

РЕГЛАМЕНТУЮЧА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 613.6:614.72:547

ОБҐРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ ВІНІЛТРИМЕТОКСИСИЛАНУ 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, Україна

РЕЗЮМЕ. На підставі аналізу літературних джерел та власних досліджень з вивчення токсичних властивостей вінілтриметоксисилану за різних шляхів надходження до організму піддослідних тварин в умовах гострого, підгострого, субхронічного експериментів, канцерогенної та мутагенної активності, дії на репродуктивну функцію та ембріогенез розрахований ОБВР реагенту в повітрі робочої зони на рівні 5 мг/м³.

Ключові слова: вінілтриметоксисилан, ОБВР, токсичність, повітря робочої зони.

Вступ. Вінілтриметоксисилан (VTMS) застосовується в якості пластифікатора при виготовленні пластмас, добавки для наповнювачів, еластомерів, адгезивів та герметиків при металообробці, захисті будівель тощо. VTMS зв'язує наповнювачі в полімерах, робить поверхні гідрофобними та олеофобними, диспергує наповнювачі та пігменти в композитах, зшиває різні полімери, в тому числі поліетилен та полівінілхлорид, що покращує їхню міцність і термостійкість.

Вінілтриметоксисилан (VTMS) C₅H₁₂O₃Si (CAS №: 2768-02-7), молекулярна маса 148,23; прозора безбарвна або світло-жовта рідина зі слабким ароматичним запахом; температура кипіння 123°C (10¹³ гПа); температура плавлення — мінус 97°C; щільність — 0,97 г/см³ (20°C); розчинність у воді — 504300 мг/л (25°C); тиск насичених парів 15,93 гПа (25°C). Оскільки VTMS є гідролітично нестабільним, коефіцієнт розподілу октанол/вода не може бути визначений [1].

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 ОБВР VTMS у повітрі робочої зони проведено на підставі аналізу даних літератури з вивчення токсичних властивостей реагенту при різних шляхах надходження в організм піддослідних тва-

рин в умовах гострого, підгострого, субхронічного експериментів; канцерогенної та мутагенної активності, дії на репродуктивну функцію.

Дослідження подразнюючої дії VTMS на шкіру та слизові оболонки в експерименті проведені у відповідності з методичними вказівками [2]. Для оцінки подразнюючої дії VTMS 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. Всі маніпуляції здійснювали у відповідності з положенням «Європейської Конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня, 1986 р.) ETS № 123[3].

Агрегатний стан пластифікатора в повітрі робочої зони визначали за фізико-хімічними параметрами згідно [4]. Розрахунок ОБВР вінілтриметоксисилану в повітрі робочої зони проведено відповідно до МУ за рівняннями, що враховують його токсикологічні та фізико-хімічні властивості [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що VTMS властива

**РЕГЛАМЕНТУЮЧА
ТОКСИКОЛОГІЯ**

подразнююча дія, про що свідчить еритема на рівні 1-2 балів, невеликий набряк та лущення шкіри на місці аплікації через 5-7 днів. За результатами літературних джерел після одноразової дії при експозиції 4 год. VTMS чинить подразнюючу дію на шкіру кроликів, яка проявлялася еритемою від малого до помірного ступеня та незначним набряком, через 7 днів спостерігалось лущення шкіри. Індекс подразнення шкіри PDII становить 2,1, що дає підстави віднести VTMS до речовин, які помірно подразнюють шкіру [1].

Після внесення 0,1 мл нативної речовини в кон'юнктивальний мішок ока кроликам спостерігалось слабе подразнення; ефект мав зворотний характер і зникав протягом одного дня. За опрацьованими літературними джерелами встановлено, що VTMS слабо подразнює слизові оболонки очей кроликів протягом 30-60 хв., реакція зворотна. Речовина не пошкоджує рогівку та райдужну оболонку ока тварин [1]. Результати інших досліджень вказують, що речовині не властива подразнююча дія на слизові оболонки очей [6, 7]. Дані щодо подразнення шкіри та слизових оболонок у працівників, які контактують з VTMS на виробництві, в літературних джерелах не наведені.

Сенсибілізуючі властивості VTMS вивчалися за допомогою тестів максимізації на морських свинках (GPMT) та Buehler. За результатами трьох досліджень за тестом GPMT речовині не властива сенсибілізуюча дія [8-10]. Результати досліджень за тестом Buehler вказують, що VTMS викликає сенсибілізацію організму морських свинок: 13/20 тварин показали позитивні реакції [11]. Тест Buehler є менш чутливим у порівнянні з GPMT: для постановки тесту вибрані концентрації VTMS для індукційної фази – 100%, для провокаційної – 25%. Можливо, на результати досліджень за тестом GPMT впливає вибір розчинника (мінеральне масло) та вибрана доза для індукційної експозиції (5%), яка за методом має бути такою, що викликає максимально легке або помірне подразнення шкіри. Таким чином, існує потенційна можливість для сенсибілізації організму працюючих, які контактують з пластифікатором.

Гостра токсичність досліджена при інгаляційному, оральному та шкірному надходженні до організму шурів (табл. 1).

Підгостра та субхронічна токсичність. В опрацьованій літературі досліджено токсичність VTMS при повторних дозах при інгаляційному та пероральному шляхах

Таблиця 1

Показники гострої токсичності VTMS

Види тварин, шляхи надходження	LC ₅₀ / LD ₅₀	Ознаки інтоксикації
Щури, інгаляційно	LC ₅₀ = 16,8 мг/л, самці та самки	Рухова гіпофункція, блефароспазм, сльозотеча, утруднене дихання, атаксія, прострація, тремор, пригнічення рефлексів [12].
Щури, орально через шлунковий зонд	LD ₅₀ ≈ 7120 мг/кг, самці; LD ₅₀ ≈ 7236 мг/кг, самки	Прострація і дискоординація рухів; червоні та коричневі виділення навколо рота та носа, сльозотеча, пілоерекція [13].
Щури, орально через шлунковий зонд	LD ₅₀ ≈ 7954 мг/кг, самці та самки	Млявість, пронос протягом 6 год після введення з подальшим виділенням сукровиці навколо рота і ніздрів протягом 24 год [7].
Кролики, нанесення на шкіру	LD ₅₀ ≈ 3880 мг/кг, самці; LD ₅₀ ≈ 3259 мг/кг, самки	На шкірі еритема, екхімоз і лущення, гіпоактивність, прострація [6].

**РЕГЛАМЕНТУЮЧА
ТОКСИКОЛОГІЯ**

надходження. Встановлено, що інгаляційна дія парів VTMS у концентрації 750 ppm протягом 9 днів призводить до подразнення слизових оболонок очей та носа, на що вказують розвиток некротичного риніту та некротичного кератиту у щурів. Виявлено множинні ознаки інтоксикації організму: зниження маси тіла, помутніння рогівки, папілярний некроз нирок; концентрація реагенту 1500 ppm викликає загибель тварин [12].

Після субхронічного інгаляційного впливу VTMS протягом 14 тижнів у концентрації 2,4 мг/л токсичні ефекти виявлені, насамперед, на сечовому міхурі та нирках. LOAEL системної токсичності = 0,60 мг/л (для самців: зниження осмоляльності сечі та концентрації електролітів; для самок - незначне зменшення маси тіла); NOAEL = 0,06 мг/л [14].

VTMS при пероральному надходженні щурам протягом 42 днів, в першу чергу, вражає сечовий міхур, кишечник, нирки і тимус. Для самців за появою гістопатологічних змін у сечовому міхурі, для самок за показником зниження маси тимуса встановлені рівні LOAEL = 62,5 мг/кг [15].

Репродуктивна токсичність. При пероральному надходженні щурам VTMS через шлунковий зонд не встановлений негативний вплив на показники фертильності тварин. NOAEL для репродуктивної токсичності самців становить 1000 мг/кг, для самок – 250 мг/кг (за показником скорочення естрального циклу). Речовина не чинить ембріотоксичної дії, не впливає на показники розвитку потомства, NOAEL на рівні 1000 мг/кг [15].

При інгаляційному впливі VTMS на організм самок у період органогенезу (6-15 днів гестації) NOAEL для токсичності вагітних самок визначений на рівні 0,15 мг/л. Встановлено, що у плодів дещо запізнюється осифікація окремих ділянок скелета, за цим показником встановлений NOAEL для розвитку плода – 0,60 мг/л [16].

Інгаляційний вплив VTMS протягом 14 тижнів на щурів не викликає зміни репродуктивних органів тварин при мікроскопічному та гістопатологічному дослідженні [14].

Генотоксичність. VTMS не індукує *in vitro* генні мутації у бактерій (тест Еймса і тест зворотної мутації бактерій) та клітинах ссавців (сестринський хроматичний

обмін в клітинах яєчника китайського хом'ячка); не чинить генотоксичного ефекту *in vivo* в тесті мікроядер [10, 17, 18]. Але за результатами досліджень *in vitro* – цитогенетичних аналізів у клітинах яєчника та легень китайського хом'ячка – VTMS викликає хромосомні аберації лише в умовах метаболічної активації [19]. За іншим тестом оцінки впливу VTMS на хромосомні аберації визначений негативний результат. Таким чином, за результатами опрацьованих літературних джерел встановлено, що VTMS невластива генотоксична дія. В базі даних EPA, IARC, OSHA та ACGIH VTMS не класифікований за канцерогенними властивостями.

Грунтуючись на положеннях МУ [5], для розрахунку ОБРВ VTMS у повітрі робочої зони були вибрані рівняння 62 та 43. Розрахунок ОБРВ також проводили з використанням сплайн-моделі множинної нелінійної залежності ОБРВ від сукупності показників – параметрів токсикометрії та фізико-хімічних показників.

Орієнтовно безпечний рівень впливу VTMS у повітрі робочої зони 5 мг/м³, агрегатний стан – пари.

Розроблено та погоджено Комісією з методів контролю небезпечних факторів методика виконання вимірювань масової концентрації VTMS у повітрі робочої зони спектрофотометричним методом. Нижня межа вимірювання в об'ємі проби, що аналізується, 0,1 мкг. Розрахована відносна сумарна похибка виконання вимірювання за даною методикою становить $\delta = 16,9\%$, що не перевищує вимог ГОСТ 12.1.005 п. 5.4 (сумарна похибка вимірювань концентрацій шкідливої речовини не повинна перевищувати $\pm 25\%$) [20].

Висновки. 1. Пластифікатор VTMS помірно подразнює шкіру і викликає слабе подразнення слизових оболонок в експерименті. Існує потенційна можливість для сенсibiliзації організму працюючих, які контактують з реагентом на виробництві. VTMS властива помірна шкірно-резорбтивна дія; мутагенний ефект не встановлений. У базі даних EPA, IARC, OSHA та ACGIH VTMS не класифікований за канцерогенними властивостями. Реальні шляхи надходження до організму працюючих – через дихальні шляхи та, в меншому ступені, через шкіру.

**РЕГЛАМЕНТУЮЧА
ТОКСИКОЛОГІЯ**

2. На підставі експериментальних даних, літературних джерел і проведених розрахунків обґрунтовано ОБРВ вінілтри- метоксисилану в повітрі робочої зони — 5 мг/м³ (пари).

ЛІТЕРАТУРА

1. OECD Vinyl trimethoxysilane (VTMS). SIDC SIDS Initial Assessment Report For SIAM 28. Paris, France, 15-17April. - 2009. — 31 p.
2. 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.
3. European convention for the protection of vertebrate animals for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe, Strasbourg, 1986. — 53 p.
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. — 368 с.
5. 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.
6. Silane A-171: Acute toxicity and primary irritancy studies. — Bushy Run Research Center. — Report number 47-115 August 3. — 1984.
7. Six silane samples: Acute toxicity investigations. — Consultox Laboratories. — Study number CL76:16:1234. Degussa-Huls AG-Nr.: 76-0043-DKT February, 1976.
8. Guinea pig maximization study of A-171. — WIL Research Laboratories, Inc. — Study number WIL-242182. March 24. — 2000.
9. Guinea pig maximization study of Silquest(R) A-171 silane (hydrolysis product). — WIL Research Laboratories, Inc. - Study number WIL-242006. September 23, 1996.
10. Test on the skin sensitization of DYNASYLAN VTMO on the Guinea Pig (Maximization test according to Magnusson and Kligman). — Huls. — 1993. — Final Report Nr. HS-93/0101-1. Degussa-Huls AG-Nr.: 93-0359-DGT. 01/17/94.
11. Test on the skin sensitization of DYNASYLAN VTMO on the Guinea Pig (Method of Buhler). — Huls. — 1993. — Final Report Nr. HS-93/0101. Degussa-Huls AG-Nr.: 93-0329-DGT.10/05/93.
12. Vinyltrimethoxysilane(A-171) Nine-day vapor inhalation study with rats. — Bushy Run Research Center (1986). — Reportnumber. — 49 — 46 July 29, 1986.
13. Silane A-171: Acute toxicity and primary irritancy studies. Bushy Run Research Center. — Report number 47-115 August 3, 1984.
14. Vinyltrimethoxysilane (A-171) Fourteen-week vapor inhalation study on rats. - Bushy Run Research Center. 1990. — Report number 52-53 March 26. — 1990.
15. Ethenyltrimethoxysilane: under the auspices of the National Institute of Health Sciences (NIHS). — Hashima Laboratory, Nihon Bioresearch Inc. (YEAR not available). Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan.
16. Developmental toxicity evaluation of maternally inhaled A-171 vapor in CD(R) rats. - Bushy Run Research Center. — 1993. — Studynumber 91U0080 December 21, 1993.
17. S. typhimurium Reverse Mutation Assay(Ames-Test) with DynasyLAN VTMO. — Huls. — 1996. — Final Report № AM-96/20.Degussa-Huls AG-Nr.: 96-0201-DGM October 11, 1996.
18. OrganofunctionalSilane A-171 (Vinyltrimethoxysilane): In vitro genotoxicity studies: CHO/HGPRT gene mutation test, Sister chromatid exchange assay. — Bushy Run Research Center. — 1984. — Report number 47—147 October 29, 1984.
19. OrganofunctionalSilaneA-171 (Vinyltrimethoxysilane): In vitro cytogenetic studieswith Chinese hamster ovary cells. — Bushy Run Research Center. 1985. — Reportnumber 47—167 February 4, 1985.
20. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. ГОСТ 12.1.005. — 88. [офиц. изд.]. [Действует с 1989—01—01].

**ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНИЛТРИМЕТОКСИСИЛАНА 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 винилтриметоксисилана при различных путях поступления в организм лабораторных животных в условиях острого, подострого, субхронического экспериментов, канцерогенной и мутагенной активности, действия на репродуктивную функцию и эмбриогенез рассчитан ОБРВ реагента в воздухе рабочей зоны на уровне 5 мг/м³.

Ключевые слова: винилтриметоксисилан, ОБРВ, токсичность, воздух рабочей зоны.

**SUBSTANTIATION OF THE TENTATIVE SAFE EXPOSURE LEVEL
OF VINYL TRIMETHOXY-SILANE IN THE AIR OF WORKING ZONE**

V. Bogoyavlenskaya, A. Kharlamova, E. Bichevaya

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

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

Надійшла до редакції: 19.08.2016 р.