

# ОПЫТ НОРМИРОВАНИЯ ВЫСОКОБРОМИРОВАННЫХ АНТИПИРЕНОВ

Ганькин А.Н., Гриценко Т.Д.

Республиканское унитарное предприятие

«Научно практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Представлены результаты гигиенического нормирования загрязняющих химических веществ в атмосферном воздухе – высокобромированных антипиренов на примере 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-декабромдифенилового эфира (далее – БДЭ-209). Установлено, что по результатам токсикологической оценки в остром и хроническом экспериментах на *Tetrahymena pyriformis* БДЭ-209 относится к 1 классу опасности (чрезвычайно опасное соединение),  $DL_{50}$  10,61±0,09 мкг/мл,  $Z_{chr}$  – 65,  $MND_{chr}$  –  $10^{-5}$  мкг/мл. Обосновано значение ориентировочно безопасного уровня воздействия 0,4 мкг/м<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** гигиенический норматив, полибромдифениловые эфиры, токсичность.

**Summary.** The results of hygienic regulation of polluting chemicals in the air – for highly flame retardant are presented for instance 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabromdiphenyl ether (BDE-209). It was found that the results of toxicological evaluation in acute and chronic experiments on *Tetrahymena pyriformis* BDE-209 refers to the hazard class 1 (extremely hazardous compound),  $DL_{50}$  10,61±0,09 µg/ml,  $Z_{chr}$  – 65,  $MND_{chr}$  –  $10^{-5}$  µg/ml. Substantiated safe impact level is 0,4 µg/m<sup>3</sup>.

**Key words:** hygienic standard, polybrominated diphenyl ethers, toxicity.

**Введение.** Декабромдифениловый эфир (2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-декабромдифениловый эфир), относится к классу органических высокобромированных антипиренов. Как средство защиты от возгорания и распространения огня данный класс антипиренов нашел применение при производстве полимеров, главным образом, ударопрочного полистирола, а

также для полипропиленовой драпировки и обивочных тканей. БДЭ-209 является основной составной частью коммерческого декабромдифенилового эфира (более 97%). Годовой спрос на коммерческий декабромдифениловый эфир в 2001 году составил 56,1 тыс. тонн, из которых на США приходится 24,5 тыс. тонн, страны Азии – 23,0 тыс. тонн и страны Европы – 7,6 тыс. тонн. В 2012 году в Европе было продано от 2,5 до 5,0 тыс. метрических тонн коммерческого декабромдифенилового эфира.

Данный класс соединений вызывает особый интерес специалистов в области охраны окружающей среды и здоровья населения, ввиду особенностей воздействия на живые организмы (биоаккумуляция, нарушения в функционировании эндокринной, репродуктивной, нервной и иммунной систем). Следует отметить, что в Республике Беларусь, а также в странах ближнего зарубежья отсутствуют нормативы содержания представителей данного класса соединений в объектах окружающей среды. Вместе с тем, на сегодняшний день накоплен достаточный объем научных данных о токсикологических свойствах индикаторных представителей полибромированных антипиренов.

Учитывая вышеизложенное, целью данной работы явилось обоснование ориентировочного значения безопасного уровня воздействия декабромдифенилового эфира.

**Материалы и методы.** Исследования осуществлялись согласно нормативно-методической документации, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [4-6]. Принцип метода исследования на *Tetrahymena pyriformis* заключался в анализе характера роста популяции в среде культивирования, содержащей исследуемое соединение. Лабораторная культура *T. pyriformis*, произрастающая в среде известного состава, является изолированной популяцией организмов, рост которой подчиняется общим закономерностям роста популяций. Количество ксенобиотика, вносимого в культуру, рассчитывалось в мг/мл культуры. Следует отметить, что 1 мл культуры в условиях эксперимента аналогичен особи теплокровного животного (белая крыса), для которого токсикант дозируется в мг/кг массы тела.

Первичная токсикологическая оценка исследуемого соединения выполнена на *T. pyriformis* в стационарной фазе роста, поддерживаемой в стандартной питательной среде при 25<sup>0</sup>С. Длительность острого эксперимента составляла 0,5–6 часов, подострого – 24 часа. Эффект токсического действия оценивался по альтернативному состоянию «жизнь – смерть» [4].

Пробит-анализ прямой летальности проведен с использованием метода В.Б. Прозоровского. По результатам расчета процента летальности в остром

и подостром экспериментах установлены основные параметры токсичности –  $DL_{16}$ ,  $DL_{50}$ ,  $DL_{84}$ . Коэффициент кумуляции рассчитан отнесением  $DL_{50}$  подострого эксперимента к  $DL_{50}$  острого эксперимента.

Вещество, прошедшее первичную токсикологическую оценку, исследовалось в хроническом эксперименте для оценки хронической токсичности и биологического действия. Изучение токсичности в хроническом эксперименте осуществляли на протяжении жизненного цикла популяции *T.pyriformis*. Исходными при постановке хронического эксперимента являлись результаты первичной токсикологической оценки. Дозы БДЭ-209 для оценки биологического действия на *T.pyriformis* рассчитывались с использованием коэффициента, разработанного для экстраполяции полученных на *T.pyriformis* данных на человека и наоборот [6]. При их выборе руководствовались токсикологическими параметрами, полученными на *T.pyriformis*, и данными литературы по токсикологии данного соединения.

По результатам комплексной биологической оценки БДЭ-209 на *T.pyriformis* проведена гигиеническая классификация по показателям токсичности и опасности  $DL_{50}$ ,  $K_{\text{кум ас}}$ ,  $K_{\text{кум chr}}$ ,  $Z_{\text{chr}}$ , МНД,  $DL_{50}/\text{МНД}$ .

На основании полученных данных, руководствуясь инструкцией по применению, устанавливающей порядок проведения, единые методические подходы и алгоритм расчета нормативов и установления класса опасности загрязняющих химических веществ в атмосферном воздухе [7] и рекомендациями, изложенным в научных публикациях [1-3] проведен расчет ориентировочно безопасного уровня воздействия БДЭ-209 с использованием установленных на *T.pyriformis* показателей токсичности.

**Результаты и обсуждение.** В ходе острого эксперимента на *T.pyriformis* установлено, что под действием БДЭ-209 инфузории мгновенно обездвиживаются и округляются. В пробе, содержащей БДЭ-209 в концентрации 15 мкг/мл, наблюдалась мгновенная гибель инфузорий, сопровождающаяся полным лизисом в течение получаса. В остальных пробах обездвиженные инфузории постепенно активизировались, у части инфузорий форма нормализовалась. Однако появились особи измененной формы: уплощенные, с разрушающейся внутренней структурой, распадающиеся. Картина более выражена в пробах с концентрацией БДЭ-209 10 и 12,5 мкг/мл.

В подостром эксперименте 99–100 % гибель инфузорий наблюдалась в пробах, содержащих БДЭ-209 в концентрации 7,5 мкг/мл. Концентрация 2,5 мкг/мл была пороговой. В пробах с промежуточной концентрацией БДЭ-209 численность популяции уменьшилось за счет погибших, лизировавших и не размножившихся особей.

Методом пробит-анализа летальности организмов в остром эксперименте, уменьшения численности в подостром эксперименте рассчитаны параметры острой и подострой токсичности для БДЭ-2099:  $DL_{50}$   $10,6 \pm 0,16$  мкг/мл (острая токсичность),  $DL_{50}$   $5,72 \pm 0,13$  мкг/мл (подострая токсичность).

По результатам токсикометрии в остром и подостром экспериментах на *T.pyriformis* декабромдифениловый эфир отнесен к чрезвычайно токсичным соединением с умеренно выраженными кумулятивными свойствами. В соответствии с принципами токсикологии БДЭ-209 относится к 1 классу опасности (чрезвычайно опасное соединение).

Биологическая оценка БДЭ-209 на *T.pyriformis* проведена в хроническом эксперименте с учетом результатов первичной токсикологической оценки на данном тест-объекте, литературных данных о результатах исследований токсичности полибромированных антипиренов на разных видах лабораторных тест-объектов, а также данных Агентства по охране окружающей среды США (US EPA) о референтных дозах для полибромдифениловых эфиров. Так, установленная Агентством US EPA референтная доза для конгенов БДЭ-47 и БДЭ-99, составляет 0,0001 мг/кг/день, тогда как для БДЭ-209 – 0,007 мг/кг/день. Таким образом, для выполнения оценки хронической токсичности БДЭ-209 был определен диапазон доз с включением более высоких и низких (сверхмалых) доз. Наблюдение за прижизненным состоянием инфузорий в лаг-фазе показало, что в питательной среде, содержащей БДЭ-209 в концентрации  $10^{-15}$  мкг/мл, инфузории были без видимых морфологических и функциональных нарушений. В среде культивирования, содержащей БДЭ-209 в концентрациях  $10^{-12}$  –  $10^{-1}$  мкг/мл, начали появляться единичные мертвые инфузории, а также инфузории уродливой формы и с нарушенной моторикой. Особенно много последних было в среде с концентрацией БДЭ-209  $10^{-12}$  –  $10^{-9}$  мкг/мл.

В логарифмической фазе роста в пробах, содержащих БДЭ-209 в концентрациях  $10^{-12}$  –  $10^{-1}$  мкг/мл, количество мертвых и уродливых инфузорий увеличилось. Появились особи с заторможенным движением.

Через 72 часа (фаза замедленного роста) в пробах, содержащих БДЭ-209 в концентрациях  $10^{-12}$  –  $10^{-1}$  мкг/мл, наряду с уродливыми, вращающимися инфузориями, появились малоподвижные и совсем обездвиженные инфузории, а также единичные мертвые особи.

Через 96 часов инкубации в пробах, содержащих БДЭ-209 во всех исследованных концентрациях ( $10^{-15}$  –  $10^{-1}$  мкг/мл), отмечалось наличие инфузорий с различными уродствами, нарушенной моторикой, а также малоподвижных и неподвижных особей, число которых увеличивалось пропорционально увеличению концентрации препарата. В пробах,

содержащих БДЭ-209 в концентрациях  $10^{-3} - 10^{-1}$  мкг/мл, число мертвых инфузорий увеличилось до 1 – 5 % ( $p < 0,05$ ). Биологическое действие декабромдифенилового эфира на *T.pyriformis* характеризуется выраженным токсическим эффектом, проявляющимся в появлении мертвых, а также уродливых с нарушенной моторикой особей в диапазоне сверхмалых и малых доз. Адаптационный потенциал *T.pyriformis*, культивировавшейся в среде, содержащей БДЭ-209 в концентрациях  $10^{-12} - 10^{-6}$  и  $10^{-4} - 10^{-1}$  мкг/мл, снизился на 15–28 % ( $p < 0,05$ ).

Исходя из допущения о пороговой дозе (или МНД) в условиях хронического эксперимента для БДЭ-209 равной  $10^{-5}$  мкг/мл, можно предположить, что по величине этой дозы и показателю  $DL_{50}/MND_{chr}$ , БДЭ-209 классифицируется как чрезвычайно опасное вещество (1 класс опасности).

Таким образом, по результатам токсикологической оценки в остром и хроническом экспериментах на *T.pyriformis* декабромдифениловый эфир (БДЭ-209) относится к 1 классу опасности (чрезвычайно опасное соединение),  $DL_{50} 10,6 \pm 0,09$  мкг/мл,  $Z_{chr} 65$ ,  $MND_{chr} 10^{-5}$  мкг/мл,  $DL_{50}/MND_{chr} 10^9$ .

С использованием полученных параметров токсичности выполнен расчет ориентировочно безопасного уровня воздействия БДЭ-209 на основе корреляционных зависимостей между установленными величинами токсикологических параметров и гигиенических нормативов. Так, руководствуясь инструкцией по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, рассчитано ориентировочное значение безопасного уровня воздействия 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-декабромдифенилового эфира (БДЭ-209) в атмосферном воздухе населенных мест на уровне  $0,4$  мкг/м<sup>3</sup>.

**Выводы.** Исследование полибромдифениловых эфиров в хроническом эксперименте на *T.pyriformis* выявило их высокую биологическую активность в диапазоне сверхмалых и малых доз ( $10^{-18} - 10^{-4}$  мг/мл). Токсическое действие БДЭ-209 на организм *T.pyriformis* проявлялось на уровне сверхмалых доз и характеризовалось появлением уродливых форм с нарушенной внутренней структурой и двигательной активностью (дезориентация, вращение, гиперактивность, обездвиживание). Фенотипические изменения завершались гибелью организмов и лизисом. По результатам токсикологической оценки в остром и хроническом экспериментах на *T.pyriformis* декабромдифениловый эфир (БДЭ-209) отнесен к 1 классу опасности (чрезвычайно опасное соединение). Ориентировочное значение безопасного уровня воздействия

декабромодифенилового эфира (БДЭ-209) в атмосферном воздухе населенных мест составляет 0,4 мкг/м<sup>3</sup>.

### Литература

1. Расчетные методы оценки опасности и гигиенического нормирования вредных веществ в разных средах / В.Г. Смирнов [и др.]. – М.: – 2002. – 130 с.
2. Трушков, В.Ф. Клинико-гигиеническая апробация нормативов химических веществ и единого гигиенического нормирования при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм / В.Ф. Трушков, К.А. Перминов // Вятский медицинский вестник. – 2011. – №2. – С. 1 – 12.
3. Энтальпия химических соединений как критерий оценки токсичности химических веществ и их гигиенического нормирования / В.Ф. Трушков [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. Организация здравоохранения. – 2012. – №2 (22). – С. 117 – 123.
4. Богдан, А. С. Комплексная биологическая оценка объектов природного и искусственного происхождения на *Tetrahymena pyriformis* / А.С. Богдан // Альтернативные методы исследований (экспресс-методы) для токсиколого-гигиенической оценки материалов и объектов. – М., 1999. – С. 30 – 42.
5. Комплексная биологическая оценка объектов природного и искусственного происхождения на *Tetrahymena pyriformis* : метод. рек. / МЗ РБ : утв. 19.09.96, № 33–9608 ; авт.-сост. А. С. Богдан. – Минск, 1996. – 19 с.
6. Инструкция по гигиенической оценке химических веществ, многокомпонентных смесей и полимерных материалов на *Tetrahymena pyriformis* / МЗ РБ : утв. 11.07.2002, № 20-0102 ; авт.-сост. А. С. Богдан. – Минск, 2002. – 63 с.
7. Разработка ориентировочно безопасных уровней воздействия и класса опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе : инструкция по применению / МЗ РБ утв. 24.12.2010, № 119-1210 ; В.П. Филонов [и др.]. – Минск, 2010. – 25 с.