

Мартынова Н.А., Захаренков В.В., Олещенко А.М., Горохова Л.Г.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕНЗОФЕНОНА КАК ОСНОВА ЕГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк

Изучены токсические свойства бензофенона с целью его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны. Для крыс-самцов, мышей-самцов и самок DL_{50} составила соответственно 3000, 2000 и 1300 мг/кг. Бензофенон относится к умеренно опасным веществам (III класс опасности). Клиническая картина острого отравления этим веществом характеризовалась малой подвижностью, миорелаксацией, шаткой походкой, урежением дыхания, ослаблением реакции на внешние раздражители и гибелью на 1–3-и сутки после отравления. Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не отмечено: коэффициенты видовой различий и половой чувствительности $\approx 1,5$. Бензофенон обладает средней способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции 3,2. Не оказывает местного раздражающего действия на кожу и кожно-резорбтивного эффекта. Обладает слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаз. Сенсибилизирующего действия у бензофенона не выявлено: реакция специфического лизиса лейкоцитов, реакция специфической агломерации лейкоцитов и содержание эозинофилов в крови опытных морских свинок существенно не отличались от контроля. После однократных 4-часовых ингаляционных затравок бензофенона в концентрациях 35,2, 94,6 и 200 мг/м³ не выявлено нарушений синтетической и ферментативной функций печени. Порог острого ингаляционного действия 94,6 мг/м³ (по снижению температуры тела, увеличению суммационно-порогового показателя и лейкоцитозу). Ориентировочный безопасный уровень воздействия бензофенона в воздухе рабочей зоне – 2 мг/м³ (аэрозоль).

Ключевые слова: бензофенон; токсикологическая оценка; гигиеническое нормирование.

Для цитирования: Мартынова Н.А., Захаренков В.В., Олещенко А.М., Горохова Л.Г. Токсикологическая оценка бензофенона как основа его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 660-663. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-660-663>

Для корреспонденции: Мартынова Нина Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. прикладных гигиенических исследований. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Martynova N.A., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Gorokhova L.G.

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF BENZOPHENONE AS A BASIS OF ITS HYGIENIC NORMALIZATION IN THE AIR OF THE WORKING ZONE

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

For the purpose of hygienic rationing of benzophenone in the air of the working zone its toxic properties have been studied. DL_{50} for male rats, male and female mice amounted to 3000, 2000 and 1300 mg/kg, respectively. Benzophenone refers to moderately hazardous substances (hazard class III). The clinical picture of the acute poisoning with this substance was characterized by the low mobility, myorelaxation, shaky gait, breathing loss, weakened response to external stimuli and death on days 1 to 3 after the poisoning. There were no significant differences in the species and gender susceptibility of animals to the substance: coefficients of species differences and gender susceptibility ≈ 1.5 . Benzophenone has an average cumulative capacity: a cumulation factor accounts for 3.2. It does not have a local irritant effect on the skin and skin-resorptive effect. It has a mild irritant effect on the mucous membranes of the eyes. There was no sensitizing effect in benzophenone: the specific leukocyte lysis reaction, the specific agglomeration of leukocytes and the eosinophil content in the blood of the experimental guinea pigs did not differ significantly from the control. After single 4-hour inhalation primers of benzophenone at concentrations of 35.2, 94.6 and 200 mg/m³, there were no violations of the synthetic and enzymatic functions of the liver. The threshold of acute inhalation action is 94.6 mg/m³ (for decreasing body temperature, increasing the summation threshold and leukocytosis). Approximate safe level of exposure to benzophenone in the air in the working area is 2 mg/m³ (aerosol).

Key words: benzophenone; toxicological assessment; hygienic standardization.

For citation: Martynova N.A., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Gorokhova L.G. Toxicological assessment of benzophenone as the basis for its hygienic rationing in the air of the working area. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97 (7): 660-663. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-660-663>

For correspondence: Nina A. Martynova, MD, Ph.D., senior researcher of the laboratory of applied hygienic research of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The work was carried out at the expense of budgetary funds.

Received: 28 February 2017

Accepted: 18 October 2017

Введение

Сохранение и укрепление здоровья работающего населения является приоритетной задачей медицины труда. К сожалению, в настоящее время условия труда остаются неудовлетворительными во многих отраслях промышленности, в том числе и в химико-фармацевтической, технологические процессы в которой не всегда обеспечивают достижение допустимых уровней вредных производственных воздействий на организм человека, что определяет высокий уровень профессиональной заболеваемости.

Производство лекарственных препаратов связано с определённым риском вредного воздействия на здоровье работающих, обусловленного контактом с химическими веществами при ингаляции, попадании на кожу и др.

Одним из основных принципов охраны здоровья работающих является приоритет профилактики, которая реализуется путём разработки и первоочередного осуществления мероприятий, направленных на предупреждение, раннее выявление и снижение риска заболеваний, причин и условий их возникновения [1–3].

Одной из профилактических мер предупреждения интоксикации вредными веществами является их гигиеническое нормирование (установление ПДК, ОБУВ). Соблюдение гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны гарантирует сохранение здоровья работающих и обеспечивает минимизацию риска их здоровью [4–6].

Сведения литературы о токсичности бензофенона ограничены. Бензофенон и его производные используют в качестве фотостабилизаторов благодаря их способности защищать разные вещества и материалы от вредного воздействия УФ-лучей. Эти вещества входят в состав солнцезащитных косметических средств, их добавляют в некоторые красители, эмали, пигменты, полимерные материалы для защиты от УФ-света. Бензофенон в организме человека подвергается метаболизму до бензгидрола и 4-гидроксibenзофенона [7]. Известно, что средняя смертельная доза (DL_{50}) 2,4-дигидроксибензофенона при введении в желудок мышам и крысам равна соответственно 2500 и 8600 мг/кг, для 2-гидрокси-4-метоксибензофенона – 3200 и 7400 мг/кг [8]. Бензофенон и его производные обладают кожно-резорбтивным эффектом, 2-гидрокси-4-метоксибензофенон способен вызывать аллергические реакции и фотосенсибилизацию [9]. Исследования, проведённые на животных, показали, что бензофенон обладает значительной эстрогенной активностью [10].

Нами изучены токсические свойства бензофенона с целью его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы

Бензофенон (дифенилкетон, $C_{13}H_{10}O$) представляет собой кристаллический порошок светло-жёлтого цвета с температурой плавления $49^{\circ}C$. Практически не растворим в воде, хорошо растворим в спиртах, эфире, хлороформе, бензоле. Применяется в синтезе лекарственного препарата циннаризин.

Экспериментальные исследования проводили на беспородных белых мышах и крысах, морских свинках и кроликах. Токсические свойства бензофенона изучали в однократных и повторных экспериментах при пероральном, перкутанном и ингаляционном воздействиях в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163–80).

Изучение сенсибилизирующих свойств вещества проводили при однократной внутрикожной сенсибилизации морских свинок [11]. Содержание, питание, уход за животными и исключение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Критериями токсичности служили общее состояние и поведение животных, динамика ряда интегральных (масса тела, суммационно-пороговый показатель (СПП), двигательная активность в лабиринте [12], ректальная температура, потребление кислорода, длительность гексеналового сна), биохимических (активность трансаминаз, содержание белка, холестерина, мочевины, ионов хлора в сыворотке крови) и гематологических (содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула) показателей.

Концентрацию бензофенона в воздухе затравочных камер определяли спектрофотометрическим методом. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.

Результаты

Величина DL_{50} вещества при введении в желудок в виде масляной эмульсии для крыс-самцов и мышей-самцов составила соответственно 3000 ($2325 \div 3870$) и 1300 ($1016 \div 1664$) мг/кг (метод Литчфилда и Вилкоксона), для мышей-самцов – 2000 мг/кг (метод Дейхмана и ЛеБланка), что, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007 – 76, позволяет отнести бензофенон к умеренно опасным веществам (III класс опасности). Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не отмечено: коэффициенты видовых различий и половой чувствительности $\approx 1,5$.

Клиническая картина острого отравления характеризовалась малоподвижностью, миорелаксацией, шаткой походкой, урежением дыхания, ослаблением реакции на внешние раздражители и гибелью преимущественно на 1–3-и сутки после отравления.

Бензофенон обладает средней способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции (C_{cum}) равен 3,2 (метод Lim R.K. и соавт., 1961).

Бензофенон не обладает местным раздражающим действием на кожу и кожно-резорбтивным эффектом: десятикратные 4-часовые аппликации 50%-ной мази вещества на вазелиновой основе на кожу морских свинок и кожу хвостов мышей не оказывали местного раздражающего действия и не вызывали признаков интоксикации, изменения интегральных показателей (потребление кислорода, СПП) и гибели животных. Бензофенон оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз: внесение в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 50 мг вещества сопровождалось гиперемией, слезотечением, проходящими через сутки.

Сенсибилизирующего действия у бензофенона не выявлено: реакция специфического лизиса лейкоцитов (опыт $4,70 \pm 1,03$; контроль $5,09 \pm 0,73$) и реакция специфической агломерации лейкоцитов (опыт $1,12 \pm 0,10$; контроль $1,08 \pm 0,06$) у морских свинок, сенсибилизированных бензофеноном, достоверно не изменялись. Количество эозинофилов после постановки кожной пробы у опытных животных ($0,090 \pm 0,05 \cdot 10^9/л$) также существенно не отличалось от контроля ($0,150 \pm 0,058 \cdot 10^9/л$).

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия в

Показатели функционального состояния крыс после однократной ингаляционной затравки пылью бензофенона

Показатель	Концентрация, мг/м ³		
	200,0 ± 32,9	94,6 ± 5,6	35,2 ± 8,7
СПП, В	$\frac{7,7 \pm 0,34^*}{6,6 \pm 0,31}$	$\frac{7,0 \pm 0,21^*}{6,1 \pm 0,34}$	$\frac{6,8 \pm 0,41}{6,9 \pm 0,91}$
Температура тела, °С	$\frac{36,7 \pm 0,17^{**}}{37,6 \pm 0,11}$	$\frac{37,3 \pm 0,11^{**}}{37,9 \pm 0,16}$	$\frac{37,5 \pm 0,10}{37,6 \pm 0,12}$
Длительность гексеналового сна, мин	$\frac{12,0 \pm 1,24^*}{17,9 \pm 2,02}$	$\frac{16,5 \pm 1,54}{21,8 \pm 3,91}$	$\frac{19,2 \pm 2,88}{23,6 \pm 2,58}$
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	$\frac{1,12 \pm 0,04}{1,02 \pm 0,07}$	$\frac{1,22 \pm 0,05}{1,25 \pm 0,04}$	$\frac{0,64 \pm 0,05}{0,60 \pm 0,03}$
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	$\frac{0,45 \pm 0,02}{0,47 \pm 0,05}$	$\frac{0,46 \pm 0,03}{0,41 \pm 0,03}$	$\frac{0,43 \pm 0,05}{0,40 \pm 0,03}$
Белок, г/л	$\frac{80,8 \pm 1,30}{79,9 \pm 1,23}$	$\frac{79,9 \pm 1,11}{80,6 \pm 1,23}$	$\frac{70,7 \pm 1,93}{67,7 \pm 2,99}$
Холестерин, г/л	$\frac{1,70 \pm 0,19}{1,60 \pm 0,10}$	$\frac{2,0 \pm 0,18}{2,0 \pm 0,19}$	$\frac{1,96 \pm 0,29}{1,99 \pm 0,08}$
Мочевина, ммоль/л	$\frac{5,4 \pm 0,25^*}{6,4 \pm 0,30}$	$\frac{6,4 \pm 0,36}{7,5 \pm 0,50}$	$\frac{6,2 \pm 0,9}{6,0 \pm 0,3}$
Хлор, ммоль/л	$\frac{128,9 \pm 1,98}{128,6 \pm 1,66}$	$\frac{126,6 \pm 0,96}{125,5 \pm 1,03}$	$\frac{131,2 \pm 1,60}{132,1 \pm 1,83}$
Гемоглобин, г/л	–	$\frac{130,8 \pm 0,99}{128,1 \pm 2,57}$	$\frac{129,3 \pm 2,91}{130,8 \pm 2,03}$
Эритроциты, 10 ¹² /л	–	$\frac{7,33 \pm 0,12}{7,13 \pm 0,13}$	$\frac{6,69 \pm 0,14}{6,78 \pm 0,16}$
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	–	$\frac{19,7 \pm 1,77^*}{14,4 \pm 1,40}$	$\frac{12,5 \pm 1,20}{14,3 \pm 2,41}$

Примечание. Отличие от контроля достоверно: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; в числителе – опыт, в знаменателе – контроль.

опытах на крысах были испытаны концентрации бензофенона, равные 200,0 ± 32,9; 94,6 ± 5,6 и 35,2 ± 8,7 мг/м³.

Из таблицы видно, что при исследовании сывотки крови животных после указанных однократных затравок нарушения синтетической функции печени не обнаружено, так как содержание белка и холестерина в сывотке крови не отличалось от показателей в контроле. Нарушения ферментативной активности печени также не наблюдали, поскольку активность трансаминаз (АсАТ, АлАТ), являющихся индикаторными ферментами патологических изменений в печени, у опытных и контрольных животных практически не различалась.

При воздействии бензофенона в концентрации 200,0 ± 32,9 мг/м³ отмечено статистически значимое снижение температуры тела, увеличение СПП, уменьшение длительности гексеналового сна и содержания мочевины в сывотке крови, что позволяет расценить эту концентрацию как действующую.

Концентрация 35,2 ± 8,7 мг/м³ не вызвала достоверных изменений состояния крыс ни по одному из исследованных показателей, т. е. была недействующей. За Lim_{ac} нами принята концентрация 94,6 ± 5,6 мг/м³, при которой наблюдалось снижение температуры тела, увеличение СПП и лейкоцитов.

Расчёт ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) бензофенона проводили по уравнениям, ре-

комендованным «Методическими указаниями по установлению ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 4000–85), с учётом DL₅₀, Lim_{ac} и C_{cum}:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,63 \lg \text{DL}_{50} - 1,75 - f(\text{№}9) \text{ОБУВ} = 1,6 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,70 \lg \text{Lim}_{ac} - 0,94 - f(\text{№}10) \text{ОБУВ} = 2,8 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,36 \lg \text{DL}_{50} + 0,47 \lg \text{Lim}_{ac} - 1,62 - f(\text{№}11) \text{ОБУВ} = 2,7 \text{ мг/м}^3$$

Среднее значение ОБУВ, рассчитанного по указанным уравнениям, равно 2,37 мг/м³.

При обосновании ОБУВ бензофенона учитывали опыт гигиенического нормирования 4-гидроксibenзофенона, близкого ему по химическому строению, для которого ОБУВ в воздухе рабочей зоны составляет 2 мг/м³.

Заключение

Учитывая изложенное, рекомендован и законодательно утверждён ОБУВ бензофенона в воздухе рабочей зоны 2 мг/м³, агрегатное состояние – аэрозоль (ГН 2.2.5.2308–07). Метод контроля в воздухе рабочей зоны – спектрофотометрический.

Финансирование. Работа проведена за счёт бюджетных средств.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (8): 701-7.
2. Авалиани С.Л., Новиков С.М., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицина В.А., Мишина А.А. Проблемы совершенствования системы управления качеством окружающей среды на основе анализа риска здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2014; 93 (6): 5-8.
3. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действия ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; (9): 4-10.
4. Горохова Л.Г., Соседова Л.М., Мартынова Н.А. Доклиническое исследование как основа гигиенического нормирования производных бензофурана. *Мед. труда и пром. экол.* 2011; (7): 30-3.
5. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Гигиеническое регламентирование 3-бромфенола как основа прогнозирования профессионального риска здоровью работающих. *Медицина в Кузбассе*. 2015; 14 (2): 53-5.
6. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г., Романова Т.В. Токсикологическая оценка флуоксетина как основа его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2013; (6): 16-20.
7. Jeon H.-K., NathSarma S., Kim Y.-J., Ryu J.-C. Toxicokinetics and metabolisms of benzophenone-type UV filters in rats. *Toxicology*. 2008; (248): 89-95.
8. Левчик В., Зуи М. Методи вилучення, концентрування та визначення бензофенону та його похідних. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія*. 2014. 50 (1): 5-12.
9. Gonzalez, A Farbrot, O Larkö, A-M Wennberg. Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole body applications – with and without UV irradiation. *Br. J. Dermatol.* 2006; (154): 337-40.
10. Nakagawa Y., Tayama K. Benzophenone-induced estrogenic potency in ovariectomized rats. *Arch. Toxicology*. 2002; (76): 727-31.
11. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны

и атмосферы: Методические указания 1.1.578-96. М.: Информационно-издательский центр Минздрава России; 1997: 24.

12. Навакатикян М.А., Платонов Л.А. Лабиринт для исследования двигательной активности белых крыс. *Гигиена и санитария*. 1988; 2: 60-2.

References

1. Rakhmanin Y.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollution of the environment. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (8): 701-7. (in Russian)
2. Avaliani S.L., Novikov S.M., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislitina V.A., Mishina A.A. The urgent problems of the improvement of the environment management system based on the analysis of health risk assessment. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93 (6): 5-8. (in Russian)
3. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Russian Federation implementation of WHO global efforts plan on workers health care. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (9): 4-10. (in Russian)
4. Gorokhova L.G., Sosedova L.M., Martynova N.A. Preclinical study as a basis for hygienic regulation of benzofuran derivatives. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (7): 30-3. (in Russian)
5. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Martynova N.A., Gorokhova L.G. Hygienic regulation of 3-bromophenol as a basis for predicting occupational health risk in workers. *Meditsina v Kuzbasse*. 2015; 14 (2): 53-5. (in Russian)
6. Martynova N.A., Gorokhova L.G., Romanova T.V. Toxicological evaluation of fluoxetine as a basis for its hygienic regulation in occupational air. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2013; (6): 16-20. (in Russian)
7. Jeon H.-K., NathSarma S., Kim Y.-J., Ryu J.-C. Toxicokinetics and metabolisms of benzophenone-type UV filters in rats. *Toxicology*. 2008; (248): 89-95.
8. Levchuk V., Zui M. Methods of separation, preconcentration and determination of benzophenone and its derivatives. *Taras Shevchenko National University of Kyiv: Chemistry Bulletin*. 2014; (50): 5-12. (in Ukrainian)
9. Gonzalez, A Farbrot, O Larkö, A-M Wennberg. Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole body applications – with and without UV irradiation. *Br. J. Dermatol.* 2006; (154): 337-40.
10. Nakagawa Y., Tayama K. Benzophenone-induced estrogenic potency in ovariectomized rats. *Arch. Toxicology*. 2002; (76): 727-31.
11. Requirements for the formulation of the experimental researches for the substantiation of the maximum permissible concentrations of industrial chemical allergens in the air of working zone and the atmosphere: Methodological guidelines 1.1.578-96. Moscow: Information and Publishing Center of the Russian Ministry of Health; 1997. (in Russian)
12. Navakatikyan M.A., Platonov L.A. Labyrinth for the study on the motor activity of white rats. *Gigiena i sanitariya*. 1988; (2): 60-2. (in Russian)

Поступила 28.02.2017

Принята к печати 18.10.2017