

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.22 : 615.917

ТОКСИЧНОСТЬ 4,6,6-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТ-3-ЕН (α -ПИНЕН) И 6,6-ДИМЕТИЛ-2-МЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТАН (β -ПИНЕН)

О.В. Бударина¹, Л.А. Федотова^{1,2},
З.В. Шипулина¹, Т.Д. Потапченко¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» (ФГБУ «ЦСП» Минздрава России), 119121, г. Москва, Российская Федерация

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) 125993, г. Москва, Российская Федерация

В настоящей работе представлены результаты экспериментальных токсикологических и ольфакто-одориметрических исследований по обоснованию максимальных разовых предельно допустимых концентраций α - и β -пиненов в атмосферном воздухе городских и сельских поселений.

Ключевые слова: максимальная разовая предельно допустимая концентрация; токсичность; опасность; ольфакто-одориметрические исследования.

Введение. α - и β -пинены, одни из самых распространенных в природе терпенов, относятся к химической группе циклических терпенов, являются компонентами различных скипидаров и многих эфирных масел и применяются как растворители лаков, восков, красок, как сырье в производстве камфена и камфоры, терпингидрата, флотационных масел, инсектицидов, ряда душистых веществ (в частности, терпинеола), а также для получения аллооцимена, мирцена и пинана, широко используемых в синтезе многих душистых веществ.

α -пинен – химическое название по IUPAC 4,6,6-триметилбицикло[3,1,1]гепт-3-ен; синоним: 2,6,6-триметилбицикло[3,1,1]гепт-2-ен; 2-пинен; C₁₀H₁₆; CAS: 80-56-8; не растворим в воде, хорошо – в органических растворителях.

β -пинен – химическое название по IUPAC 6,6-диметил-2-метилбицикло [3,1,1] гептан; синоним: 6,6-диметил-2-метиленибицикло[3,1,1]гептан;

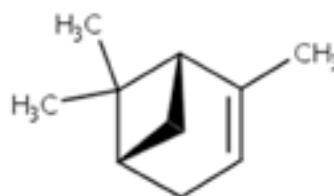


Рис. 1. Структурная формула α -пинена .

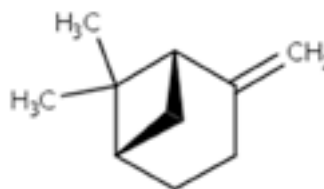


Рис. 2. Структурная формула β -пинена

Бударина Ольга Викторовна (Budarina Olga Viktorovna), кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, vozduch2002@mail.ru

Федотова Лионелла Айдыновна (Fedotova Lionella Aidinovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России; доцент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, fedotov2003@mail.ru

Потапченко Тимур Дмитриевич (Potapchenko Timur Dmitrievich), младший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, timurpotapchenko@mail.ru

Шипулина Зинаида Викторовна (Shipulina Zinaida Viktorovna), старший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, vozduch2002@mail.ru

нопинен; $C_{10}H_{16}$; CAS: 127-91-3; не растворим в воде, хорошо – в органических растворителях.

Материал и методы исследования. Эксперимент по определению параметров острой токсичности ранее был проведён сотрудниками лаборатории гигиены атмосферного воздуха под руководством д.м.н. Л.А.Тепижиной. α -пинен вводили белым крысам-самцам однократно в желудок в растительном масле, поскольку вещество не растворимо в воде. 10 крысам-самцам породы Вистар были введены следующие дозы α -пинена: 0, 2020, 3200, 5000, 7800 мг/кг. Клиническая картина отравления характеризовалась возбуждением, а затем вялостью, слабостью и малой подвижностью животных. Гибель крыс наблюдалась в течение первых трех суток, что свидетельствует о слабо выраженном кумулятивном действии α -пинена. Из полученных данных была рассчитана LD_{50} , равная 3700 мг/кг. Количество смертей в зависимости от дозы составило: 2 из 10 – 2020 мг/кг; 5 из 10 – 3200 мг/кг; 6 из 10 – 5000 мг/кг; 9 из 10 – 7800 мг/кг. При вскрытии погибших животных макроскопически было обнаружено венозное полнокровие печени, сердца, масса этих органов увеличена; почка имела сероватый оттенок, селезенка незначительно атрофирована.

β -пинен вводили двум группам крыс разных полов, в дозах 1590; 2150; 2930; 3980 и 5410 мг/кг соответственно, при этом дозы LD_{50} составили для крыс-самцов – 3387 мг/кг, для крыс-самок – 3415 мг/кг. Клиническая картина отравления была идентична воздействию α -пинена и характеризовалась возбуждением, а затем вялостью и малой подвижностью животных.

α - и β -пинены вызывали слезотечение, гиперемию слизистой оболочки глаза и отек слезного канала. Животные почёсывали и жмурили глаза. На 2-е сутки указанные симптомы сохранялись, хотя и были менее выражены, а на 3-и сутки состояние не отличалось от контроля.

Результаты проведенных исследований показали, что α - и β -пинены по параметрам острой токсичности относятся к умеренно опасным веществам (3 класс опасности) [1], при этом обладающими умеренно выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки. Согласно литературным данным [2], признаки раздражения верхних дыхательных путей, выявленные у работающих с эфирными маслами, возникают при концентрациях от 5 до 380 мг/м³, при этом изменения со стороны обонятельного анализатора происходят при гораздо меньших концентрациях эфирных масел (от 0,00028 до 0,005 мг/м³). Поэтому гигиенические нормативы в атмосферном воздухе указанных веществ должны быть установлены прежде всего на основе ольфакторного действия. На сегодняшний день утверждён

ОБУВ α -пинена на уровне 0,2 мг/м³ [3] (критерий нормирования – порог запаха в воде).

Проведение экспериментальных ольфакто-одориметрических исследований α - и β -пиненов (содержание основного вещества – 98% и 99% соответственно) осуществлялось в соответствии с [4, 5] на динамическом ольфактометре ЕСОМА T08 (Германия).

Оба вещества были введены в заполненный чистым воздухом мешок из налофана в количестве 6-10 мкл и проанализированы с помощью хромато-масс-спектрометрического метода. Химико-аналитические исследования по количественному определению терпеновых соединений, содержащихся в воздушной среде мешка, выполнены в лаборатории физико-химических исследований ФГБУ «ЦСП» Минздрава России. Анализ проведен с использованием метрологически аттестованного оборудования: хромато-масс-спектрометра Focus GC с DSQ II (США).

В ходе эксперимента каждому испытуемому несколько раз предъявлялась серия из 8-10 концентраций (разведений) исследуемых веществ. С каждым ощущением запаха испытуемыми должна быть нажата кнопка «да, есть запах», при этом одновременно ими велась запись об интенсивности ощущаемого запаха. Предъявление концентраций испытуемым сочеталось с предъявлениями чистого воздуха в соответствии с заложенной программой подач разведений (в каждой серии концентраций было 2 предъявления чистого воздуха). В конце каждого раунда испытуемые делали запись о характере запаха. Общее количество ольфакто-одориметрических определений составило 360.

Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Probit Analysis (v.4.0).

Результаты и обсуждение. Перед проведением ольфакто-одориметрических исследований вся группа испытуемых, отобранных согласно [3], была ознакомлена с запахом вышеперечисленных веществ; при этом испытуемые охарактеризовали его как смолистый, хвойный.

По результатам ольфакто-одориметрических исследований терпеновых соединений проведен анализ зависимости вероятности ощущения запаха указанных веществ от их концентрации в воздухе (табл. 1 и 2).

Аналитическая обработка данных эксперимента показала, что зависимости вероятности ощущения запаха изученных веществ от их концентрации описываются формулами: $y = -0,2147 + 2,422 \cdot x$ (α -пинен); $y = -1,4539 + 3,751 \cdot x$ (β -пинен), где x – lg концентрации, y – эффект в пробитах.

Вычисленный 16%-ный вероятностный порог ощущения запаха (EC_{16}) на основе вышеприве-

Таблица 1

Зависимость вероятности ощущения запаха α -пинена от его концентрации в воздухе

Концентрация α -пинена, мг/м ³	Сумма предъявлений	Число положительных ответов	Процент положительных ответов
0,25	18	1	5,6%
0,5	18	3	16,7%
1,0	18	7	38,9%
2,0	18	13	72,2%
4,0	18	16	88,9%
8,0	18	18	100%
16,0	18	18	100%

Таблица 2

Зависимость вероятности ощущения запаха β -пинена от его концентрации в воздухе

Концентрация β -пинена, мг/м ³	Сумма предъявлений	Число положительных ответов	Процент положительных ответов
1,2	27	3	11,1%
2,4	27	14	51,9%
4,8	27	23	85,2%
9,6	27	27	100%
19,1	27	27	100%
38,2	27	27	100%

денных формул составил 0,476 мг/м³ (α -пинен); 1,326 мг/м³ (β -пинен). При анализе на пробитной сетке этой зависимости угол наклона прямых составил 31° (α -пинен) и 43° (β -пинен).

Заключение: согласно «Временным методическим указаниям по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест», в качестве гигиенического норматива в атмосферном воздухе населенных мест была рекомендована максимальная разовая ПДК в соответствии с 16%-ным порогом ощущения запаха и коэффициентом запаса, равным 2,0 – для β -пинена и 1,5 – для α -пинена, составила: α -пинена – 0,3 мг/м³ (класс опасности 4); β -пинена – 0,6 мг/м³ (класс опасности 3).

Для контроля содержания α -пинена и β -пинена разработана методика измерений массовой концентрации α -пинена, β -пинена, камфена, 3-карена, лимонена и расчета их суммарной массовой концентрации при определении содержания летучих органических соединений, образующихся при высокотемпературной обработке древесины производства ДСП, в атмосферном воздухе методом хромато-масс-спектрометрии, которая аттестована в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики (методы) измерений», ГОСТ Р ИСО 5725-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений» №205-31/RA.RU.311787-2016/2016 от 02.09.2016г.

Максимально разовые ПДК α -пинена и β -пинена в атмосферном воздухе утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31.05.2018

№ 37 «Изменения в гигиенические нормативы ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреещева Н.Г., Пинигин М.А. Обоснование максимально разовых ПДК атмосферных загрязнителей по их вероятностным порогам запаха, классам опасности и коэффициентам запаса. // В сб.: Гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М., ИОКГ им.А.Н.Сысина, 1978, 6, с.75-76.
2. Бударина О.В., Пинигин М.А., Федотова Л.А., Сабирова З.Ф., Потапченко Т.Д. Современные методические подходы к экспериментальному обоснованию допустимого содержания в атмосферном воздухе веществ, обладающих запахом // Токсикологический

вестник, № 4 – 2017 г.
3. Бударина О.В., Пинигин М.А., Федотова Л.А., Сабирова З.Ф., Шипулина З.В. Обоснование максимальной разовой предельно допустимой концентрации летучих органических соединений, образующихся при высокотемпературной обработке древесины производства ДСП, в атмосферном воздухе населенных мест // Токсикологический вестник, №6 – 2017 г.
4. Вредные химические вещества. Природные органические соединения (под ред. В.А.Филова, Ю.И.Мусяичука,

Б.А.Ивина). С.Петербург: 1998. 498с.
5. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, №4681-88, МЗ СССР, М., 1989. 110с.
6. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Утвержден и введен в действие Постановлением Госкомстата СССР от 10 марта 1976 г. № 579. Изменение № 1 к ГОСТ 12.1.007-76.

7. Европейский стандарт «CEN (2003). Air quality – Determination of odour concentration by dynamic olfactometry. EN 13725:2003», European committee for standardisation.
8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31.05.2018 № 37 «Изменения в гигиенические нормативы ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

REFERENCES:

1. Andreesheva N.G., Pinigin M.A. Justification of the single maximum permissible concentrations of atmospheric pollutants according to their probabilistic thresholds of odor, hazard classes and safety factors. // In book: Hygienic aspects of environmental protection. M., A.N. Sisin IOKG, 1978, 6, pp. 75-76. (in Russian)
2. Budarina O.V., Pinigin M.A., Fedotova L.A., Sabirova Z.F., Potapchenko T.D. Modern methodological approaches to

experimental justification of permissible concentrations of substances with odor in atmospheric air. // Toxicological Review, № 4 – 20(in Russian)
3. Budarina O.V., Pinigin M.A., Fedotova L.A., Sabirova Z.F., Shipulina Z.V. Justification of single maximum permissible concentrations of volatile organic compounds formed during the high temperature processing of wood chipboard production in the atmospheric air of populated areas. // Toxicological Review,

№ 6 – 20(in Russian)
4. Harmful chemicals. Natural organic compounds (ed. by Filov V.A., Musiichuk Yu.I., Ivin B.A.). St. Petersburg, 1998, 498p. (in Russian)
5. Temporary methodical guidelines on justification of maximum permissible concentrations (MPC) of pollutants in the atmospheric air of populated areas, №4681-88, Ministry of Health of the USSR, M., 19110p. (in Russian)
6. GOST 12.1.007-System of occupational

safety standards. Harmful substances. Classification and General Safety requirements. (in Russian)
7. Air quality – Determination of odor concentration by dynamic olfactometry. EN 13725:2003, European Committee for Standardization, 20(in Russian)
8. GN 2.1.6.3492-Maximum permissible concentrations (MPC) of pollutants in the atmospheric air of urban and rural settlements. (in Russian)

O.V. Budarina¹, L.A. Fedotova^{1,2}, Z.V. Shipulina¹, T.D. Potapchenko¹

TOXICITY OF 4,6,6-TRIMETHYLBICYCLO[3.1.1]HEPT-3-ENE (α -PINENE) AND 6,6-DIMETHYL-2-METHYLBICYCLO[3.1.1]HEPTANE (β -PINENE)

¹Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, RF Ministry of Health, 119121, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

The article presents the results of experimental toxicological and olfacto-odometric studies on maximal (one-time) allowable concentrations of α - and β -pinene in ambient air of urban and rural settlements.

Keywords: maximal (one-time) allowable concentration, toxicity, hazard, olfacto-odometric studies.

Материал поступил в редакцию 03.07.2018 г.

