

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИХЛОРГЕКСАФТОРБУТЕНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

И. Е. Шкаева, С. А. Дулов, О. С. Никулина, С. А. Солнцева , А. В. Земляной

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

До настоящего времени отсутствовал гигиенический норматив содержания 1,4-дихлоргексафторбутена (ДХГФ) в воздухе рабочей зоны. Целью работы было провести оценку токсичности и опасности ДХГФ в острых, подострых и хроническом экспериментах. Установлено, что вещество высокоопасно,  $DL_{50}$  для мышей при внутрижелудочном введении — 79,0 мг/кг,  $CL_{50}$  — 229,0 мг/м<sup>3</sup>, для крыс — 86,0 мг/кг и 670,0 мг/м<sup>3</sup>. ДХГФ обладает умеренным местным раздражающим действием на кожу животных и слизистые оболочки глаз и кожно-резорбтивным эффектом. Порог однократного ингаляционного действия ДХГФ обоснован на уровне 18,2 мг/м<sup>3</sup> по изменению параметров поведенческих реакций и показателей состояния крови. В подостром 30-суточном ингаляционном эксперименте обнаружены выраженные кумулятивные свойства вещества. В хроническом четырехмесячном ингаляционном эксперименте воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> вызывало у подопытных крыс нарушение функционального состояния центральной нервной системы, сердечной деятельности, изменения гематологических, биохимических показателей, кислотно-основного состояния и газообмена крови, а также морфологические изменения в легких, которые сохранялись через 30 суток восстановительного периода. Порог хронического действия ДХГФ установлен на уровне 2,2 мг/м<sup>3</sup>, действующая концентрация — 0,24 мг/м<sup>3</sup>. На основании полученных результатов в качестве предельно допустимой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны обоснована и утверждена величина 0,2 мг/м<sup>3</sup>, 2-й класс опасности, пары + аэрозоль + (требуется специальная защита кожи и глаз). Для измерения массовой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны разработан и утвержден газохроматографический метод с электронно-захватным детектированием.

**Ключевые слова:** хладон RL316, токсичность, опасность, гигиенический норматив, воздух рабочей зоны

**Вклад авторов:** И. Е. Шкаева — планирование исследования, анализ литературы, интерпретация данных, обоснование норматива, подготовка рукописи; С. А. Дулов — планирование исследования, общее руководство; О. С. Никулина, С. А. Солнцева — анализ литературы, проведение токсикологических исследований, сбор и анализ данных, подготовка рукописи; А. В. Земляной — руководство проводимыми исследованиями, подготовка рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** содержание и кормление лабораторных животных осуществляли в соответствии с «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» (РД-АПК 3.10.07.02-09 от 15.12.2009 г.), а также в соответствии с «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14 от 29.08.2014).

✉ **Для корреспонденции:** Светлана Андреевна Солнцева  
ст. Капитолово, корп. 93, г.п. Кузьмоловский, 188663, Всеволожский район, Ленинградская обл.; solnceva.74@inbox.ru

**Статья получена:** 29.05.2021 **Статья принята к печати:** 13.06.2021 **Опубликована онлайн:** 23.06.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.014

## EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE MAXIMUM POSSIBLE CONCENTRATION OF DICHLOROHXAFLUOROBUTENE IN A WORKING AREA

Shkaeva IE, Dulov SA, Nikulina OS, Solnceva SA , Zemlyanoi AV

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

To date, there have been no exposure standards for air concentrations of 1,4-dichlorohexafluorobutene (DCHF) in the work areas. The study was aimed to assess the toxicity of DCHF and to evaluate health hazard in acute, subacute, and chronic experiments. It was found that the substance was highly hazardous,  $DL_{50}$  in mice after intragastric injection was 79.0 mg/kg,  $CL_{50}$  was 229.0 mg/m<sup>3</sup>, and in rats these values were 86.0 mg/kg and 670.0 mg/m<sup>3</sup>. In animals, DCHF had a moderate local irritative effect on animal skin and ocular mucous membranes, as well as the skin resorptive effect. The 18.2 mg/m<sup>3</sup> threshold limit concentration for a single inhalation exposure to DCHF was defined based on the changes in behavior responses and blood parameters. The 30-day subacute inhalation experiment revealed the pronounced cumulative effect of the substance. The 4-months chronic inhalation study showed that the exposure of experimental rats to 16.8 mg/m<sup>3</sup> concentration of DCHF resulted in impaired function of central nervous system and cardiac activity, altered hematologic, biochemical, acid-base, and blood gas values, as well as in morphological alterations in lungs, which persisted after the 30-day recovery period. The chronic exposure threshold defined for DCHF was 2.2 mg/m<sup>3</sup>, and the defined no observable effect level was 0.24 mg/m<sup>3</sup>. Based on the study results, the maximum permissible concentration of DCHF in the air of the working area of 0.2 mg/m<sup>3</sup> was confirmed and approved, the substance was assigned hazard class 2, vapor + aerosol + (specific protection of skin and eyes required). Gas chromatographic method using electron-capture detection for determination of DCHF mass air concentration in the work areas has been developed and approved.

**Keywords:** freon RL316, toxicity, hazard, exposure standard, air quality in the work areas

**Author contribution:** Shkaeva IE — study planning, literature analysis, data interpretation, rationale for setting the exposure standard, manuscript writing; Dulov SA — study planning, overall management; Nikulina OS, Solnceva SA — literature analysis, toxicological testing, data acquisition and analysis, manuscript writing; Zemlyanoi AV — research management, manuscript writing.

**Compliance with ethical standards:** laboratory animals were kept and fed in accordance with "Guidelines for Keeping Laboratory Animals in Vivariums of Research Institutes and Educational Institutions" (RD-APC 3.10.07.02-09 dated 15.12.2009), as well as with "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Device, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)" (SP 2.2.1.3218-14 dated 29.08.2014).

✉ Correspondence should be addressed: Svelana A. Solnceva  
Kapitolovo, str. 93, r.p. Kuzmolovsky, Vsevolozhsky r., Leningradskaja obl., 188663; solnceva.74@inbox.ru

**Received:** 29.05.2021 **Accepted:** 13.06.2021 **Published online:** 23.06.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.014

Соединение 1,4-дихлоргексафторбутен (ДХГФ) предназначено для использования в качестве растворителя, теплоносителя, реагента при производстве перфторбутадиена. В ряду смешанных фторсодержащих углеводородов, к которым относятся ДХГФ, токсичность возрастает с введением в молекулу атома хлора и наличием двойных связей [1, 2].

В настоящее время наиболее изучен структурный изомер ДХГФ 2,3-дихлор-1,1,1,4,4,4-гексафторбутен [3–7], который относят к высокотоксичным и опасным веществам [8–12]: он вызывает отек легких, поражение нервной системы, обладает нефротоксичным и гепатотоксичным эффектами, а также проникает через неповрежденную кожу, оказывая выраженное кожно-резорбтивное действие. Проявление токсичного воздействия ДХГФ авторы исследований связывают с процессами дегалогенирования, образованием метаболитов, нарушающих обменные процессы в организме.

До настоящего времени сведения о токсичности ДХГФ были крайне ограничены, гигиенические нормативы ДХГФ для воздуха рабочей зоны и объектов окружающей среды (атмосферный воздух, вода, почва) не разработаны [14, 15].

Цель исследования — экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По физико-химическим свойствам 1,4-дихлоргексафторбутен-2 (синонимы: ДХГФ, хладон RL316; химическая формула:  $C_4Cl_2F_6$ ; № CAS 360-88-3) представляет собой прозрачную бесцветную жидкость со слабым специфическим запахом, относительной молекулярной массой — 232,94, температурой кипения —  $63 \pm 5$  °C, температурой плавления —  $-75$  °C [1–2].

Исследования проводили в соответствии с методическими указаниями [3–5] на нелинейных животных (белых крысах и мышах с начальной массой тела 220–250 г и 20–25 г соответственно), полученных из ФГУП «ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Партии прибывших животных имели ветеринарную справку с указанием возраста и среднего веса животных, отсутствия общих заболеваний и паразитических инвазий.

Животные поступали в карантинное отделение вивария, где за ними проводили наблюдение в течение двух недель. Содержали животных в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (оценивали поведение и общее состояние, заболеваемость и смертность). Клетки с животными находились в отдельных комнатах. Световой режим: 12 ч — свет, 12 ч — темнота, температуру воздуха поддерживали в пределах 19–25 °C, относительную влажность — 50–70%, температуру и влажность воздуха регистрировали ежедневно. Для исследования животных распределяли по массе на однородные группы по 8–10 особей.

Токсические свойства ДХГФ изучали в условиях однократного и повторного воздействия. Опасность острых отравлений ДХГФ определяли при пероральном и ингаляционном путях поступления в организм, при контакте с кожными покровами. С целью исследования раздражающего и кожно-резорбтивного действия ДХГФ наносили на выстриженный участок кожи спины крысы и помещали хвост лабораторных мышей на 2/3 в пробирку с веществом (время экспозиции составляло для мышей 2 ч и для крыс — 4 ч).

Ингаляционные воздействия ДХГФ на лабораторных животных осуществляли как в статических условиях при свободном испарении вещества при комнатной температуре, так и динамическим способом в специальных стальных герметичных камерах объемом 600 дм<sup>3</sup>. Заданные концентрации вещества обеспечивали путем внесения расчетной дозы в генератор пара. Время экспозиции при однократном воздействии для мышей составляло 2 ч, для крыс — 4 ч.

Кумулятивные свойства вещества изучали в субхроническом эксперименте, подопытных крыс подвергали ингаляционному воздействию ДХГФ в течение 30 суток по 4 ч в день (кроме выходных дней).

Кроме этого, проводили хроническую интоксикацию ДХГФ в течение 4 месяцев (ежедневно по 4 ч кроме выходных дней) с последующим наблюдением за подопытными крысами в течение 30 суток восстановительного периода.

Контроль за содержанием ДХГФ в воздушной среде затравочных камер проводили с помощью разработанного газохроматографического метода.

О состоянии подопытных животных судили с помощью комплекса методов, позволяющих выявить изменения на различных структурно-функциональных уровнях организма. Использовали интегральные, физиологические, гематологические, биохимические и патоморфологические показатели. ДХГФ и метаболиты определяли в плазме крови подопытных крыс с использованием газовой хроматомасс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием высокого разрешения.

Статистическую обработку данных проводили на основе сравнения средних значений подопытной группы с контролем. Для оценки различий дискретных параметров использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или точный метод Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Данные обрабатывали в статистической компьютерной программе Prism 5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования установлено, что ДХГФ по параметрам острой токсичности относится к высокоопасным веществам:  $CL_{50}$  для мышей составляет  $229,0 \pm 10,4$  мг/м<sup>3</sup>, для крыс —  $670 \pm 32,0$  мг/м<sup>3</sup>;  $DL_{50}$  —  $79,0 \pm 11,1$  мг/кг и  $86,0 \pm 16,0$  мг/кг соответственно. Клиническая картина острого отравления ДХГФ характеризовалась кратковременным двигательным возбуждением, снижением частоты дыхания, нарушением координации движений, адинамией, клонико-тоническими судорогами. Гибель подопытных животных наступала, в основном, на 1–3-и сутки после воздействия веществом. На вскрытии погибших животных обнаружены: в легких — ателектазы, очаги кровоизлияний, альвеолярный отек, очаговая эмфизема и бронхопневмония, геморрагический инфаркт; в почках и печени — жировая дистрофия паренхимы; в плазме крови и моче животных после острого ингаляционного отравления хладонем обнаружены ДХГФ и метаболиты — аддукт с ацетилцистеином и метилсульфид.

Установлено, что ДХГФ обладает умеренным местным раздражающим действием на кожу животных и слизистые оболочки глаз, а также кожно-резорбтивным эффектом. Порог однократного ингаляционного действия ( $Limac$ ) ДХГФ на уровне  $18,2$  мг/м<sup>3</sup> рассчитан по изменению параметров поведенческих реакций и показателей кислотно-основного состояния крови. В подостром

30-суточном ингаляционном эксперименте обнаружены выраженные кумулятивные свойства ДХГФ.

С целью изучения проявлений хронической интоксикации и оценки опасности при длительном поступлении в организм подопытных животных подвергали ингаляционному воздействию ДХГФ в течение 4 месяцев, ежедневно по 4 ч (кроме выходных дней) в концентрациях:  $16,8 \pm 3,8$ ;  $2,2 \pm 0,9$  и  $0,24 \pm 0,09$  мг/м<sup>3</sup>.

Обследование животных проводили в динамике на протяжении хронического эксперимента и через 30 суток после окончания ингаляционного воздействия ДХГФ (восстановительный период).

Длительное воздействие вещества в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> вызывало у подопытных крыс нарушение функционального состояния ЦНС, проявляющееся, в основном, изменением ориентировочно-исследовательских реакций.

Обнаружено достоверное повышение «вертикального» компонента двигательной активности у подопытных крыс после 14 суток эксперимента ( $4,2 \pm 1,3$  — в опытной группе,  $1,5 \pm 0,8$  — в контрольной). Изменения достигали максимальных значений ( $6,2 \pm 1,2$  — в опытной группе,  $1,8 \pm 0,8$  — в контрольной) через 30 суток воздействия ДХГФ. Значительное повышение данного показателя сохранялось на протяжении двухмесячного воздействия вещества в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup>. Через 90 суток эксперимента «вертикальный» компонент двигательной активности подопытных животных приближался к уровню контрольных. Однако к концу четырехмесячного воздействия ДХГФ выявлено достоверное повышение данного показателя на 253%.

Аналогичный вектор изменений наблюдали и при изучении проявлений эмоциональной активности подопытных животных. Динамику груминга характеризовало максимальное увеличение показателя через 30 и 60 суток эксперимента — в 2,5 и 3 раза по сравнению с контролем соответственно и снижением до контрольного уровня к 90-м суткам воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup>. К концу хронического эксперимента направленность изменений груминговых реакций у подопытных животных сохранялась, но была менее выражена (повышение на 80% от контрольного уровня).

Ингаляционное воздействие вещества в течение четырех месяцев вызывало нарушение сердечной деятельности у подопытных животных. По данным электрокардиографических исследований обнаружено достоверное снижение высоты зубца Р ( $p < 0,05$ ) через 30 суток эксперимента, свидетельствующее о нарушении функции предсердий. На угнетение биоэлектрической активности желудочков указывало снижение высоты зубца R на 43,2% от контрольного уровня через 30 суток и на 25,7% — к концу эксперимента. При этом через 90 суток эксперимента высота зубца R не отличалась от контрольных животных.

Высота зубца S на ЭКГ у подопытных крыс снижалась на 41,9% от контроля через 30 суток и на 24,5% — на 120-е сутки воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup>. Депрессия зубцов Р, R, S, T, а также увеличение длительности интервалов QT и ST у подопытных крыс свидетельствуют о нарушении проводимости миокарда, что может быть связано с возникновением гипоксии миокарда на фоне хронического ингаляционного воздействия вещества. При этом следует отметить положительную динамику показателей ЭКГ на 60–90-е сутки эксперимента, что свидетельствует о реализации компенсаторно-

приспособительных механизмов и адаптации животных в ответ на воздействие вещества. Однако к 120-м суткам воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> наблюдали угнетение сердечной деятельности, что указывало на возможный срыв компенсаторных процессов при длительном воздействии вещества в данной концентрации.

Частота сердечных сокращений и дыхания у подопытных крыс достоверно не отличалась от показателей у контрольных.

В периферической крови подопытных крыс через 30 и 60 суток воздействия вещества обнаружено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение содержания общего гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в эритроците.

Изменения лейкоцитарной формулы крови подопытных крыс включали в себя увеличение числа лимфоцитов на 31,5% от контрольного уровня через 30 суток и на 91,8% через 60 суток эксперимента.

Анализ показателей кислотно-основного состояния крови подопытных животных показал, что ингаляционное воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> вызывало изменение бикарбонатной буферной системы, которое проявлялось снижением содержания оснований внеклеточной жидкости (BE<sub>ecf</sub>) на 46,6% по сравнению с контрольной группой крыс через 30 суток эксперимента. Содержание оснований крови (BE<sub>b</sub>) подопытных крыс данной группы достоверно снижалось на седьмые сутки опыта на 36,4%, через 30 суток — на 40% по сравнению с контролем.

Одновременно отмечено достоверное снижение концентрации стандартных буферных бикарбонатов. При увеличении времени экспозиции ДХГФ до 60 суток наблюдали тенденцию к увеличению содержания оснований внеклеточной жидкости (BE<sub>ecf</sub>) — на 23,5% и крови (BE<sub>b</sub>) — на 28% по сравнению с контролем.

К концу четырехмесячного ингаляционного воздействия ДХГФ показатели кислотно-основного состояния крови подопытных крыс не отличались от контроля. Так как достоверные изменения pH крови отсутствуют, полученные экспериментальные данные свидетельствуют об активации защитно-приспособительных механизмов при воздействии ДХГФ в течение первых 30 суток хронического эксперимента.

При исследовании состояния газообмена крови у подопытных животных на протяжении 60-суточного воздействия ДХГФ регистрировали снижение насыщения кислородом (SO<sub>2</sub>) и парциального давления кислорода крови (pO<sub>2</sub>). Через 60 суток эксперимента у подопытных крыс этой же группы отмечено снижение содержания альвеолярного кислорода при одновременном увеличении парциального давления углекислого газа. Более длительное ингаляционное воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> не вызывало существенных изменений состояния газообмена крови подопытных крыс.

Биохимические исследования показали, что длительное воздействие ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> вызывало снижение содержания молочной кислоты в сыворотке крови подопытных крыс на 38,9% от контрольной группы через 60 суток и на 36,4% — к концу эксперимента. Одновременно со снижением уровня молочной кислоты на протяжении хронического эксперимента регистрировали угнетение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови подопытных животных. Кроме того, отмечено существенное (на 83%) повышение содержания триглицеридов в начальные сроки воздействия ДХГФ.

Полученные данные свидетельствуют о возможном нарушении углеводного и липидного обмена у подопытных

крыс в результате длительного ингаляционного воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup>.

В эти же сроки обследования у подопытных крыс обнаружено достоверное увеличение активности аланинаминотрансферазы до 119,3% через 60 суток эксперимента, что отражает нарушение функционального состояния печени, которое к концу эксперимента нормализовалось.

Отмечено также снижение содержания альбумина в сыворотке крови подопытных крыс через 60 суток воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> до 79,1%.

Токсическое действие хлорбутенов, согласно литературным данным [1, 2], связано с процессами деалогенирования, образованием свободных радикалов и перекисных соединений. В связи с этим проведено исследование состояния оксидантно-антиоксидантной системы у подопытных крыс через 60 и 120 суток воздействия ДХГФ.

При оценке состояния общей оксидантной системы (ООС) установлено, что содержание перекиси водорода в сыворотке крови подопытных животных достоверно не отличалось от контрольной группы. Для изучения состояния антиоксидантной системы (АОС) и общей антиоксидантной активности определяли содержание восстановленного глутатиона в крови подопытных крыс как одного из компонентов антиоксидантной системы.

Интерес к исследованию содержания восстановленного глутатиона связан также с процессом превращения фторхлоралкенов в организме путем гидролиза и образования конъюгатов с глутатионом. Показано, что содержание восстановленного глутатиона в крови подопытных крыс при длительном воздействии ДХГФ существенно не менялось во все сроки исследования. Значимых изменений относительно контрольных крыс в состоянии АОС у подопытных животных не выявлено.

В результате патоморфологических исследований установлено, что к концу хронического эксперимента массовые коэффициенты легких подопытных животных увеличивались до 134,2%, печени — до 113,6% от контрольных.

Результаты гистологических исследований показали, что ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> при четырехмесячном ингаляционном воздействии вызывал поражение паренхимы легких подопытных крыс. Обнаружено утолщение межальвеолярных перегородок, их плазматическое пропитывание, гиперемия стенок альвеол, в просветах альвеол отмечали скопление эритроцитов.

Патоморфологический анализ сердца, печени, почек, селезенки и головного мозга подопытных животных всех изучаемых групп не выявил различий с контролем.

При оценке генотоксического действия ДХГФ у подопытных крыс выявлено статистически достоверное увеличение степени повреждения ДНК в клетках костного мозга.

Количественный показатель «% ДНК в хвосте» в опыте превышал контроль в 4 раза ( $12,5 \pm 3,03$  в группе, подвергавшейся воздействию вещества в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup>, против  $3,1 \pm 0,6$  в контрольной группе).

Полученные данные свидетельствуют о генотоксическом эффекте ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup>.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, проведенные комплексные исследования показали, что длительное ингаляционное воздействие

ДХГФ в максимальной из испытуемых концентраций (16,8 мг/м<sup>3</sup>) оказывало влияние на функциональное состояние нервной системы подопытных крыс (активация исследовательских реакций и увеличение тревожности), сердечной деятельности (снижение биоэлектрической активности миокарда, депрессию зубцов P, R, S, T и увеличение длительности интервалов QT и ST), изменение гематологических, биохимических показателей, кислотно-основного состояния и газообмена крови, морфологические нарушения в легких. Анализ динамики обнаруженных изменений в организме подопытных животных при воздействии ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> показал, что большинство изучаемых показателей достоверно изменялись в период 30–60 суток хронического эксперимента. Подобный вектор нарушений может быть связан с временной активизацией приспособительных реакций организма, в том числе системы детоксикации ДХГФ. Данное предположение подтверждают результаты изучения метаболитов в крови подопытных животных. При изучении метаболитов вещества в плазме крови подопытных животных после четырехмесячного воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> обнаружены цистеиновый аддукт, ацетилцистеиновый аддукт, метилсульфид, тиокетон и летучий метаболит 1-хлор-1,1,2,3,3,4,4,4-октафторбутана, а также неметаболизируемая форма ДХГФ. Полученные данные согласуются с литературными сведениями [8, 9], согласно которым смешанные фторпроизводные углеводородов в организме подвергаются превращению с образованием ряда метаболитов. Основным путем превращений ДХГФ в организме являются образование аддуктов с глутатионом и их дальнейшая деградация до цистеиновых и ацетилцистеиновых аддуктов. По некоторым данным [12], активность глутатион-S-трансфераз в результате действия ксенобиотиков может увеличиваться в 2–6 раз.

Предполагается, что ДХГФ может выступать в роли химического активатора биосинтеза глутатион-S-трансферазы. В результате в хроническом эксперименте к 90 суткам воздействия хлорона происходит активация защитно-приспособительных реакций организма.

При этом нельзя исключить срыв защитных реакций с проявлением более выраженной клинической картины интоксикации. Следует отметить, что после 120 суток ингаляционного воздействия вещества в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup>, помимо нарушений функционального состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, были зарегистрированы достоверные изменения ряда гематологических, биохимических показателей, морфологические изменения в легких, признаки генотоксического действия вещества.

Через 30 суток восстановительного периода после окончания четырехмесячного воздействия ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> у подопытных крыс сохранялись отмеченные изменения (снижение «вертикального» компонента двигательной активности, депрессия зубцов R, S, T при увеличении интервала PQ на кардиограмме, изменения отдельных биохимических показателей: снижение содержания лактата в сыворотке крови и активности ЛДГ).

Воздействие ДХГФ в концентрации 2,2 мг/м в течение четырех месяцев вызывало аналогичные по направленности, но менее выраженные изменения ряда тестов. Так, при изучении поведенческих реакций наблюдали увеличение «вертикального» компонента двигательной активности на 153% и груминга на 33,3% от контрольного уровня через 30 суток эксперимента. В периферической крови

подопытных животных группы регистрировали снижение содержания гемоглобина через 60 суток воздействия ДХГФ до 95,3%. При дальнейшем воздействии ДХГФ до конца четырехмесячного эксперимента содержание общего гемоглобина у подопытных животных не отличалось от контрольных.

Вещество в концентрации 0,24 мг/м<sup>3</sup> не вызывало достоверных изменений изучаемых показателей.

## ВЫВОДЫ

Полученные в ходе четырехмесячного ингаляционного эксперимента данные свидетельствуют о негативном влиянии ДХГФ в концентрации 16,8 мг/м<sup>3</sup> на состояние

животных. По объему и характеру обнаруженных изменений концентрацию ДХГФ 16,8 мг/м<sup>3</sup> следует считать действующей. Концентрация ДХГФ 2,2 мг/м<sup>3</sup>, при которой регистрировали минимальные изменения в организме подопытных животных, является пороговой для крыс. Концентрация ДХГФ 0,24 мг/м<sup>3</sup>, при которой не зарегистрировано достоверных изменений изучаемых показателей, является недействующей. Коэффициент запаса, рассчитанный в соответствии с методическими указаниями, составил 12. На основании комплекса проведенных исследований в качестве предельно допустимой концентрации ДХГФ в воздухе рабочей зоны обоснована и утверждена величина, равная 0,2 мг/м<sup>3</sup>, 2-й класс опасности, п + а (пары + аэрозоль) + (требуется специальная защита кожи и глаз).

## Литература

1. Уздавин Э. Р. Токсикология и гигиена высокомолекулярных соединений и химического сырья. М., 1966; с. 71–72.
2. Филов В. А., редактор. Вредные химические вещества. Углеводороды, галогенпроизводные углеводородов: справочник. Л.: Химия, 1990; 732 с.
3. Лазарев Н. В., редактор. Вредные химические вещества. Органические вещества: справочник, Т. 1. Л.: Химия, 1976; 300 с.
4. Fluorocarbons in Lower Atmosphere. EOS Trans Amer Geophys Union. 1979; 60 (50): 1030.
5. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety, 2005. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/index.htm>.
6. Clayton JW. Toxicology of the fluoroalkenes. Review and research needs Environmental Health Perspectives. 1977; 21: 255–67.
7. Lock EA, Berndt WO. Studies on the Mechanism of Nephrotoxicity and Nephrocarcinogenicity of Halogenated Alkenes. CRC Critical Reviews in Toxicology. 1988; 19 (1): 23–42.
8. Truhaut R, Boudene C, Jouany J, Bouant A. Experimental study of the toxicity of a fluoroalkene derivative, the hexafluorodichlorobutene (HFCB). Fluoride. 1972; 5 (1): 4–14.
9. Гижларян М. С., Дарбинян Н. А. Метаболическая активация хлорзамещенных ненасыщенных соединений. В сборнике: Тезисы докладов 1-го Всес. съезда токсикологов, Ростов-на-Дону, 1986 г. Ростов-на-Дону, 1986; с. 293–4.
10. Dekant W, et al. Bacterial-lyase mediated cleavage and

- mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. Chem-Biol Interact. 1986; 60: 31–45.
11. Anders MW, et al. Biosynthesis and biotransformation of glutathione S-conjugates to toxic metabolites. CRC Crit Rev Toxicol. 1988; 18: 311–41.
12. Hayes JD, Pulford DJ. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST\* and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance Critical. Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 1995; 30 (6): 445–600.
13. Dreehen B, Westphal G. Mutagenicity of the glutathione and cysteine S-conjugates of the haloalkenes 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoro-1-propene and trichlorofluoroethene in the Ames test in comparison with the tetrachloroethene-analogues. Mutation Research. 2003; 539: 157–66.
14. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.1313 - 03. М.: РРПОХБВ Минздрава России, 2003.
15. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест. Гигиенические нормативы ГН 2.1.6.1338-03. М.: СТО Аякс, 2003.
16. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия в воздухе рабочей зоны. М., 1985.

## References

1. Uzhdavins JeR. Toksikologija i gigiena vysokomolekuljarnyh soedinenij i himicheskogo syr'ja. M., 1966; s. 71–72. Russian.
2. Filov VA, redaktor. Vrednye himicheskie veshhestva. Uglevodorody, galogenproizvodnye uglevodorodov: spravocnik. L.: Himija, 1990; 732 s. Russian.
3. Lazarev NV, redaktor. Vrednye himicheskie veshhestva. Organicheskie veshhestva: spravocnik, T. 1. L.: Himija, 1976; 300 s. Russian.
4. Fluorocarbons in Lower Atmosphere. EOS Trans Amer Geophys Union. 1979; 60 (50): 1030.
5. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety, 2005. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/index.htm>.
6. Clayton JW. Toxicology of the fluoroalkenes. Review and research needs Environmental Health Perspectives. 1977; 21: 255–67.
7. Lock EA, Berndt WO. Studies on the Mechanism of Nephrotoxicity and Nephrocarcinogenicity of Halogenated Alkenes. CRC Critical Reviews in Toxicology. 1988; 19 (1): 23–42.
8. Truhaut R, Boudene C, Jouany J, Bouant A. Experimental study of the toxicity of a fluoroalkene derivative, the hexafluorodichlorobutene (HFCB). Fluoride. 1972; 5 (1): 4–14.
9. Gizhlarjan MS, Darbinjan NA. Metabolicheskaja aktivacija hlorzameshennyh nenasyshennyh soedinenij. V sbornike: Tezisy dokladov 1-go Vses. s'ezda toksikologov, Rostov-na-Donu, 1986 g. Rostov-na-Donu, 1986; s. 293–4.
10. Dekant W, et al. Bacterial-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. Chem-Biol Interact. 1986; 60: 31–45.
11. Anders MW, et al. Biosynthesis and biotransformation of glutathione S-conjugates to toxic metabolites. CRC Crit Rev Toxicol. 1988; 18: 311–41.
12. Hayes JD, Pulford DJ. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST\* and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance Critical. Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 1995; 30 (6): 445–600.
13. Dreehen B, Westphal G. Mutagenicity of the glutathione and cysteine S-conjugates of the haloalkenes 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoro-1-propene and trichlorofluoroethene in the Ames test in comparison with the tetrachloroethene-analogues. Mutation Research. 2003; 539: 157–66.
14. Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) vrednyh veshhestv v

- vozduhe rabochej zony. Gigienicheskie normativy GN 2.2.5.1313 — 03. M.: RRPOHBV Minzdrava Rossii, 2003. Russian.
15. Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) vrednyh veshhestv v atmosfernom vozduhe naselennyh mest. Gigienicheskie normativy GN 2.1.6.1338-03. M.: STK Ajaks, 2003. Russian.
  16. Metodicheskie ukazaniya po ustanovleniju orientirovochnyh bezopasnyh urovnej vozdejstviya v vozduhe rabochej zony. M., 1985. Russian.