувствительны мыши при ингаляционном и накожном воздействии (1 класс чрезвычайно опасных веществ). При введении в желудок на уровне DL_{50} (560 мг/кг) мыши погибают через 10-15 мин, клиническая картина отравления характеризуется затрудненным дыханием, судорогами [1].

В связи с производством новой активной фармацевтической субстанции, используемой для получения противоопухолевого препарата капецитабина, проведено исследование токсичности и опасности промежуточного продукта синтеза пентилхлорформиаата с целью обоснования ПДК в воздухе рабочей зоны и ОБУВ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений (населенных мест).

Материалы и методы исследования. Пентилхлорформиаат (н-пентилловый эфир хлормуравьиной кислоты, пентилхлоркарбонат) – бесцветная прозрачная жидкость с резким запахом. № CAS: 638-41-5. Эмпирическая формула: $C_6H_{11}ClO_2$. М. м.: 150,6. Ткип: 159-165°C при давлении 760 мм рт. ст., Твспышки: 47,7-53,0°C. Плотность: 1,048 г/см³. Давление паров: 1,92 мм рт.ст. при 25°C. Нерастворим в воде, хорошо растворим в метаноле, этаноле, гексане.

Исследование токсичности, опасности и характера биологического действия пентилхлор-

формиаата проводили при различных путях поступления в организм на 100 белых беспородных крысах, 70 белых беспородных мышах и 6 кроликах в соответствии с существующими методическими указаниями [2-4]. Сенсибилизирующее действие вещества изучали на мышах по реакции гиперчувствительности замедленного типа. Динамические ингаляционные затравки животных проводили в затравочных камерах объемом 200 литров. Функцию дыхательной системы изучали с помощью комплекса оценки кардиореспираторной системы мелких лабораторных животных, на котором регистрировали частоту дыхания. Как показатель раздражающего действия вещества исследовали клеточную реакцию легких и верхних дыхательных путей по методу Г.С. Комовникова [3]. Для этого через 1 час после однократной ингаляционной затравки у животных под тиопенталовым наркозом получали смывы из носоглотки и легких. Общее количество клеток подсчитывали в камере Горяева. На цитологических препаратах подсчитывали количество основных клеточных элементов: нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов.

Состояние нервной системы оценивали по изменению поведенческих реакций: методы «открытого поля» и «темной камеры с отверстиями» (ТКСО), регистрации порога нервно-мышечной возбудимости по методу С.В. Сперанского.

Таблица 1

Характеристика параметров токсикометрии сложных эфиров хлормуравьиной кислоты

Параметры токсикометрии	Метилхлорформиаат	Этилхлорформиаат	Изопропилхлорформиаат
CL_{50} , крысы, мг/м ³	450	840	>1000
CL_{50} , мыши, мг/м ³	185	-	200
C20, мыши	-	100% гибель	-
DL_{50} , в/ж, крысы, мг/кг	60	210-270	630-1070
DL_{50} , в/ж, мыши, мг/кг	67	870	178-560
DL_{50} , н/к, мыши, мг/кг,	1750	7120	12, 1
DL_{50} , н/к, кролики, мг/кг,	7120	-	1130
Limac int, крысы, мг/м ³	50	17,8	-
Limir, крысы, мг/м ³	-	2,3	-
Limir, человек, мг/м ³	2	-	-
Limch, крысы, мг/м ³	0,2	-	-
ПДкр.з., мг/м ³	0,05	0,2	0,1
ОБУВатмосф. мг/м ³	0,001	-	-

Для оценки функционального состояния печени в сыворотке крови подопытных животных измеряли активность ферментов: аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы и холинэстеразы. В сыворотке крови крыс также определяли содержание глюкозы и креатинина. Функцию почек оценивали по суточному количеству мочи и содержанию в ней общего белка, креатинина, хлоридов, глюкозы. Биохимический анализ крови и мочи проводили на автоматическом биохимическом фотометре Cham Well (Австрия). В периферической крови регистрировали общее количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Исследования выполняли в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Оценку достоверности различия данных подопытной и контрольной групп животных проводили по критерию Стьюдента, руководствуясь 5% ($p < 0,05$) уровнем значимости с учетом числа животных, используемых в каждом опыте.

Результаты и обсуждение. Величина DL_{50} пентилхлорформиата при введении в желудок для белых мышей составила $1000,0 \pm 86,0$ мг/кг, для белых крыс (методом одной точки) – 750 мг/кг (3 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Клиническая картина отравления проявлялась первоначальным возбуждением, сменявшимся в дальнейшем заторможенным состоянием, у животных наблюдали вялость, скученность, неопрятный внешний вид. При нанесении на кожу мышей вещества в дозе 2500 мг/кг гибели животных не отмечали (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). В условиях статической затравки пары пентилхлорформиата в концентрации, близкой к насыщающей (C_{20}), обладают выраженным токсическим действием, вызывая гибель подопытных мышей. Вещество оказывает выраженное раздражающее действие на кожу и слизистую оболочку глаз кроликов, не обладает кожно-резорбтивным и сенсибилизирующим действием. Sc_{50} , установленный на мышах по методу Lim et al, составил $4,7$, что свидетельствует об слабой кумулятивной активности пентилхлорформиата в организме.

Для определения Lim_{ac} и Lim_{ir} пентилхлорформиата испытаны 4 концентрации: $56,2 \pm 6,3$; $27,0 \pm 2,5$; $7,8 \pm 1,7$ и $2,1 \pm 0,1$ мг/м³. Как показали проведенные исследования, пентилхлорформиат при ингаляции оказывает на экспериментальных животных раздражающее и общетоксическое действие. Раздражающие свойства выявлены в концентрациях $56,2$; $27,0$ и $7,8$ мг/м³. Изменение частоты дыхания (дыхательных движений/мин) зарегистрировано при воздействии на уровне $56,2$

мг/м³ (опыт: $97,4 \pm 5,4$, контроль: $128,9 \pm 6,0$, $p < 0,01$) и $27,0$ мг/м³ (опыт: $104,5 \pm 6,6$, контроль: $127,0 \pm 6,1$, $p < 0,05$).

Ингаляция пентилхлорформиата в концентрации $27,0$ мг/м³ приводила к увеличению общего количества клеток в смывах из легких крыс, а также изменению клеточного состава: увеличению эпителиальных клеток и снижению нейтрофилов в смывах из носоглотки и росту числа лимфоцитов в смывах из легких (табл. 2).

При воздействии вещества в концентрации $7,8$ мг/м³ установлено изменение состава клеток в смывах, аналогичное воздействию в более высокой концентрации. Пентилхлорформиат в концентрации на уровне $2,1$ мг/м³ не вызывал изменения частоты дыхания и клеточного состава смывов из дыхательных путей.

Полученные данные позволили установить Lim_{ir} пентилхлорформиата на уровне $7,8$ мг/м³ по изменению состава клеток в смывах из носоглотки и легких.

Пентилхлорформиат в концентрациях $56,2$ и $27,0$ мг/м³ оказывал токсическое действие на нервную систему, печень и почки. При воздействии максимальной концентрации в тесте «ТКСО» выявлено снижение количества выгладываний (опыт: $1,5 \pm 0,7$, контроль: $4,9 \pm 1,2$, $p < 0,05$), ректальной температуры (опыт: $38,4 \pm 0,2$, контроль: $39,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$, $p < 0,01$). В сыворотке крови обнаружено повышение уровня АСТ (опыт: $75,0 \pm 2,7$, контроль: $63,2 \pm 3,2$ Е/л, $p < 0,02$), ЩФ (опыт: $80,8 \pm 10,4$, контроль: $42,8 \pm 6,5$ Е/л, $p < 0,02$), содержания глюкозы (опыт: $4,07 \pm 0,34$, контроль: $2,46 \pm 0,23$ мм/л, $p < 0,01$). Нарушение почечных функций проявлялось в увеличении содержания хлоридов в моче (опыт: $70,6 \pm 12,1$, контроль: $28,0 \pm 2,42$ мм/л, $p < 0,01$). Кроме того, в периферической крови отмечено повышенное содержание эритроцитов (опыт: $7,82 \pm 0,08$, контроль: $7,03 \pm 0,13$ 10¹²/л, $p < 0,001$) и гемоглобина (опыт: $148 \pm 2,36$, контроль: $137 \pm 2,67$ г/л, $p < 0,01$).

Концентрация вещества на уровне $27,0$ мг/м³ вызывала снижение вертикальной подвижности в тесте «открытое поле» (опыт: $7,9 \pm 0,9$, контроль: $11,4 \pm 1,2$, $p < 0,05$), ректальной температуры (опыт: $38,5 \pm 0,4$, контроль: $39,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$, $p < 0,01$), а также повышение активности ЩФ в сыворотке крови (опыт: $86,8 \pm 11,3$, контроль: $54,7 \pm 6,7$ Е/л, $p < 0,05$) и содержания хлоридов в моче (опыт: $67,9 \pm 7,26$, контроль: $38,8 \pm 4,57$ мм/л, $p < 0,01$). Пентилхлорформиат в концентрации $7,8$ мг/м³ не влиял на все указанные показатели. Следовательно, Lim_{ac} пентилхлорформиата находится на уровне 27 мг/м³ по изменению показателей состояния нервной системы, печени и почек.

Таким образом, лимитирующим показателем вредного действия паров вещества при ингаляции оказалось функциональное состояние

Клеточный состав смывов из носоглотки и легких после однократной ингаляции паров пентилхлорформиата в различных концентрациях

Показатели	Группы	Концентрация, мг/м ³		
		27,0±2,5	7,8±1,7	2,1±0,15
НОСОГЛОТКА				
Лимфоциты, на 100 клеток	Опыт	48,0±4,6	54,5±3,3	50,0±2,3
	Контроль	52,3±1,7	52,3±3,3	48,0±3,4
Нейтрофилы, на 100 клеток	Опыт	28,5±2,6*	23,2±2,8*	37,7±1,3
	Контроль	36,0±1,8	31,5±2,3	34,6±2,7
Эпителиальные клетки, на 100 клеток	Опыт	23,5±3,6*	16,2±1,9*	12,3±1,3
	Контроль	11,7±1,2	22,3±1,3	17,4±2,1
Общее количество клеток, 10 ⁹ /л	Опыт	0,30±0,05	0,34±0,09	0,32±0,05
	Контроль	0,35±0,10	0,30±0,06	0,31±0,07
ЛЕГКИЕ				
Лимфоциты, на 100 клеток	Опыт	51,7±2,3*	54,8±3,2*	39,3±2,7
	Контроль	45,2±1,6	45,3±1,8	42,3±3,4
Нейтрофилы, на 100 клеток	Опыт	29,0±2,7	25,0±2,1	30,2±2,4
	Контроль	35,1±2,7	29,3±1,8	29,8±1,2
Макрофаги, на 100 клеток	Опыт	7,7±0,6	10,0±1,0	13,3±1,1
	Контроль	9,5±0,7	12,2±1,8	13,0±1,1
Эпителиальные клетки, на 100 клеток	Опыт	11,8±1,1	10,2±0,7	17,2±1,1
	Контроль	9,8±1,6	13,2±1,1	14,9±1,3
Общее количество клеток, 10 ⁹ /л	Опыт	2,19±0,29*	1,13±0,14	1,12±0,14
	Контроль	1,31±0,16	1,10±0,12	1,14±0,10

Примечание: * достоверное отличие - $p < 0,05$

дыхательной системы. Порог острого действия пентилхлорформиата для крыс по интегральным показателям составляет 27,0 мг/м³, Limir – 7,8 мг/м³, Zir = 3,5. Порог раздражающего действия пентилхлорформиата для человека составил $2,31 \pm 0,41$ мг/м³.

Исходя из полученных результатов, величину ПДК пентилхлорформиата вычисляли согласно методическим указаниям по нормированию в воздухе рабочей зоны [3] для веществ, обладающих избирательным раздражающим действием, с учетом величин Limac, Limir и Zir.

Кроме того, проведено сравнение параметров токсикометрии пентилхлорформиата с нормированными ранее сложными эфирами хлормуравьиной кислоты (табл. 1). Пентилхлорформиат, как и этилхлорформиат является

очень опасным веществом по степени летучести; по величинам DL₅₀ при введении в желудок лабораторным животным он аналогичен этилхлорформиату и изопропилхлорформиату. При ингаляционном воздействии выявлено избирательное раздражающее действие эфиров хлормуравьиной кислоты. Limir пентилхлорформиата и метилхлорформиата для человека зарегистрированы на одном уровне. Limir пентилхлорформиата для крыс в 3 раза выше по сравнению с Limir этилхлорформиата. Limac изученных соединений по общетоксическому действию находятся в диапазоне от 17,8 до 50 мг/м³. ПДК сложных эфиров хлормуравьиной кислоты установлены в диапазоне от 0,05 (для наиболее токсичного соединения метилхлорформиата) до 0,2 мг/м³ для этилхлор-

формиата. Таким образом, по характеру биологического действия и параметрам токсикометрии пентилхлорформиат близок к другим сложным эфирам хлормуравьиной кислоты.

Заключение. При ингаляционном воздействии на организм пентилхлорформиат обладает избирательным раздражающим действием. Для пен-

тилхлорформиата рекомендованы к утверждению гигиенические нормативы: ПДК в воздухе рабочей зоны – 0,5 мг/м³ (пары, 2 класс опасности, с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз») и ОБУВ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений (населенных мест) – 0,05 мг/м³.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вредные вещества в окружающей среде. Кислородсодержащие органические соединения. Ч. III. Под ред. В.А. Филова, Б.А. Ивина, Ю.И. Мусийчука. СПб.: АНО НПО «Профессионал»; 2004: 237-240.
2. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. МУ № 2196-80. – М., МЗ СССР; 1980.
3. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. МУ № 4000-85. – М., МЗ СССР; 1985.
4. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы. МУ № 1.1.578-96. – М.; 1996.
5. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. МУ № 2630-82-88. – М., МЗ СССР, 1988.

REFERENCES:

1. *Harmful substances in the environment. Oxygenated organic compounds. Part III.* Ed. V.A. Filova, B.A. Ivina, Yu.I. Musiychuka. SPb.: ANO NPO Professional; 2004: 237-240. (in Russian)
2. *Guidelines for the formulation of studies on the study of irritant properties and the justification of the maximum allowable concentrations of selectively acting irritants in the air of the working area.* MU number 2196-80. M., USSR Ministry of Health; 1980. (in Russian)
3. *Guidelines for the establishment of approximate safe levels of exposure to harmful substances in the air of the working area.* MU number 4000-85. M., USSR Ministry of Health; 1985. (in Russian)
4. *Requirements for the formulation of experimental studies to substantiate the maximum allowable concentrations of industrial allergens in the air of the working area and atmosphere.* MU number 1.1.578-96. M.; 1996. (in Russian)
5. *Guidelines for the establishment of approximate safe exposure levels (TSEL) of pollutants in the atmospheric air of populated areas.* MU No. 2630-82-88. M., Ministry of Health of the USSR; 1988. (in Russian)

*M.V. Bidevkina¹, M.I. Golubeva², G.P. Pankratova¹, A.V. Limantsev¹, I.N. Razumnaya²,
A.L. Karaev¹, T.N. Potapova¹*

MATERIALS ON SUBSTANTIATION OF HYGIENIC STANDARDS FOR N-PENTYL ETHER OF CHLOROFORMIC ACID IN THE AIR OF THE WORKING AREA AND IN THE ATMOSPHERE

¹Scientific Research Disinfectology Institute, 117246, Moscow, Russian Federation

²Joint-Stock Company «All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Compounds», 142450, Staraya Kupavna, Moscow region, Russian Federation

Pentyl chloroformate refers to moderately toxic substances when administered in the stomach (DL₅₀ for white mice 1000,0 ± 86,0 mg/kg), has a pronounced irritant effect on the skin and mucous membrane of the eyes, has no skin-resorptive and sensitizing effect, weakly accumulates in the body. It shows selective irritant effect on the respiratory system on inhalation. The irritant threshold for rats is 7,8 mg/m³, for humans – 2,3 mg/m³. Hygienic standards for pentyl chloroformate are recommended for approval: MAC in the air of the working area – 0,5 mg/m³ (vapors, hazard class 2, marked «requires special protection for the skin and eyes»); tentative safe exposure level in the atmospheric air of populated areas – 0,005 mg/m³.

Keywords: *pentyl chloroformate, toxicity, irritant effects, rats, hygienic regulation.*

Материал поступил в редакцию 26.03.2019 г.

