

УДК 615.9-057:678.049

ВІДДАЛЕНІ ЕФЕКТИ ДІЇ ПЛАСТИФІКАТОРА ВІНІЛТРИМЕТОКСИСИЛАНУ (огляд літератури)

А.В. Харламова, кандидат біол. наук

Український НДІ промислової медицини, м. Кривий Ріг

РЕЗЮМЕ. В огляді представлені ретроспективні дані вивчення генотоксичних властивостей вінілтриметоксисилану, впливу на репродуктивну функцію теплокровних тварин за різних шляхів надходження, екотоксичності для водних організмів, стабільності та трансформації в навколишньому середовищі.

Ключові слова: вінілтриметоксисилан, генотоксичність, репродуктивна токсичність.

Вступ. Силани – насичені кремневодні, вони є добавками, що модифікують поверхневі властивості неорганічних матеріалів, полімерів і смол. Використовуються для поліпшення адгезії органічних смол до неорганічних матеріалів, зв'язування неорганічних часток у смолах і полімерах, гідрофобізації неорганічних поверхонь. Застосовуються в якості пластифікаторів при виготовленні пластмас, добавки для наповнювачів, еластомерів, адгезивів та герметиків, при металообробці, захисті будівель тощо. Вінілтриметоксисилан (VTMS) зв'язує наповнювачі в полімерах, робить поверхні гідрофобними та олеофобними, диспергує наповнювачі та пігменти в композиціях, зшиває полімери, в тому числі поліетилен, що покращує їхню механічну міцність і термостійкість.

Вінілтриметоксисилан $C_5H_{12}O_3Si$ (CAS №: 2768-02-7) – прозора безбарвна або світло-жовта рідина, молекулярна маса 148,23; температура кипіння $123^\circ C$ (10^{13} гПа); щільність $0,97$ г/см³ ($20^\circ C$); речовина середнього ступеня летучості; розчинність у воді 504300 мг/дм³ ($25^\circ C$). При концентраціях понад 500 мг/дм³ VTMS (і всі наступні продукти гідролізу) мають здатність до конденсації з утворенням зшитих високомолекулярних полімерів. Оскільки VTMS є гідролітично нестабільним, показники розчинності у воді та коефіцієнт розподілу октанол/вода не можуть бути визначені [1].

При дослідженні генотоксичних властивостей *in vitro* за результатами тесту Еймса на *Salmonella typhimurium* штамів TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 VTMS у концентраціях $1-95$ мг/на чашку без та з метаболічною активацією (S9) не чинить мутагенного ефекту; цитотоксична концентрація VTMS > 95 мг/на чашку [2].

Здатність VTMS індукувати зворотні мутації вивчали на штамів *Salmonella typhimurium* TA

98, TA 100, TA 1535, TA 1537 у концентраціях $50-5000$ мкг/на чашку без та з метаболічною активацією (S9 печінки щура, оброблена Arochlor 1254). Встановлено, що реагент не чинить мутагенної дії на бактеріальні культури; цитотоксична концентрація VTMS > 5000 мг/на чашку [3].

За результатами інших досліджень на культурах *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA1537, TA98 і *Escherichia coli* WP2uvrA встановлено, що цитотоксична концентрація становить 5000 мкг/на пластину для штамів TA100, TA1535, TA1537 і TA98 без активації і 5000 мкг/на пластину для штаму TA1537 з активацією. VTMS не викликає генні мутації в умовах даних досліджень [4].

Дослідження здатності VTMS індукувати мутації HPRT у клітинах яєчника китайського хом'ячка в дозах $18-1800$ мкг/мл без метаболічної активації та $10-1000$ мкг/мл з активацією (S9) дозволило встановити, що речовині не властива мутагенна активність для клітин ссавців в умовах даного дослідження [5]. За результатами інших досліджень визначено, що VTMS в концентраціях $1,4-2,4$ мг/мл без активації та $1,8-2,8$ мг/мл (S9) не чинить генотоксичного ефекту на культуру клітин яєчника китайського хом'ячка CHO; цитотоксична концентрація $\geq 2,6$ мг/мл [6].

За іншими літературними джерелами [7] цитогенетичні дослідження на культурі клітин яєчника китайського хом'ячка CHO показали, що VTMS ($1,4-2,2$ мг/мл без метаболічної активації та $1,8-2,6$ мг / мл з метаболічною активацією S9) викликає значні хромосомні аберації в системі метаболічної активації в умовах даного експерименту; цитотоксична концентрація VTMS $> 2,6$ мг/мл з метаболічною активацією та $> 2,2$ мг/мл без активації.

Тест хромосомних аберацій з використанням лінії фібробластів легенів китайського хом'ячка CHL/IU показав, що VTMS індукує

структурні хромосомні аберації в концентраціях 750 і 1500 мкг/мл з метаболічною активацією (31,5 і 58,0%, відповідно); поліплоїдія не визначена; цитотоксична концентрація реагенту > 1500 мкг/мл [4].

Оцінка генотоксичної активності VTMS (концентрації 1,2-2,0 мг/мл без метаболічної активації; 1,6-2,4 мг/мл з S9) з використанням тесту сестринського хроматидного обміну (SCE) показала негативний результат; цитотоксична концентрація VTMS — 2,6 мг/мл і вище [6]. Результати дослідження генотоксичної дії VTMS in vivo за допомогою мікроядерного тесту з використанням мишей Swiss Webster (концентрації 300, 700 і 1125 мг/кг, введення внутрішньочеревне; період експозиції 30, 48 і 72 год.) показали негативний результат [8].

Репродуктивна токсичність. Токсичний вплив реагенту на фертильність тварин, показники розвитку плода та потомства вивчали при пероральному (за допомогою зонду) та інгаляційному надходженні в організм щурів.

У групі самців щурів Fischer 344 (n = 20), які підлягали дії VTMS у концентрації 2,4 мг/дм³ протягом 14 тижнів, встановлено вірогідне зниження абсолютної маси сім'яників у порівнянні з контролем, відносна маса сім'яників не відрізнялася від контрольних значень. NOAEL для репродуктивної функції самців ≈ 2,4 мг/дм³ [9].

Щури-самки CD(R) підлягали інгаляційній дії парів VTMS у концентраціях ≈ 0,15; 0,60, і 1,8 мг/дм³ 6 год. на добу протягом 6-15 днів гестації (n = 25). Встановлені NOAEL токсичності для вагітних самок ≈ 0,15 мг/дм³ (за показником зниження приросту маси тіла вагітних самок); NOAEL токсичності для розвитку плоду ≈ 0,6 мг/дм³ (за показником затримки скелетної осифікації) [10].

Щури Crj:CD(SD) IGS через шлунковий зонд отримували VTMS на основі кукурудзяної олії в дозах 62,5, 250 і 1000 мг/кг; експозиція для самців: протягом 14 днів перед спарюванням, під час та після спарювання, всього 43 дні; для самок: 14 днів до спарювання, під час вагітності, до 4-го дня після пологів. У групі самок, які отримували дозу 1000 мг/кг, встановлено скорочення естрального циклу. Реагент не впливає на індекси спарювання, вагітності, показники фертильності, тривалість вагітності, кількість жовтих тіл та місць імплантації. За результатами досліджень VTMS не змінює співвідношення статей, виживання потомства, кількість живих шурят на 4-й день лактації, індекс життєздатності, масу тіла. NOAEL: для репродуктивної функції самців = 1000 мг/кг; для репродуктивної функції самок = 250 мг/кг; токсичності розвитку плода та потомства = 1000 мг/кг [4].

Токсичність для водних організмів. Оскільки VTMS швидко гідролізується у водному середовищі, водні організми піддавалися дії суміші VTMS і продуктів гідролізу: метанолу, вінілтригідроксисилану, силанольних олігомерів; результати наведені в номінальній концентрації (табл.).

Трансформація в умовах навколишнього середовища. VTMS відноситься до гідролітично нестабільних речовин в умовах довкілля. В залежності від рН середовища силанольні олігомери при концентрації вище 500 мг/дм³ можуть конденсуватися з утворенням зшитих високомолекулярних полімерів. Якщо концентрація VTMS буде невисокою для полімеризації, речовина присутня в основному в якості мономера. У водних розчинах токсичність VTMS, ймовірно, пов'язана з продуктами гідролізу. Метанол легко піддається біологічному

Таблиця

Показники токсичності організмів у водному середовищі

Вид	Умови досліджень	Концентрація, мг/л
Риба <i>Brachydaniorerio</i>	модельне статичне прісне водоймище, жорсткість 2,5 ммоль/л за CaCO ₃ , 21-22°C, рН 7,9-8,0; концентрація кисню 7,9 мг/л та вище;	96-год NOEC ≥ 100 96-год LC ₀ ≥ 100 96-год LC ₅₀ > 100 [1]
Ракоподібні <i>Daphnia magna</i>	модельне статичне водоймище	48-год. EC ₅₀ = 168,7 (ефект іммобілізації) [1]
Ракоподібні <i>Daphnia magna</i>	модельне статичне водоймище, жорсткість 2,5 ммоль/л за CaCO ₃ , концентрації розчиненого кисню 8,1 мг/л, рН 7,9-8,0, 20-21°C	48-год. NOEC ≥ 100 48-год. EC ₀ ≥ 100 48-год. EC ₅₀ > 100 (ефект іммобілізації) [11]
Водорості <i>Scenedesmus subspicatus</i>	жорсткість води 0,24 ммоль/л за CaCO ₃ , 22°C	72-год. NOEC = 10 мг/л, 72-год. LOEC = 32 мг/л (ефект інгібування біомаси), EC ₁₀ = 63 мг/л, EC ₅₀ > 100 мг/л (за показником зростання біомаси) [12]

ОГЛЯДИ

розкладанню (75-82% і 95% видалення в умовах стандартних тестів після 5 і 20 днів відповідно). Очікувана швидкість біологічного розкладу інших продуктів гідролізу – вінілтригидроксисилану і конденсованих силанольних сполук – буде низькою. Фоторозклад як спосіб видалення з довкілля є малоймовірним, оскільки VTMS швидко гідролізується при контакті з водяною парою [1].

Біологічне розкладання VTMS у водному середовищі досліджували за результатами аналізу біологічного споживання кисню (БСК). Встановлено, що протягом 28-денної експозиції у воді швидкість біодеградації VTMS у динаміці становить: 7-й день = 43%; 14-й день = 48%; 21-й день = 49,5%; 28-й день = 51%. Речовина не чинить інгібіруючої дії на активний мул [1].

Результати досліджень стабільності речовини у воді показали, що період напіврозпаду становить при 50°C та рН 4,0 < 10 хв, рН 7,0 < 2,4 год., рН 9,0 < 10 хв. Розрахункова величина періоду напіврозпаду при 25°C та рН 4 = 8,2 с; рН 7 = 975 с (16 хв); рН 9 = 11 с [1].

Розподіл речовини між екологічними середовищами з використанням моделі показав

наявність VTMSу повітрі на рівні 2,58%, ґрунті - 46,3%; воді- 51%; осаді - 0,0937% [1].

Висновки

1. 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. За результатами досліджень *in vitro* VTMS викликає хромосомні аберації в клітинах яєчника та легень китайського хом'ячка тільки в умовах метаболічної активації. За іншим тестом VTMS не чинить хромосомні аберації. В цілому, VTMS за нормальних умов використання не властива генотоксична дія.

2. Високі дози VTMS здатні впливати на показники репродуктивної функції. Встановлені рівні NOAEL: для репродуктивної функції самців та самок 1000 мг/кг і 250 мг/кг відповідно; токсичності розвитку плода та потомства – 1000 мг/кг.

3. У базі даних EPA, IARC, OSHA та ACGIH VTMS не класифікований за канцерогенними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. OECD Vinyl trimethoxysilane (VTMS). SIDC SIDS Initial Assessment Report For SIAM 28. Paris, France, 15–17 April. – 2009. – 31 p.
2. Organo functional Silane A-171: Salmonella/Microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay. – Bushy Run Research Center. – 1984. – Report number 47–105 – July 16. – 1984.
3. S. typhimurium Reverse Mutation Assay (Ames-Test) with Dynasytan VTMO. – Huls. – 1996. – Final Report No. AM-96/20. Degussa-Huls AG-Nr.: 96-0201–DGM October 11, 1996.
4. Results of Eco-toxicity tests of chemicals conducted by Ministry of the Environment in Japan (March 2015). – 31 p.
5. In vitro mammalian cell gene mutation assay (HPRT test) with Dynasytan VTMO. – Huls. – 1996. – Final Report No. HP-96/0196. Degussa-Huls AG-Nr.: 96-0231–DGM October 28, 1996.
6. Organo functional Silane 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.
7. Organo functional Silane A-171 (Vinyltrimethoxysilane): In vitro cytogenetic studies with Chinese hamster ovary cells. – Bushy Run Research Center. 1985. – Report number 47–167 February 4, 1985.
8. Vinyltrimethoxysilane (Silane Y-9818): high purity Silane A-171): In vivo mouse micronucleus study. – Bushy Run Research Center. – 1985. – Report number 48-80 June 28, 1985.
9. Vinyltrimethoxysilane (A-171) Fourteen-week vapor inhalation study on rats. – Bushy Run Research Center. – 1990. – Report number 52-3 March 26. – 1990.
10. Developmental toxicity evaluation of maternally inhaled A-171 vapor in CD(R) rats. – Bushy Run Research Center. – 1993. – Study number 91U0080 December 21, 1993.
11. Determination of the acute effects of DYNASYLAN VTMO on the swimming behavior of *Daphnia magna* (in accordance with EEC Guideline 84/449 C.2, Nov. 1989). – Huls. – 1993. – Final Report DK 561. Degussa-Huels AG NRr 93-0237-DGO. 08/04/93.
12. Determination of the acute effects of DYNASYLAN VTMO on the growth 86.81.SAG (algae growth test per Guideline 88/302/EEC). – Huls. – 1993. – Final Report AW-312. Degussa AG-US-IT-Nr.: 93-0239-DGO. 07/27/93.

ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ПЛАСТИФИКАТОРА ВИНИЛТРИМЕТОКСИСИЛАНА (обзор литературы)

А.В. Харламова

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлены ретроспективные данные изучения генотоксических свойств винилтриметоксисилана, влияния на репродуктивную функцию теплокровных животных при различных путях поступления, экотоксичности для водных организмов, стабильности и трансформации в окружающей среде.

Ключевые слова: винилтриметоксисилан, генотоксичность, репродуктивная токсичность.

REMOTE EFFECT OF PLASTICIZER VINYLTRIMETHOXYSILANE (LITERATURE REVIEW)

A. Kharlamova

SUMMARY. The results of retrospectives studying of genotoxic properties of vinyltrimethoxysilane are presented in the review. Its adverse effect on reproductive function of warm-blooded animals at different ways of exposure, ecological toxicity for aquatic organisms, stability and transformation in the environment were described.

Key words: vinyltrimethoxysilane, genotoxicity, reproductive toxicity.

Надійшла до редакції 21.03.2016 р.