

УДК 613.632:092.2

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ 3-БРОМАМИНОБЕНЗОЛА СУЛЬФАТА КАК ОСНОВА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ

*Н.А. Мартынова,
Л.Г. Горохова*

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, 654041, Кемеровская обл., г. Новокузнецк

Изучены токсические свойства 3-бромаминобензола сульфата с целью его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны. DL_{50} вещества при введении в желудок для крыс-самок и мышей-самцов и самок составляет соответственно 1120, 2000 и 2973 мг/кг (3 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не выявлено: коэффициент видовых различий – 2,7; коэффициент половой чувствительности – 1,5. Не оказывает местного раздражающего действия на кожу, обладает умеренным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз. Сенсибилизирующего действия не выявлено. Обладает слабой способностью к кумуляции: $C_{\text{сум}} > 5$.

В подостром эксперименте отмечено избирательное поражение красной крови (метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия) с развитием гемолитической анемии регенераторного характера, а также нарушение функции печени и почек. Порог острого ингаляционного действия – 22,2 мг/м³.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия в воздухе рабочей зоны – 1 мг/м³.

Ключевые слова: 3-бромаминобензола сульфат, токсикологическая характеристика, гигиеническое нормирование.

Введение. Химико-фармацевтическое производство имеет ряд таких особенностей, как использование большого количества разнообразных видов химического сырья, многообразии промежуточных продуктов синтеза лекарственных средств, прерывистый и многостадийный характер технологических процессов, несовершенство в ряде случаев технологических схем действующих производств, что может привести к значительным выбросам вредных веществ в воздух рабочей зоны и атмосферу [1]. Профилактической основой безопасности вредных веществ является их гигиеническое регламентирование (установление ПДК, ОБУВ). Соблюдение гигиенических нормативов гарантирует сохранение здоровья работающих. Однако не всегда представляется возможным оценить последствия возможного превышения нормативов и разработать оптимальную тактику профилактики и социальной защиты работающих в неблагоприятных

условиях труда. Для совершенствования мер профилактики профзаболеваний необходима оценка реальных экспозиций вредных факторов и потенциального медико-социального ущерба для адекватной оценки и прогнозирования профессионального риска здоровью [2]. Оценке профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий и принятию на его основе ответственных управленческих решений, направленных на оптимизацию условий труда и здоровья работающих, посвящены работы многих авторов [3, 4, 5].

Нами изучены токсические свойства 3-бромаминобензола сульфата БАБС с целью его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны.

БАБС является полупродуктом производства лекарственного препарата Трамадол и относится к группе ароматических аминов, наиболее характерным проявлением токсического действия которых является избирательное по-

Мартынова Нина Андреевна (Martynova Nina Andreevna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории прикладных гигиенических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Сибирского отделения РАМН, 654041, г. Новокузнецк, ecologia_nie@mail.ru

Горохова Лариса Геннадьевна (Gorokhova Larisa Gennadjevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальных гигиенических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Сибирского отделения РАМН, 654041, г. Новокузнецк, ronomarikova@mail.ru

ражение красной крови. Ключевой механизм этого процесса – окисление гемоглобина (Hb) с переходом железа из двухвалентного в трехвалентное состояние и образование метгемоглобина (MtHb), в результате чего Hb утрачивает способность переносить кислород к органам и тканям. Как следствие развивается гемическая гипоксия, видимые признаки которой – цианоз и темный цвет крови. Тяжесть острого отравления определяется степенью метгемоглобинемии. Наряду с MtHb при интоксикации ароматическими аминами в крови появляется сульфгемоглобин (SfHb), наличие которого в крови резко усиливает цианоз. Специфическим симптомом поражения красной крови служит и появление в ней телец Гейнца, которые, образуясь внутриэритроцитарно, способны разрушать мембрану и располагаться внеклеточно. Массовое разрушение эритроцитов приводит к падению их числа, следствием чего является развитие гемолитической анемии. Наряду с избирательным поражением красной крови для аминов ряда бензола характерны расстройства функции ЦНС, печени, почек и сдвиги активности окислительно-восстановительных ферментов [6, 7].

Материалы и методы исследования. БАБС представляет собой кристаллический порошок белого цвета с желтоватым оттенком со слабым запахом. В воде мало растворим (0,1г/25мл).

Брутто формула: $C_6H_6BrN \cdot 0,5H_2SO_4$.

Молекулярная масса 221,06.

Экспериментальные исследования проведены на нелинейных белых мышах и крысах, морских свинках и кроликах. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики» (приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. № 708н). Токсические свойства БАБС изучали в однократных и повторных экспериментах при введении вещества в желудок, ингаляционном воздействии, нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163-80). Критериями токсичности служили общее состояние и поведение животных, их гибель, динамика ряда физиологических, биохимических, гематологических и патоморфологических показателей. Определение концентрации БАБС в воздухе затравочных камер проводили фотометрическим методом. Полученные данные обрабатывали методом вариационного анализа (t-критерий Стьюдента-Фишера).

Результаты и обсуждение. Величина средней смертельной дозы (DL_{50}) БАБС при введении в желудок в виде масляной эмульсии для крыс-самок и мышей-самцов и самок составила соответственно 1120 ($874,2 \div 1434,8$), 2000 ($1251,8 \div 3194,8$) и 2973 ($2374,4 \div 3722,4$) мг/кг (метод Литчфилда и Уилкоксона), что позволяет, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76, отнести БАБС к веществам 3 класса опасности. Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не выявлено: коэффициент видовой чувствительности (КВЧ) и коэффициент половой чувствительности (КПЧ) равны соответственно 2,7 и 1,5.

Клиническая картина острого отравления животных характеризовалась цианозом кожных покровов и слизистых оболочек, малоподвижностью, нарушением координации движения, миорелаксацией, урежением дыхания, снижением температуры тела и гибелью, преимущественно в течение первых трех суток после введения вещества.

БАБС оказывает умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз: внесение в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 50 мг вещества сопровождалось гиперемией, слезотечением, инъекцией сосудов склеры, выраженным отеком век с частичным выворачиванием нижнего века. Явления раздражения проходили на 5 сутки. БАБС не обладает местным раздражающим действием на кожу: двадцатикратные 4-часовые аппликации 30%-ной мази вещества на кожу морских свинок не оказывали раздражающего действия. Аппликации БАБС на хвосты крыс также не оказывали раздражающего действия, но сопровождалась увеличением у опытных животных в процессе затравки суммационно-порогового показателя (СПП), активности АсАТ сыворотки крови и уменьшением числа эритроцитов, что свидетельствует о наличии у БАБС умеренного кожно-резорбтивного эффекта.

При изучении сенсибилизирующего действия в опытах на морских свинках методом многократных эпикутаных аппликаций аллергенных свойств у БАБС не выявлено. БАБС обладает слабой способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции (C_{cum}) – более 5 (метод Lim et al., 1961).

У опытных животных после введения БАБС в суммарной дозе, равной $5,99 DL_{50}$, отмечено отставание в приросте массы тела и снижение температуры тела по сравнению с контролем. При исследовании периферической крови выявлено резкое снижение числа эритроцитов и содержания гемоглобина. Содержание оксигемоглобина снижено за счет образования метгемоглобина и сульфгемоглобина. Наряду

Таблица 1

Показатели крови крыс при подостром отравлении БАБС

Показатели	Группа животных (n=8)	После введения 5,99 DL ₅₀
Гемоглобин, г/л	Опыт Контроль	72,8±4,40** 134,1±1,46
Оксигемоглобин, %	Опыт Контроль	92,8±0,89** 99,0±0,18
Метгемоглобин, %	Опыт Контроль	3,52±0,73* 0,98±0,18
Сульфгемоглобин, %	Опыт Контроль	3,50±0,31** Отсутствует
Ретикулациты, %	Опыт Контроль	387,5±48,0 28,4±2,48
Эритроциты, 10 ¹² /л	Опыт Контроль	2,43±0,15** 6,84±9,10
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Опыт Контроль	23,3±1,69** 10,3±1,39

Примечание: * при P<0,05; ** при P<0,001 – достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

ду с этим отмечался высокий ретикулоцитоз и лейкоцитоз (табл. 1). При биохимическом исследовании сыворотки крови выявлены резкое снижение каталазного числа эритроцитов и нарушение функции печени, о чем свидетельствуют повышение активности АсАТ, увеличение содержания билирубина и снижение холестерина крови, а также диспротеинемия, которая выражалась в уменьшении содержания альбуминов и увеличении β - и γ -глобулиновых фракций. При исследовании мочи отмечено увеличение ее относительной плотности и уменьшение содержания хлоридов (табл. 2).

У животных, умерщвленных после окончания затравки, кровь и внутренние органы коричневого цвета. Коэффициенты массы селезенки опытных животных (14,8±0,96) увеличены по сравнению с контролем (4,3±0,27, P<0,001). При морфологическом исследовании в красной пульпе селезенки внутри- и внеклеточно – наличие большого количества железо-содержащего пигмента (окраска по Перлсу). Кроме того, выявлена значительная жировая дистрофия почек и умеренно выраженная жировая дистрофия печени. Содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов уменьшено (окраска по Шабадашу), в клетках Купфера – наличие железо-содержащего пигмента.

Таким образом, наиболее характерным проявлением токсического действия БАБС является избирательное поражение красной крови (метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия), следствием чего является развитие гемолитической

анемии регенераторного характера, характеризующейся высоким уровнем ретикулоцитоза. Наряду с избирательным поражением красной крови выявлены и нарушения функции печени и почек, обусловленные, по-видимому, гипоксией и гипоксемией за счет метгемоглобинемии.

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия в опытах на крысах были испытаны концентрации, равные 162, 22,2 и 9,2 мг/м³. Для оценки состояния животных были использованы показатели, оказавшиеся наиболее чувствительными при проведении подострого эксперимента.

Из таблицы 3 видно, что БАБС в концентрации 162 мг/м³ вызывал статистически значимое понижение температуры тела, СПП и активности АсАТ. При исследовании красной крови отмечено наличие в ней дериватов гемоглобина – метгемоглобина и сульфгемоглобина, что позволяет считать эту концентрацию действующей. Концентрация 9,2 мг/м³ является недействующей, так как не вызывала достоверных изменений избранных показателей. В качестве пороговой нами принята концентрация БАБС 22,2 мг/м³, при которой отмечено снижение температуры тела, повышение СПП и достоверное увеличение метгемоглобина крови.

Заключение. Величина ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) БАБС, рассчитанная по уравнениям (№9, 10, 11, 61, 62), рекомендованным «Методическими указаниями по установлению ориентировочных безо-

Таблица 2

Показатели функционального состояния крыс при подостром отравлении БАБС

Показатели		Группа животных (n=8)	После введения 5,99 DL ₅₀
Исследование сыворотки крови			
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)		Опыт Контроль	1,52±0,059* 1,29±0,046
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)		Опыт Контроль	0,60±0,032 0,67±0,052
Каталаза эритроцитов крови, мг/мкл		Опыт Контроль	5,58±0,42*** 11,50±0,40
Билирубин, отн.ед.		Опыт Контроль	13,50±1,63** 6,05±1,09
Белковые фракции	Альбумины, %	Опыт Контроль	53,3±1,20* 58,4±1,47
	β-Глобулины, %	Опыт Контроль	19,8±0,53** 15,1±0,67
	γ-Глобулины, %	Опыт Контроль	15,0±0,56* 12,8±0,58
Холестерин, ммоль/л		Опыт Контроль	1,74±0,16** 2,47±0,11
Исследование мочи			
Относительная плотность мочи, кг/л		Опыт Контроль	1,0339±0,0045* 1,0223±0,0018
Содержание ионов хлора, ммоль		Опыт Контроль	0,107±0,016* 0,202±0,038

Примечание: * при P<0,05; ** при P<0,01; *** при P<0,001 – достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

Таблица 3

Показатели функционального состояния крыс после однократной ингаляционной заправки пылью БАБС

Показатели	Группа животных (n=10)	Концентрация, мг/м ³		
		162,0±42,3	22,2±5,39	9,2±1,09
СПП, В	Опыт	6,5±0,31*	6,8±0,41*	6,6±0,41
	Контроль	7,8±0,41	5,9±0,31	6,8±0,41
Температура тела, °С	Опыт	35,0±1,270*	37,7±0,240*	37,9±0,124
	Контроль	38,2±0,082	38,3±0,062	37,8±0,124
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	Опыт	0,93±0,088*	1,61±0,063	0,99±0,079
	Контроль	1,19±0,031	1,42±0,126	1,23±0,099
Гемоглобин, г/л	Опыт	116,4±1,50	117,4±2,53	122,6±2,16
	Контроль	118,9±1,57	122,3±1,11	121,5±2,52
Метгемоглобин, %	Опыт	3,20±1,17*	1,01±0,31*	0,66±0,125
	Контроль	0,76±0,03	0,24±0,09	0,51±0,090
Сульфгемоглобин, %	Опыт	0,92±0,25**	Отсутствует	Отсутствует
	Контроль	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Примечание: * при P<0,05; ** при P<0,01 – достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

пасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 4000-85) с учетом DL_{50} , Lim_{ac} , C_{cum} , равна $0,99 \text{ мг/м}^3$. При обосновании ОБУВ БАБС учитывался опыт гигиенического нормирования и таких ароматических аминов, как аминифенол (ПДК 1 мг/м^3) и 3-бромаминобензола гидрохлорид (ОБУВ $0,5 \text{ мг/м}^3$).

Учитывая изложенное, рекомендован и утвержден ОБУВ 3-бромаминобензола сульфата в воздухе рабочей зоны 1 мг/м^3 , агрегатное состояние – аэрозоль (ГН 2.2.5.2308-07).

Соблюдение указанного норматива гарантирует безопасность для здоровья работающих и позволит исключить развитие профзаболеваний. Знание величины гигиенического норматива для воздуха рабочей зоны позволяет определить реальные условия на производстве и в случае его превышения – адекватно оценить и прогнозировать профессиональный риск здоровью работающих с целью оздоровления условий труда и разработки эффективных мер профилактики профзаболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буров Ю.В., Рожнов Г.И. Актуальные эколого-гигиенические проблемы в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности. Гигиена и санитария. 1995; 4: 21–25.
2. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Молодкина Н.Н. Основы управления риском ущерба здоровью в медицине труда. Медицина труда и промышленная экология. 1998; 3: 1–8.
3. Захаренков В.В., Олещенко

А.М., Данилов И.П., Суржигов Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Оценка профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий на основе медицинской технологии. Академический журнал Западной Сибири. 2013; 9 (2): 8.
4. Кислицына В.В., Корсакова Т.Г., Мотуз И.Ю. Особенности условий труда и профессионального риска работников, занятых при открытой добыче угля.

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013; 4: 52–55.
5. Горохова Л.Г., Суржигов Д.В., Михайлова Н.Н., Мартынова Н.А. Оценка риска неблагоприятного воздействия на здоровье работников промышленного синтеза препаратов бензодиазепинового ряда. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2013; ч. 2; 3 (91): 57–59.

6. Курляндский Б.А., ред. Вредные химические вещества. Азотсодержащие органические соединения. Л.: Химия; 1993.
7. Лещёва Л.А., Мартынова Н.А., Баева В.Н., Бессонова Н.И., Горохова Л.Г., Михеева Н.Н. Сульфат м-броманилина (новые сведения о токсичности и опасности). Токсикологический вестник. 1997; 3: 36–37.

REFERENCES:

1. Burov Yu.V., Rozhnov G.I. Actual ecological and hygienic problems in the chemical, pharmaceutical and biotechnology industries. Gigena i sanitariya. 1995; 4: 21–25 (in Russian).
2. Izmerov N.F., Denisov E.I., Molodkina N.N. Fundamentals of risk management of damage to health in occupational medicine. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 1998; 3: 1–8 (in Russian).

3. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Danilov I.P., Surzhikov D.V., Kislicyna V.V., Korsakova T.G. Evaluation of occupational risk to health of the workers of industrial enterprises on the basis of medical technology. Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2013; 9 (2): 8 (in Russian).
4. Kislicyna V.V., Korsakova T.G., Motuz I.Y. The features of the working conditions and occupational risk for the workers engaged

in open coal mining. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2013; 4: 52–55 (in Russian).
5. Gorokhova L.G., Surzhikov D.V., Mikhailova N.N., Martynova N.A. Risk assessment of the adverse impact of industrial synthesis of benzodiazepine drugs on human health. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. 2013; ch. 2, 3 (91): 57–59 (in Russian).

6. Kurlyandskiy B.A., ed. Harmful chemical substances. Nitrogen-containing organic compounds. L.: Khimiya; 1993 (in Russian).
7. Leshcheva L.A., Martynova N.A., Baeva V.N., Bessonova N.I., Gorokhova L.G., Mikheeva N.N. M-bromo-aniline sulfate (new information on the toxicity and hazards). Toksikologicheskij vestnik. 1997; 3: 36–37 (in Russian).

N.A. Martynova, L.G. Gorokhova

EVALUATION OF TOXICITY OF 3-BROMO AMINO BENZENE SULFATE AS A BASIS FOR PREDICTION OF OCCUPATIONAL RISK TO HEALTH

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 654041 Novokuznetsk, Russian Federation

Toxic properties of 3-bromo aminobenzene sulfate were studied for its hygiene regulation in workplace air. LD 50 of the substance administrated abdominally to female rats and male and female mice are respectively 1120, 2000 and 2973 mg/kg (III hazard class according to GOST 12.1.007-76). Significant differences in species and sex sensitivity of animals to the substance are not found: the coefficient of species differences is 2.7; coefficient of sex sensitivity is 1.5. It poses no local irritation to the skin and has a moderate irritant effect on the eye mucous membranes. Sensitizing effect is not revealed. It has a weak ability to cumulation: $C_{cum} > 5$.

In a sub-acute experiment selective lesion of red blood cells (methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia) with the development of hemolytic anemia of regenerative nature was observed, as well as damage to the liver and kidneys. The threshold of acute inhalation action is 22.2 мг/м^3 .

The tentative safe exposure level in the workplace air is 1 мг/м^3 .

Key words: 3-bromo aminobenzene sulfate, toxicological characteristics, hygiene regulation.

Материал поступил в редакцию 27.05.2014 г.