

Э.В.Рубан, С.А.Полищук, д.т.н.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ КОБАЛЬТСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ КРАСИТЕЛЕЙ*

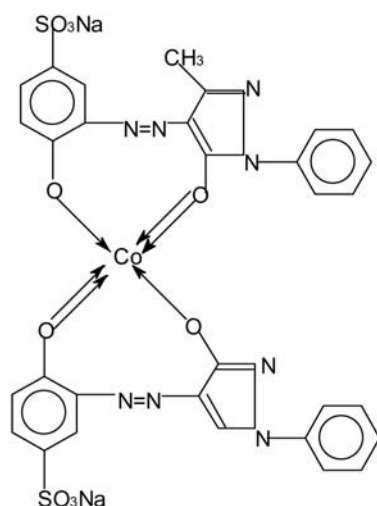
Рубежанский филиал ВНУ им. В.Даля, г. Рубежное

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) здоровье человека — это состояние полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствие заболеваний и физических дефектов [1]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что оно обуславливается тремя комплексами факторов — наследственно-генетическим, социально-экономическим и экологическим. Последний является одним из ведущих для многих профильных разделов гигиены [2]. Этому способствует интенсивный рост производства и потребления химической продукции мировым сообществом.

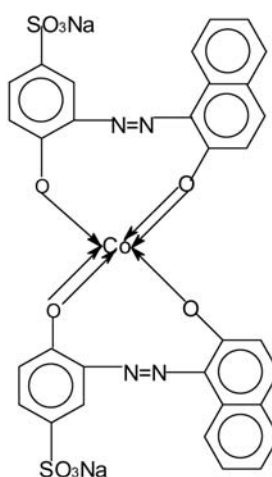
В практике отечественных токсико-гигиенических исследований и до сегодняшнего дня не решен чрезвычайно важный аспект, касаю-

щийся безопасности органических красителей, которые могут вызывать отрицательные биологические эффекты при использовании текстильных материалов и одежды. Это касается, во-первых, красителей современного ассортимента для колорирования текстильных материалов. Во-вторых, возникла необходимость на основании изучения токсикологических свойств проводить целенаправленный поиск красителей, которые не обладают общетоксическими, мутагенными и аллергенными свойствами.

В настоящей работе с позиций промышленной токсикологии и гигиены труда проведено изучение токсических свойств двух кобальтсодержащих органических красителей. Структурные формулы представлены на рисунке.



риазолан желтый 2К



риазолан бордо

Рисунок. Структурные формулы кобальтсодержащих красителей группы риазолов.

Риазолан — торговая марка ООО "Рубежанский "Краситель" кислотных металлосодержащих красителей комплекса 1:2.

Эти красители обеспечивают наиболее высокие прочностные показатели окрасок на шерстяном, шелковом и полиамидном субстрате по отношению ко всем физико-химическим воздействиям (свет, стирка, сухое трение, "пот", глажение и т.д.). Кроме высоких прочностных показателей окрасок, эти красители наиболее экономичны, так как окрашивают субстрат из слабокислых и нейтральных красильных ванн и имеют высокую степень поглощения из красильной ванны (более 90%) [7].

Токсические свойства исследуемых красителей изучали на белых крысах, мышах и морских свинках (6-10 животных в группе).

Опыты проводили при однократном и повторном пероральном введении, нанесении на кожу и слизистую глаз, при однократном ингаляционном (4 ч) и хроническом (4 мес, по 4 ч, 6 раз в неделю) воздействии.

Для определения параметров острой токсичности риазолан бордо и риазолан желтый 2К вводили в желудок белых крыс и мышей в виде 20% -го водного раствора. Параметры острой токсичности (DL_{50} , DL_{16} и DL_{84}) рассчитаны методом "пробит — анализа" в модификации В.Б. Прозоровского [3].

$DL0$ и $DL100$ находили по результатам опыта.

При однократном пероральном введении гибель животных наблюдалась на 1-2 сутки. Картина острого отравления крыс характеризовалась беспокойством, малоподвижностью, замедлением реакции на внешние раздражители, снижением интереса к корму, смерть наступала в боковом положении. Данные, характеризующие острое отравление при однократном пероральном введении красителей приведены в табл. 1, 2.

К риазолану бордо и риазолану желтому 2К видовая чувствительность не зарегистрирована, коэффициенты видовой чувствительности соответственно составляют 1.21 и 1.92.

При макрообследовании внутренних органов животных, оставшихся в живых после введения риа-

* Сообщение 2 из серии "Токсикологические свойства металлосодержащих красителей".

Таблица 1

**Средне-эффективное время гибели подопытных животных
при однократном внутрижелудочном введении красителей**

Наименование красителя	Вид животных	Доза, мг/кг	Средне-эффективное время гибели, ч			Функция угла наклона $\angle S$ "время-эффект"
			ET ₁₆	ET ₅₀ ±Sx	ET ₈₄	
Риазолан бордо	Крысы	7500	7.08	44.0±9.1	73.4	4.005
	Мыши	5000	9.52	44.0±18	99.2	2.284
Риазолан желтый 2К	Крысы	10000	8.8	20±8	42,5	2,260
	Мыши	4500	4.64	9.8±2	20.7	2.115

Таблица 2

Параметры токсикометрии при однократном внутрижелудочном введении красителей

Наименование красителя	Вид животных	Доза, мг/кг			Коэффициент видовой чувствительности	Функция угла наклона $\angle S$ "доза-эффект"	Коэффициент вариабельности смертельных доз	Коэффициент опасности
		DL ₁₆	DL ₅₀ ±m	DL ₈₄				
Риазолан бордо	Крысы	4000	6500±840	9000	1.21	1,502	2.248	0.00010
	Мыши	3300	4900±750	6700	—	1.510	2.306	0.00013
Риазолан желтый 2К	Крысы	4200	6200±970	9100	1.92	1.472	2.167	0.000109
	Мыши	1900	3230±450	4890	—	1.515	2.574	0.000204

золана бордо и умерщвленных (передозировка эфирного наркоза) через 2 недели, найдено увеличение коэффициента массы селезенки у крыс и уменьшение коэффициента массы печени у мышей. После введения риазола бордо фиксировали увеличение коэффициентов масс печени и надпочечников у крыс.

Кумулятивные свойства исследуемых красителей определяли на крысах-самках при повторном пероральном введении ступенчато повышающихся доз по методу "субхронической интоксикации" [4]. Начальная доза красителей определена в 1/10 DL₅₀, что количественно соответствует для риазолона бордо и желтого 2К 700мг/кг и 620 мг/кг массы тела, соответственно. В опыт было взято 10 животных массой от 220 до 240 г.

Первые животные погибли, получив суммарную дозу 14440 мг/кг риазола бордо и 17000 мг/кг риазола желтого 2К, последние — от суммарной дозы 57390 мг/кг риазола бордо и 53080 мг/кг риазола желтого 2К.

LD_{50n} для риазола бордо найдена на уровне 31900±4300мг/кг;

LD_{16n} и LD_{84n} соответственно равны 17100 мг/кг и 59800 мг/кг. Функция угла наклона прямой "суммарная доза — эффект" S 1.8747.

Для риазола желтого 2К LD_{50n} на уровне 34700±4200мг/кг; LD_{16n} и LD_{84n} соответственно равны 19400мг/кг и 62600 мг/кг. Функция угла наклона прямой "суммарная доза — эффект" S 1.796.

Коэффициент кумуляции, рассчитанный как отношение суммарной среднесмертельной дозы (LD_{50n}) к среднесмертельной дозе при однократном введении крысам (LD₅₀), найден равным для риазола бордо K_к=4.9, а для риазола желтого 2К — K_к=5.6. Согласно полученным данным, кумулятивные свойства риазолонов по критерию "гибель животных" слабо выражены. Данные, полученные при изучении кумулятивных свойств риазолонов, представлены в табл. 3 и 4.

По критерию DL₅₀ (мыши) при внутрижелудочном введении риазолан бордо и желтый 2К относятся к III классу опасности (вещества умеренно опасные) с невыраженными видовой чувствительностью и куму-

лятивными свойствами. Опасность острого отравления при поступлении в желудок маловероятна.

Местнораздражающее действие риазолонов исследовали путем внесения мелкодисперсных порошков в глаз крыс и трехкратным нанесением 50% водной пасты на освобожденный от шерсти участок кожи крыс с четырехчасовой выдержкой. Эксперименты не выявили поражения тканей. Следовательно, эти красители местнораздражающего действия не проявляют.

Кожнорезорбтивное действие красителей изучено на белых крысах-самках путем 20-кратного погружения хвостов крыс в нативное вещество (выдержка 4 ч). Животных обследовали до начала опыта и после его окончания. Риазолан желтый 2К не проявил способности к резорбции, в то время как риазолан бордо вызывал изменения содержания гемоглобина, форменных элементов крови, активности ферментов сывротки крови. После окончания опыта отмечено увеличение коэффициентов массы сердца и селезенки. Таким образом, риазолан бордо прояв-

Кумулятивный эффект риазолонов бордо и желтого 2К

Наименование красителя	Вид животных	Количество введенных ЛД ₅₀	Суммарная доза, мг/кг	Наблюдавшийся эффект (% гибели)
Риазолан бордо	Крысы	2.2	14440	14.2
		4.4	28530	42.8
		5.6	36230	57.1
		7.9	51620	71.4
		8.8	57390	85.7
Риазолан желтый 2К	Крысы	2.74	17000	12.5
		3.87	22120	25.0
		4.6	28520	37.5
		5.77	35800	50.0
		8.56	53080	62.5

Таблица 4

Параметры токсикометрии красителей при их повторном введении

Наименование красителя	Дозы, мг/кг			Коэффициент кумуляции К _к	Функция угла наклона $\angle S$ "суммарная доза-эффект"	Коэффициент вариабельности смертельных доз	Коэффициент опасности
	DL _{16n}	DL _{50n} ±m	DL _{84n}				
Риазолан бордо	17100	31900±4300	59800	4.9	1.8747	3.52	0.00001672
Риазолан желтый 2К	19400	34700±4200	62600	5.6	1.796	3.22	0.00016

ляет способность проникать через неповрежденную кожу и обладает кожнорезорбтивным действием.

Токсическое действие красителей изучено при повторном пероральном введении крысам риазола бордо в виде 20% водного раствора в дозе 700 мг/кг и риазола желтого 2К в виде 20% взвеси в 1.5% крахмальном геле в дозе 620 мг/кг (1/10 DL₅₀) в течение 1 месяца. Животные исследованы до начала опыта и после 20 введений вещества.

Риазолан бордо изменял поведенческие реакции, снижал содержание эритроцитов и гемоглобина на фоне ретикулоцитоза, приводил к увеличению хлоридов в моче и сыворотке крови. Наблюдалось увеличение коэффициентов массы сердца, почек и селезенки.

Риазолан желтый 2К изменял поведенческие реакции (снижение активности в ограниченном пространстве и числа реализации норкового рефлекса), повышал СПП, приводил к увеличению содержания белка, креатинина, хлоридов и уменьшению количества мочевины в моче. В крови исследуемых животных сни-

жалась активность аспарат- и аламинотрансфераз. Увеличивались коэффициенты массы печени, почек и надпочечников.

Ингаляционное влияние аэрозолей риазолонов исследовали при однократном и хроническом воздействии. Установлено, что острое ингаляционное отравление этими красителями невозможно в силу того, что среднесмертельные концентрации для них не достигнуты. Порог хронического действия двух марок кобальтсодержащих органических красителей найден на уровне: для риазола бордо — 11.6 мг/м³, риазола желтого 2К — 14.6 мг/м³.

Возможное влияние на генеративную функцию изучено на крысамсамцах, подвергнувшихся хроническому воздействию риазола бордо в концентрациях 43.8 мг/м³ и 11.6 мг/м³, а риазола желтого 2К — в концентрациях 37.3 мг/м³ и 7.5 мг/м³.

При макрообследовании половых органов крыс не выявлено отличий между животными контрольной и опытных групп. Функциональное состояние половых клеток было в пределах физиологических норм.

Возможное влияние на репродуктивную функцию изучено на крысах — самках при ингаляционном воздействии в течение всего срока беременности в концентрациях 42.7 мг/м³ и 12.4 мг/м³, а также 35.6 мг/м³ и 7.0 мг/м³ для риазола бордо и желтого 2К, соответственно. На 20-й день беременности показатели опытных и контрольных животных существенно не отличались друг от друга.

Аллергенные свойства риазола бордо и желтого 2К оценивали путем внутрикожной сенсибилизации эмбриона морских свинок дозами 50 мкг и 200 мкг. Тестирование проводили на 11-12 день. В качестве аллергологических тестов использовали РСАЛ (реакция специфической агломерации лейкоцитов), РСЛЛ (реакция специфического лизиса лейкоцитов). Косвенными показателями служили лейкоцитарная формула и белковые фракции сыворотки крови. Кроме того, определяли уровень эозинофилов и оценивали реакцию кожи. Различий между показателями контрольной и опытной групп не выявлено. Следовательно,

сенсibiliзирующие свойства для риазолонов бордо и желтого 2К не характерны.

Оценка мутагенных свойств риазолонов бордо и желтого 2К выполнена на серых мышах — самцах. [5]. Для получения хромосомных препаратов на стадии метафазы применена методика С.Зорд и Mamerton в модификации А.М. Малащенко [6].

Красители вводили однократно перорально в дозах, равных среднесмертельной дозе (DL_{50}), а также 1/5, 1/2 и 1/10 от DL_{50} . В данном тесте риазоланы бордо и желтый 2К не обладают мутагенными свойствами.

Токсические свойства риазолонов бордо и желтого 2К при различных путях воздействия на организм животных позволяют охарактеризовать

их как умеренно токсические по критерию DL_{50} . Красители не обладают местнораздражающим и кожнорезорбтивным действием, аллергенным и мутагенным свойствами, эмбрио- и гонадотропным влиянием.

Экспериментальные результаты по изучению токсических свойств риазолонов бордо и желтого 2К приведены в обобщающей табл. 5.

Таблица 5

**Сводная таблица к материалам по обоснованию ПДК
в воздухе рабочей зоны кобальтсодержащих красителей**

Исследуемые показатели	Вид животных	Риазолан бордо	Риазолан желтый 2К
LD_{50} при введении в желудок, мг/кг	Крысы Мыши	6500±840 4900±750	6200±820 3230±710
Коэффициент видовой чувствительности	Крысы Мыши	1.21	1.92
Коэффициент вариабельности смертельных доз	Крысы Мыши	2.215 2.30	2.17 2.57
Коэффициент опасности	Крысы Мыши	0.00010 0.00013	0.00011 0.00020
Кумулятивные свойства Коэффициент кумуляции	Крысы	Не выражены 4.9	Не выражены 5.6
Раздражающее действие - слизистые глаз - кожные покровы	Крысы Крысы	Не выявлено Не выявлено	Не выявлено Не выявлено
Кожнорезорбтивный эффект	Крысы	Не выявлен	Имеется
Аллергенные свойства	Морские свинки	Не выявлены	Не выявлены
Мутагенная активность	Серые мыши	Не выявлена	Не выявлена
Эмбриотропное действие	Крысы-самки	Не выявлено	Не выявлено
Гонадотропное действие	Крысы-самцы	Не выявлено	Не выявлено
Порог однократного ингаляционного воздействия	Крысы	57.1	52.7
Порог хронического ингаляционного воздействия	Крысы	11.6	7.5
Рекомендуемая ПДКр.з, мг/м ³	—	3.0	3.0
Класс опасности	—	III, аэрозоль	III, аэрозоль

Выводы

1. Риазоланы бордо и желтый 2К оказывают на организм животных общетоксическое действие с преимущественным влиянием на функциональное состояние нервной системы (изменение поведенческих реакций, СПП), снижают активность ферментных систем, нарушают функцию печени и почек.
2. Сопоставляя токсикологические свойства риазолонов бордо и желтого 2К, параметры токсичности (LD_{50} , Lim_{ac} , Lim_{ch} , Z_{ch} и др.), а также учитывая изменения

показателей состояния организма подопытных животных при их воздействии необходимо отнести данные соединения к III классу опасности (умеренно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-79 и принять коэффициент запаса равным 3 для риазолана бордо и 2.5 для риазолана желтого 2К.

3. Наличие экспериментально найденного порога хронического действия Lim_{ch} и предложенного коэффициента запаса позволяют определить ОБУВ для воздуха рабочей зоны: для риазолана бордо $ОБУВ_{р.з.} = Lim_{ch} / \text{коэф.}$

запаса $= 11.6/3 = 3.9 \text{ мг/м}^3$; для риазолана желтого 2К $ОБУВ_{р.з.} = Lim_{ch} / \text{коэф. запаса} = 7.5/2.5 = 3.0 \text{ мг/м}^3$.

4. Учитывая параметры токсического действия на организм животных и величину санитарного норматива, найденного с использованием порога хронического действия и коэффициента запаса, предлагается для аэрозолей риазолонов бордо и желтого 2К установить ПДК в воздухе рабочей зоны 3.0 мг/м^3 и отнести их к III классу опасности (умеренно опасные вещества).

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. World Health Statistics Report.— 1968.— Vol. 21.
2. Саночкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии. — М.: "Медицина", 1975.— 326 с.
3. Прозоровский В.В. Использование метода наименьших квадратов для пробит анализа кривых летальности.// Фармакология и токсикология.— 1962.— 28.— С. 115-119.
4. Lim R.K.S., Rink K.G., Glass H.O., Soaje — Echague E. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and sub-chronic median effective doses.// Arch. Int. pharmacodyn.— 1961.— 130, N 3-4.— P.336-353.
5. Определение мутагенной активности химических соединений с использованием лабораторных мышей. Методические рекомендации.— М.: АМН СССР, 1985.
6. Малашенко А.Н. Использование линейных мышей в исследованиях химического мутагенеза.// Вестник АМН СССР.— 1983.— №1.— С. 39-43.
7. Бородин А.В., Брикова О.Г., Тоцька Н.В. та ін. Риазолани — високостійкі барвники для фарбування вовни, натурального шовку та поліамідного волокна // Легка промисловість.— 1997.— №2.— С. 17.
8. Быков С.Т., Рубан Э.В., Бенца Т.А. и др. К обоснованию предельно-допустимой концентрации красителя органического риазолана желтого 2К в воздухе рабочей зоны. Материали міжнародної науково-практичної конференції "Україна наукова — 2003".— Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2003.— Т.15.— С.29-30.
9. Быков С.Т., Рубан Э.В., Бенца Т.А. и др. Экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации красителя органического риазолана бордо в воздухе рабочей зоны. Там же.— С.30-31.
10. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник (под. ред. В.В.Меньшикова). — М.: Медицина, 1987. — 386 с.
11. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. МУ № 2630-82 от 25.11.82.— М., 1982.

Э.В. Рубан, С.О.Поліщук

ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ І ГІГІЄНИЧНЕ НОРМУВАННЯ КОБАЛЬТОВІСНИХ БАРВНИКІВ

Встановлено, що при внутрішньовідомому введенні LD_{50} для риазолана жовтого 2К дорівнює $6200 \pm 970 \text{ мг/кг}$ (щурі) і $3230 \pm 450 \text{ мг/кг}$ (миші), а для риазолана бордо LD_{50} , відповідно, $6500 \pm 840 \text{ мг/кг}$ і $4900 \pm 750 \text{ мг/кг}$.

Видова чутливість не виражена. Основна маса тварин загинула в перші дві доби. Кумулятивні властивості слабо виражені. Барвники не подразнюють шкіру і слизові оболонки ока.

При повторному пероральному впливі на щурів переважними ознаками інтоксикації були зміни поведінкових реакцій і СПП, вмісту еритроцитів та поява тілець Гейнца, ретикулоцитоз, зниження активності ферментів у сироватці крові.

Гонадо- і ембріотоксична дії барвників не виражені. Алергенних і мутагенних властивостей не виявлено.

З огляду на параметри токсичної дії на організм тварин і величину санітарного нормативу, знайденого з використанням порога хронічної дії і коефіцієнта запаса, пропонується для аерозолів риазоланів бордо і жовтого 2К встановити ПДК у повітрі робочої зони 3.0 мг/м^3 і віднести їх до III класу небезпеки (помірно небезпечні речовини).

E.V. Ruban, S.A. Polischuk

TOXICOLOGICAL PROPERTIES AND HIGIENIC STANDARDIZATION OF COBALT-CONTAINING DYES

Toxicological properties of cobalt-containing dyes under one-shot and repeated peroral introduction, putting on the skin and eye mucosa have been investigated.

It was found, that under intragastric introduction for rats and mice LD_{50} for riazolan yellow 2K equals $6200 \pm 970 \text{ mgr/kg}$ and $3230 \pm 450 \text{ mgr/kg}$ correspondently, and for riazolan bordeaux LD_{50} being 6500 ± 840 and $4900 \pm 750 \text{ mgr/kg}$. Species sensibility isn't expressed. The main stock of animals died in one — two days. Cumulative properties are weakly expressed. The dyes do not irritate the skin and eye mucosa.

Under repeated peroral effect on the rats priority features of intoxication are changes of behavioral responses, decreasing the content of erythrocytes, appearing Taurus Geynca in them, reducing activity of the enzymatic systems.

Gonado- and embryotoxic effect of these dyes is not expressed. Allergic and mutagenic properties are not found.

Taking into consideration the parameters of toxic effect on the examined animals and sanitary standard value, found by using the threshold of chronic action it is proposed for riazolan yellow 2K and bordeaux aerosols to state maximum permissible concentration in the air of the working zone being equal to 3.0 mgr/m^3 , the third class of danger (moderate dangerous substances).