

## РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ПЛАСТИФІКАТОРУ ДИЗОДЕЦИЛФТАЛАТУ У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

А.В. Харламова, В.Ф. Богоявленська, О.Г. Бичова

ДУ «Український НДІ промислової медицини», м. Кривий Ріг, Україна

**РЕЗЮМЕ.** Мета. На підставі аналізу та узагальнення літературних даних і власних досліджень з токсикологічної характеристики пластифікатору діізодецилфталату проведено обґрунтування його орієнтовно безпечного рівня впливу у повітрі робочої зони.

**Матеріали і методи.** Регламентацію діізодецилфталату у повітрі робочої зони проведено на підставі аналітичного огляду наукових публікацій, використано реферативну базу даних наукових бібліотек і текстову базу даних публікацій PubMed та власні результати досліджень з вивчення токсичних властивостей діізодецилфталату та його гомологів за різних шляхів надходження до організму піддослідних тварин в умовах гострого, підгострого, субхронічного, хронічного експериментів, канцерогенної та мутагенної активності, дії на репродуктивну функцію та ембріогенез, а також вивчення його токсикодинаміки і токсикокінетики. Одержані експериментальні дані підтверджені епідеміологічними дослідженнями.

**Результати.** У роботі надано обґрунтування ОБРВ діізодецилфталату у повітрі робочої зони.

**Висновки.** Для попередження можливого негативного впливу на організм працюючих ОБРВ діізодецилфталату у повітрі робочої зони становить  $1,0 \text{ мг/м}^3$ , агрегатний стан – пари+аерозоль, з позначкою + (Наказ МОЗ України від 13.10.2017 № 1257, зареєстр. в Мін'юсті України 07.11.2017 за № 1353/21221).

**Ключові слова:** ОБРВ, робоча зона, пластифікатор, діізодецилфталат, фталати, токсичність, репродуктивна токсичність, мутагенна, канцерогенна дії

**Вступ.** Диізодецилфталат (DIDP) використовується в якості первинного пластифікатору полівінілхлоридних і епоксидних смол у виробництві полівінілхлоридних пластикатів, плівкових і листових матеріалів, штучних шкір, резино-технічних виробів. DIDP є основним заміником діоктилфталату, його переваги: стабільність, здатність надавати готовим виробам зносостійкість та високу електроізолюючу якість, а також стабільність за високих температур, що актуально для виробництва кабельного пластикату.

**Матеріали та методи дослідження.** Регламентацію DIDP у повітрі робочої зони проведено на підставі аналізу даних літератури з вивчення токсичних властивостей речовини та її гомологів за різних шляхів надходження до організму піддослідних тварин в умовах гострого, підгострого, субхронічного, хронічного експериментів, канцерогенної та мутагенної активності, дії на репродуктивну функцію та ембріогенез; а також вивчення його токсикодинаміки і токсикокінетики. Подразнююча дія DIDP на шкіру та слизові оболонки в експерименті вивчалася відповідно до методичних вказівок [1] з дотриманням міжнародних правил і норм біоетики [2].

Згідно з МУ № 4000-85 [3] обґрунтування ОБРВ DIDP у повітрі робочої зони проводили за допомогою інтерполяцій та екстраполяцій у рядах сполук, близьких за хімічною структурою, фізичними і хімічними властивостям та характером біологічної дії. Визначення агрегатного стану DIDP у повітрі робочої зони проводили відповідно до рекомендацій [4]. Одержані експериментальні дані підтверджені епідеміологічними дослідженнями.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед ефірів о-фталевої кислоти найближчими нормованими гомологами DIDP у повітрі робочої зони є: ди-(2-етилгексил)-фталат (DEHP), динонілфталат (DnNP), дидодецилфталат (DDP), які використовуються в якості пластифікаторів у виробництві полівінілхлоридів для забезпечення їхньої пружності, гнучкості, прозорості, міцності та довговічності. ГДК у повітрі робочої зони для них визначені: DEHP –  $1 \text{ мг/м}^3$  (п+а), II клас небезпеки; DnNP –  $1 \text{ мг/м}^3$  (п+а), II клас небезпеки; DDP –  $1 \text{ мг/м}^3$  (п+а), III клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.005-88.

Структурні формули та фізико-хімічні властивості фталатів представлені у табл. 1 та 2. За зовнішнім виглядом DIDP та його нормовані гомологи – це в'язкі маслянисті

## Структурні формули ефірів ортофталевої кислоти

Хімічна назва	Скорочена назва	CAS RN	Структурна формула
Ди-(2-етилгексил)-фталат	DEHP	117-81-7	
Динонілфталат	DnNP	84-76-4	
Диізодецилфталат	DIDP	26761-40-0	
		68515-49-1	
Дидодецилфталат	DDP	2432-90-8	

Таблиця 2

## Порівняльна характеристика фізико-хімічних властивостей ефірів фталевої кислоти

Показник	Ди-(2-етилгексил)фталат	Динонілфталат	Диізодецилфталат	Дидодецилфталат
Молекулярна маса	390,56	418,61	446,67	502,77
Емпірична формула	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>32</sub> H <sub>54</sub> O <sub>4</sub>
Агрегатний стан, колір	Безбарвна масляниста рідина	Безбарвна рідина	В'язка прозора безбарвна рідина	Прозоре, безбарвне масло
Запах	Легкий запах	Без запаху	Легкий запах	Легкий запах
Щільність при 20 °С, г/см <sup>3</sup>	0,98	0,97	0,97	0,95
Температура плавлення	мінус (55-50) °С	162 – 163 °С	мінус 50 °С	21-23 °С
Температура кипіння	230 °С (5 мм рт. ст.)	279-287 °С (5 мм рт.ст.) 413 °С (760 мм рт.ст.)	250-257 °С (4 мм рт.ст.)	490,6 °С (760 мм рт.ст.)
Тиск парів при 25 °С, мм рт. ст.	9,75x10 <sup>-6</sup>	5,14x10 <sup>-7</sup>	5,28x10 <sup>-7</sup>	—
Розчинність у воді, мг/л	2,70 x 10 <sup>-1</sup> (25 °С)	1,73 x 10 <sup>-5</sup> (25 °С)	0,28 (20 °С)	—
Коефіцієнт розподілу в системі н-октанол / вода. log P	7,6	9,52	10,36	12,47

рідини зі слабким запахом; колір від безбарвного до жовто-коричневого. У гомологічному ряду ефірів о-фталевої кислоти зі збільшенням молекулярної маси підвищується температура кипіння; щільність коливається в межах 0,95-0,98 г/см<sup>3</sup> (20 °С). DIDP та його нормовані гомологи практично не розчиняються у воді. Зі збільшенням молекулярної маси фталатів збільшується коефіцієнт розподілу в системі н-октанол / вода.

Токсична дія фталатів на живий організм обумовлена кількістю карбонових атомів у алкільній групі, в залежності від цього фталати поділяють на низькомолекулярні (вміст карбону ≤ 6 атомів) та високомолекулярні фталати, у яких кількість атомів карбону перевищує 6. Серед нормованих гомологів DIDP до першої групи входить DEHP, до другої – DIDP, DnNP і DDP. Біологічна активність фталатів також знаходиться в прямій залежності від їхньої розчинності у воді та в протилежній – від молекулярної маси.

Токсикологічна характеристика DIDP представлена у [5]. За результатами численних досліджень встановлено, що DIDP чинить місцеву подразнюючу дію на шкіру кролів на рівні 1-2 балів за різної експозиції; реакція зворотна з ефектом лущення шкіри [6]. При нанесенні на шкіру кролів інших фталатів подразнююча дія відсутня або слабо виражена [7, 8].

Після внесення фталатів у кон'юнктивальний мішок ока кролів виявлена гіперемія слизових оболонок: для DIDP на рівні

2 балів [6], для DEHP – 1-2 балів; реакція зникала протягом 48-72 год [7]. При потраплянні інших фталатів на слизові оболонки очей не виявлено виражених ознак пошкодження [8].

Гостра токсичність вказаних фталатів вивчена на різних видах тварин за різних шляхів надходження (табл. 3). За оцінками експертів, фталати характеризуються низькою токсичністю за перорального введення; найбільша токсичність встановлена для DnNP: LD<sub>50</sub> для щурів – 18000 мг/кг. Для інших фталатів LD<sub>50</sub> на щурах становить: DIDP – 64000 мг/кг, DDP > 50000 мг/кг, DEHP > 20000 мг/кг [8–10]. Клінічні прояви інтоксикації у щурів за гострої дії DEHP – зниження рухової активності, загибелі тварин не спостерігалось. Також не виявлено загибель щурів у дозах DIDP до 29100 мг/кг; у тварин мало місце зниження маси тіла та діарея. Видова чутливість щодо мишей та щурів невиражена (коефіцієнт видової чутливості < 3) [8].

У зв'язку з високою температурою кипіння фталатів і низькою летючістю виникають труднощі створення умов для визначення LC<sub>50</sub>. За інгаляційної дії DEHP у концентрації 10,62 мг/л (технічно найвища доза утворення аерозолів) протягом 4 год загибель тварин не встановлена [7]. Для щурів за інгаляційної дії DIDP протягом 4 год LC<sub>50</sub> перевищує 12,54 мг/л. У тварин, які інгаляційно піддавалися дії DEHP та DIDP, виявлено однотипну картину інтоксикації: зниження показників маси тіла, які протягом 14 днів зрівнялися з

Таблиця 3

Параметри токсичності фталатів в умовах гострої дії

Показник	Ди-(2-етилгексил)фталат	Динонілфталат	Диізодецилфталат	Дидодецилфталат
LC <sub>50</sub> за інгаляційної дії	—	—	щури >12,54 мг/л	—
LD <sub>50</sub> за перорального надходження	> 20000 мг/кг (щури) > 10 000 мг/кг(миші)	18000 мг / кг (щури); 21500 мг / кг (миші)	64000 мг/кг (щури) > 6000 мг/кг (щури)	> 50 000 мг/кг (щури, миші)
LD <sub>50</sub> при аплікації на шкіру	25 000 мг/кг (кролі) 10 000 мг/кг (морські свинки)	> 3160 мг/кг (кролі)	> 3160 мг/кг (кролі)	

контрольними значеннями; при гістологічному дослідженні виявлено осередки запалення в легенях, коефіцієнти маси легень практично не відрізнялися від контрольних значень [6].

У гострих та повторних дослідах виявлено здатність фталатів проникати через шкірні покриви. Навіть за високих доз (3000-10000 мг/кг) фталати не викликали загибелі піддослідних тварин, але спостерігалися зміни найбільш чутливих показників стану нервової системи. При однократному нанесенні DIDP у дозі 3160 мг/кг протягом 24 год на шкіру кролів спостерігалася помірна шкірно-резорбтивна дія, яка проявлялася анорексією та помірною депресією в усіх тварин. Після припинення дії речовини стан тварин нормалізувався, розтин не показав значних патологічних змін шкіри кролів [9, 11]. Нанесення на шкіру шурів DnNP у концентрації 5 мл/кг протягом 7 днів призвело до пригнічення тварин, що вказує на нейротоксичну дію речовини [8].

Для DEHP  $I_{cum}$  розрахований на рівні 2,3-2,7; відсутня суттєва різниця у прояві кумулятивного ефекту залежно від початкової дрібності введення ( $1/5 LD_{50}$ ,  $1/10 LD_{50}$ ,  $1/20 LD_{50}$ ), що вказує на його високу небезпечність хронічної дії. Величини  $I_{cum}$  DnNP та DDP (відповідно 10,0 та > 12) свідчать про їхню невисоку кумулятивну здатність [8].

За результатами гострої дії фталатів виявлено найбільшу чутливість нервової системи. Поріг однократної дії  $Lim_{ac}$  за зміною показників нервової системи (СПП та поведінкові реакції) становить для DEHP – 105 мг/м<sup>3</sup>, DDP – 94 мг/м<sup>3</sup>, DnNP – 72 мг/м<sup>3</sup>. За розрахунковим методом  $Lim_{ch}$  для DEHP визначений на рівні 10,0 мг/м<sup>3</sup>, DDP – 9,0 мг/м<sup>3</sup>, DnNP – 8,0 мг/м<sup>3</sup> [8].

За результатами тесту Магнусона і Клігмана та тесту Buehler на морських свинках не виявлено ознак сенсibilізаційної дії DEHP та DIDP. У модифікованому тесті Buehler виявлено позитивну реакцію на DIDP, що експерти пов'язують із впливом домішок, оскільки склад композиції DIDP не був повністю визначений. Патч-тестові дослідження, проведені на волонтерах, не виявили позитивних реакцій, а також у літературних джерелах не опи-

суються випадки сенсibilізуючої дії DIDP у працюючих (встановлений тільки один випадок дерматиту) тому сенсibilізуюча дія DIDP є малоюмовірною [6, 7].

За інгаляційного шляху надходження DEHP до організму шурів протягом 4 тижнів не виявлений негативний вплив на гонади та фертильність самців, NOAEL становить 1000 мг/м<sup>3</sup> [7]. За інгаляційної дії DIDP у концентрації  $505 \pm 7$  мг/м<sup>3</sup> (6 год на добу, 5 разів на тиждень) протягом 2 тижнів не помічено зовнішніх ознак інтоксикації. Патогістологічні зміни виявлено в легенях: спостерігалось збільшення ширини альвеолярної септи, запальні процеси в інтерстиціальній тканині [6].

Дослідження субхронічної токсичності DEHP при пероральному надходженні з кормом проведені на щурах, мишах, кролях, кішках, мавпах, DIDP – на щурах та собаках. В умовах субхронічної дії DIDP властива гепатотоксична дія. Найбільш чутливим видом лабораторних тварин виявилися собаки: NOAEL при пероральному надходженні протягом 13 тижнів – 15 мг/кг. Для шурів при згодовуванні DIDP протягом 90 днів величини NOAEL встановлені на рівні 60 мг/кг (самки), 200 мг/кг (самці); лімітуючий показник – збільшення абсолютної маси печінки (табл. 4). Патологічні зміни в сім'яниках, яєчниках, печінці та нирках не виявлені [6, 11].

При згодовуванні щурам DEHP протягом 13 тижнів у самців спостерігався дозозалежний гонадотоксичний ефект: за концентрації 37,6 мг/кг мала місце вакуолізація клітин Сертолі (7/9), що є ранньою морфологічною ознакою ураження яєчка, за концентрації 375,2 мг/кг – зниження абсолютної та відносної маси тестикул, збільшення частоти вакуолізації клітин Сертолі (9/10), порушення сперматогенезу. За показником вакуолізації клітин Сертолі значення NOAEL виявлене на рівні 3,7 мг/кг [7].

Дія DEHP за хронічного впливу вивчалась на щурах, мишах, морських свинках, собаках. За результатами дворічних досліджень встановлено, що DEHP чинить нефротоксичну дію, вираженість симптомів дозозалежна: від збільшення абсолютної та відносної маси нирок, мінералізації ниркового сосочка до розвитку та прогресування нефропатії при найвищій дозі 789

## Значення NOAEL фталатів в умовах субхронічної та хронічної дії [1-18]

DEHP		DIDP	
Вид тварин, тривалість дослідження, шлях надходження	NOAEL	Вид тварин, тривалість дослідження, шлях надходження	NOAEL
<b>Субхронічний експеримент</b>			
Щури, 13 тижнів, з кормом	Гонадотоксичність: 3,7 мг / кг (самці)	Щури, 13 тижнів, з кормом	Гепатотоксичність: 60 мг/кг (самки) 200 мг/кг (самці)
Миші, 13 тижнів, з кормом	8,100 мг/кг (LOAEL)	Собаки, 13 тижнів, з кормом	Гепатотоксичність: 15 мг/кг
<b>Хронічний експеримент</b>			
Щури, 102 тижні, з кормом	7 мг / кг (LOAEL)		
Щури, 104 тижні, з кормом	Нефротоксичність, гепатотоксичність 28,9 мг/кг (самці) 36,1 мг/кг (самки)		
<b>Репродуктивна токсичність</b>			
Щури самці, три покоління, з кормом	4,8 мг/кг (гонадотоксичність, самці) 46 мг/кг (фертильність, самці)	Щури, тест двох поколінь, з кормом	33 мг/кг (F <sub>2</sub> )
Щури, 104 тижні, з кормом	28,9 мг/кг (самці)		
<b>Вплив на ембріогенез</b>			
Щури, три покоління, з кормом	4,8 мг/кг (гонадотоксичність) 46 мг/кг (фертильність)	Щури, тест двох поколінь, з кормом	253 мг/кг
Щури, з 6 по 15 день гестації, через шлунковий зонд	200 мг/кг (для материнського організму та плодів)	Щури, з 6 по 15 день вагітності, через шлунковий зонд	500 мг/кг
Миші, 0-17 день гестації, з кормом	44 мг/кг (для материнського організму та плода)		

мг/кг для самців та 938,5 мг/кг для самок. NOAEL становить для самців 29 мг/кг, для самок – 36 мг/кг (збільшення абсолютної та відносної маси нирок) [7].

За результатами численних досліджень різної тривалості встановлено, що фталати, зокрема DEHP, DnNP та DIDP інду-

кують проліферацію пероксисом у печінці піддослідних тварин. Автори вказують на більшу гепатотоксичність фталатів для щурів та мишей у порівнянні з іншими піддослідними тваринами через особливості їхнього метаболізму. Серед фталатів найбільший гепатотоксичний ефект на орга-

нізм гризунів встановлений для ДЕНР, ефект є дозозалежним і проявляється гепатомегалією, викликанною проліферацією гепатоцитів, збільшенням кількості пероксисом, розвитком гепатоцелюлярних пухлин [6, 7, 12].

Найбільш виражена репродуктивна токсичність серед вказаних фталатів притаманна ДЕНР. У тесті двох поколінь виявлений дозозалежний гонадотоксичний ефект: ДЕНР у дозі 14 мг/кг призводить до атрофії тестикул у щурів, 359 мг/кг – до їхньої повної атрофії та аспермії. Доведено, що ДЕНР викликає антиандрогенні, антиестрогенні ефекти, порушення статевої диференціації, формування репродуктивних аномалій, прискорює терміни настання статевої зрілості у самок. [7, 13-14]. Шури, які не досягли статевої зрілості, є більш чутливими до дії ДЕНР, ніж дорослі тварини. Для характеристики ризиків ДЕНР NOAEL визначений на рівні 4,8 мг/кг (за показниками гонадотоксичності) [7].

За результатами тесту двох поколінь встановлений негативний вплив DIDP на індекси виживаності в обох поколіннях щурів, для оцінки ризиків NOAEL встановлений на рівні 33 мг/кг [6].

Встановлено, що DIDP властива ембріотоксична дія. Надходження DIDP вагітним щурам з 6 по 15 день гестації індукує розвиток скелетних аномалій у плодів (поява шийних і поперекових зародкових ребер), NOAEL = 500 мг/кг [6].

За тестом двох поколінь встановлено, що DIDP негативно впливає на кількість нормальних сперматозоїдів щурів, виражену у процентному відношенні, що в цілому не впливає на фертильність тварин. Гістологічні дослідження не виявили патологічних змін у репродуктивних органах статевозрілих щурів обох статей (2-річні дослідження) [15]. Порівняльна оцінка репродуктивної токсичності ДЕНР і DIDP показала, що на рівні однієї дози та за однакових умов досліджень ДЕНР викликає атрофію тестикул у 2,5% випадка, тоді як за дії DIDP не спостерігали жодних гістологічних змін у гонадах. За показником зниження маси тіла у двох поколіннях NOAEL становить 253 мг / кг [6].

На відміну від DIDP, ДЕНР на рівні низьких доз виявляє тератогенну дію. Згодовування мишам ДЕНР (دوزи 0, 44,

91, 191, 293 мг/кг) протягом 0–17 днів гестації призводить до появи скелетних, вісцеральних, зовнішніх вад розвитку, зниження маси плода, збільшення пренатальної смертності. NOAEL для материнського організму та плода – 44 мг/кг [7, 16].

Естрогенна активність DIDP не була доведена у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, вивчення антиандрогенної активності DIDP продовжуються *in vitro* [6, 9].

DIDP у достатньому наборі тестів *in vitro* (тест Еймса з метаболічною активацією та без неї; тест на мутації в клітинах лімфоми миші L5178Y та клітинах лінії Balb/c-3T3 з метаболічною активацією та без неї) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на кістковому мозку мишей) не виявив мутагенної активності [6, 9].

У літературних джерелах не надаються відомості щодо канцерогенних властивостей DIDP в умовах хронічної дії. За результатами дворічних досліджень доведено, що ДЕНР є гепатоканцерогеном для мишей та щурів обох статей, викликає лейкемію (MCL) у щурів-самців, для самців-щурів NOAEL для індукції пухлини печінки і MCL були встановлені на рівні 29 мг/кг. Вчені пов'язують гепатоканцерогенність ДЕНР для щурів та мишей з активацією проліферації пероксисом (активація PPAR $\alpha$ ), існують докази, що люди менш чутливі до гепатотоксичного впливу, викликаного проліферацією пероксисом [7]. Міжнародною агенцією з дослідження раку (IARC) задекларовано, що ДЕНР відноситься до групи B2 – ймовірний канцероген для людини [17]. DIDP та інші високомолекулярні фталати за IARC не класифікуються.

На підставі отриманих даних встановлено, що DIDP за параметрами гострої токсичності при потраплянні до організму перорально, через органи дихання, шкіру відноситься до малотоксичних речовин. Біологічна дія, виходячи з клінічних проявів інтоксикації, морфологічних змін внутрішніх органів і показників, вивчених у хронічних дослідженнях, аналогічна для всього гомологічного ряду фталатів.

Серед нормованих гомологів DIDP, близьких за хімічною структурою, фізичними і хімічними властивостям та характером біологічної дії в умовах субхронічного та хронічного впливу вираженими систем-

ними та репродуктивними токсичними властивостями на організм тварин володіє ДЕНР. Для DIDP, DnNP та DDP здебільшого не задекларовано канцерогенних, мутагенних властивостей і репродуктивної токсичності.

Виходячи з фізико-хімічних показників, токсичних властивостей DIDP та порівнюючи їх з токсичними параметрами нормованих фталатних гомологів за різних шляхів надходження до організму тварин в умовах гострого, підгострого, субхронічного та хронічного дослідів, при вивченні віддалених ефектів (мутагенних, канцерогенних, тератогенних, ембріотоксичних, вплив на репродуктивну функцію) рекомендована величина ОБРВ у повітрі робочої зони  $1,0 \text{ мг/м}^3$ , агрегатний стан – пари+аерозоль, з позначкою +.

Ця величина ОБРВ підтверджена результатами епідеміологічних досліджень по вивченню впливу пластифікатору на працівників різних професій в умовах полівінілхлоридної обробної промисловості. При клінічному обстеженні 54 працюючих (робочі концентрації DIDP у виробничих приміщеннях знаходились у межах  $0,02\text{--}2 \text{ мг/м}^3$ ) не виявлено ознак негативного впливу на дихальну та периферичну нервову системи, тільки незначну кількість метаболітів речовини було виявлено в сечі [18].

## Висновки

1. DIDP та його гомологи за параметрами гострої токсичності відносяться до малотоксичних речовин; їм властива слабо виражена подразнююча дія на слизові оболонки та шкіру, помірна шкірно-резорбтивна дія. ДЕНР та DIDP, як і переважна кількість фталатів, не володіють сенсibiliзуючими властивостями.

2. Серед гомологічного ряду фталатів в умовах субхронічної та хронічної дії вираженими токсичними властивостями за тривалої дії на організм тварин володіє ДЕНР. Біологічна дія фталатів, вивчена у ході хронічних дослідів, аналогічна для всього гомологічного ряду, речовинам властива гепатогенна та нефротоксична дія.

3. Мутагенна, канцерогенна, тератогенна, ембріотоксична активність та репродуктивна токсичність DIDP не є лімітуючими при оцінці його небезпеки. Основним у характері токсичної дії DIDP за тривалого надходження до організму є гепатотоксична дія.

4. На підставі інтерполяцій та екстраполяцій у ряду фталатів, близьких за хімічною структурою, фізичними і хімічними властивостям та характером біологічної дії, обґрунтована і затверджена величина ОБРВ у повітрі робочої зони –  $1,0 \text{ мг/м}^3$ , агрегатний стан – пари+аерозоль, з позначкою + (Наказ МОЗ України від 13.10.2017 № 1257, зареєстр. в Мін'юсті України 07.11.2017 за № 1353/21221).

## ЛІТЕРАТУРА

1. 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 от 11.08.1980, № 2196-80. – М., 1980. – 18 с.
2. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Official Journal of the European Communities. EEC regulation. – L-358. – P. 1–28.
3. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны [утв. МЗ СССР от 15.09.85, № 4000-85]. – М., 1985. – 34 с.
4. Руководство по контролю вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Справочное издание / С.И. Муравьева, М.И. Буковский, Е.К. Прохорова [и др.] – М.: Химия, 1991. – С. 9–15.
5. Харламова А.В. Токсикологічна характеристика пластифікатору діізодецилфталату/ А.В. Харламова, В.Ф. Боявленська, О.Г. Бичова // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2018. – № 1 (81). – С. 57–62.
6. European Commission EUR 20785EN European Union Risk Assessment Report 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) - Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. - 2003. – V. 36. - 224 pp. [https://echa.europa.eu/documents/10162/190cf4c4-b597-4534-9b71-f79fce55050b].
7. European Union Risk Assessment Report EUR 23384 EN bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) - Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. – 2008. – V. 80. – 575 pp. [https://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb].
8. Тимофиевская Л.А. Закономерности токсического действия и ускоренное нормирование в ряде эфиров о-фталевой кислоты / Л.А. Тимофиевская, С.Е. Балынина, И.И. Иванова // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1988. – № 7. – С. 52-54.
9. NICNAS. Diisodecyl phthalate. Di-n-octyl phthalate. Priority Existing Chemical. Assessment Report 39. Sydney,

- NSW: National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. – 2015. – 57 p. [https://www.nicnas.gov.au /data/assets/word\_doc /0004 /34843/PEC39-Diisodecyl-phthalate-and-Di-n-octyl-phthalate.docx].
10. NICNAS. Diethylhexyl phthalate Priority Existing Chemical. Assessment Report 32. Sydney, NSW: National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. – 2008. – 1-78 p. [https://www.nicnas.gov.au/ \_\_data/assets/word\_doc /0008/34847/ PEC32-DEHP.docx].
  11. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Diisodecyl phthalate (DIDP). Research Triangle Park, National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. CERHR. (Centre for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) (2003). NIH Publication No. 03-4485. – 2003. [https://www.cpsc.gov/s3fs-public/nihDIDP042003.pdf].
  12. Peroxisome induction studies on seven phthalate esters / E.D. Barber, M. Cifone [et al. ] // *Rundell Toxicol Ind Health*. – 1987. – №3(7). – P. 7–24.
  13. Hannon P.R. Daily exposure to Di(2-ethylhexyl) phthalate alters estrous cyclicity and accelerates primordial follicle recruitment potentially via dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in adult mice. // P.R.Hannon, J.Peretz, J.A. Flaws // *Biol. Reprod.* – 2014. – № 90(6). – P. 136.
  14. Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate disrupts placental growth and development in pregnant mice // Zong T, Lai L, Hu J [et al.] // *J Hazard Mater.* – 2015. - № 297. – P. 25–33. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 25935407].
  15. Two-generation reproduction studies in rats fed diisodecyl phthalate / L.J. Hushka, S.J. Waterman, L.H. Kellerb [et al.] // *Reproductive Toxicology.* – 2001. – 15. – P. 153– 169.
  16. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). Shelby MD.NTP CERHR MON. 2006 Nov;(18):v, NIH Publication № 06-4476. – 308 p. [https://ntp.niehs.nih.gov /ntp/ohat/phthalates/dehp-monograph.pdf].
  17. Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – V. 77. – C. 1–529. [https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads /2018/06/mono101-006.pdf].
  18. Nielsen J. Phthalate ester exposure – Air level and health of workers processing polyvinylchloride / J. Nielsen, B. Akesson, S. Skerfving // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* – 1985. – 46. – P. 643–647.

#### РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ПЛАСТИФІКАТОРА ДІИЗОДЕЦИЛФТАЛАТА В ВОЗДУХЕ РАБОЧОЇ ЗОНИ

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

ГУ «Український НІІ промислової медицини», г. Кривий Ріг, Україна

**РЕЗЮМЕ.** *Цель.* На основі аналізу і обобщення літературних даних і власних досліджень по токсикологічній характеристиці пластифікатора діізодецилфталата проведено обґрунтування його орієнтованого безпечного рівня впливу в повітрі робочої зони.

**Матеріали і методи.** Регламентация діізодецилфталата в повітрі робочої зони проведена на основі аналітичного огляду наукових публікацій, виконаного з використанням реферативної бази даних наукових бібліотек і текстової бази даних публікацій PubMed, а також власних результатів досліджень по вивченню токсичних властивостей діізодецилфталата і його гомологів при різних шляхах потрапляння в організм подопытних тварин в умовах гострого, підострого, субхронічного, хронічного експериментів; канцерогенної і мутагенної активності, дії на репродуктивну функцію і ембріогенез; а також вивчення його токсикодинаміки і токсикокінетики. Отримані результати підтверджені епідеміологічними дослідженнями.

**Результати і висновки.** В роботі дано обґрунтування ОБУВ діізодецилфталата в повітрі робочої зони. Для запобігання можливого неадекватного впливу на організм працюючих ОБУВ діізодецилфталата в повітрі робочої зони складає 1,0 мг/м<sup>3</sup>, агрегатний стан - пари+аерозоль, з пометкою + (Приказ МЗ України від 13.10.2017 № 1257, зареєстр. в Міністерстві України 07.11.2017 под № 1353/21221).

**Ключові слова:** ОБУВ, робоча зона, пластифікатор, діізодецилфталат, фталати, токсичність, репродуктивна токсичність, мутагенне, канцерогенне дії.

#### REGULATION OF DIISODECYL PHTHALATE PLASTICIZER IN THE AIR OF WORKING ZONE

A. Kharlamova, V. Bohoiavlenska, O. Bychova

State Institution “Ukrainian Scientific and Research Institute of Industrial Medicine”, Kryvyi Rih, Ukraine

**ABSTRACT. Objective.** Based on the analysis and compilation of the literature data and own studies on toxicological characteristics of diisodecyl phthalate plasticizer, substantiation of its tentative safe exposure level in the air of the working zone was performed.

**Materials and Methods.** Regulation of diisodecyl phthalate in the air of the working zone was performed based on the analytical review of the scientific publications, reference database of scientific libraries and PubMed text database of publication, as well as own results of studies of the toxicological properties of diisodecyl phthalate and its homologs under different ways of penetration of experimental animals in conditions of acute, subacute, subchronic, chronic experiments, carcinogenicity and mutagenicity, effect on reproductive function and embryogenesis, as well as investigation of its toxicodynamics and toxicokinetics was used. The resulting experimental findings were confirmed by the epidemiological studies.

**Results.** This work provides substantiation of tentative safe exposure level (TSEL) of diisodecyl phthalate in the air of the working zone.

**Conclusion.** For prevention of the possible negative effect on the body of workers, TSEL of diisodecyl phthalate in the air of working zone is 1.0 mg/m<sup>3</sup>, physical state — vapour + aerosol, with a mark + (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1257 as of 13.10.2017 registered with the Ministry of Justice of Ukraine under No. 1353/21221 as of 07.11.2017).

**Key Words:** TSEL, working zone, plasticizer, diisodecyl phthalate, phthalates, toxicity, reproductive toxicity, mutagenicity, carcinogenicity.

Надійшла до редакції 14.12.2018 р.