УДК 547.46 : 615.917

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-6-21-37

# ПЕРЕСМОТР ПДК В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ТЕРЕФТАЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

*Х.Х. Хамидулина[1,2], А.С. Радилов[3], С.А. Дулов[3], А.В. Земляной[3], П.П. Бельтюков[3], Е.В. Вивуланец[3], С.А. Кучерской[3], М.Ф. Шишонок[3], Е.В. Тарасова[1], А.С. Проскурина[1,2], А.Р. Егиазарян[1], И.В. Замкова[1], Е.В. Дорофеева[1], Е.А. Ринчиндоржиева[1], Д.Н. Рабикова[1,2], С.А. Швыкина[1]*

*[1]Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, 121087, г. Москва, Российская Федерация*
*[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Российская Федерация*
*[3]Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация*

Материалы собственных и зарубежных исследований показали отсутствие сенсибилизирующих свойств терефталевой кислоты, в связи, с чем возникла необходимость пересмотра действующего норматива и изменения класса опасности вещества. В целях обоснования величины гигиенического норматива терефталевой кислоты в воздухе рабочей зоны были использованы материалы Немецкого научно-исследовательского сообщества (DFG) по обоснованию величины максимально разрешенной концентрации (МАК) – аналог ПДК – в воздухе рабочей зоны. Рекомендуемая ПДКм.р. в воздухе рабочей зоны терефталевой кислоты– 5 мг/м$^3$, смесь паров и аэрозоля, 3 класс опасности.

***Ключевые слова:*** *терефталевая кислота, сенсибилизация, воздух рабочей зоны.*

Цит: Х.Х. Хамидулина, А.С. Радилов, С.А. Дулов, А.В. Земляной, П.П. Бельтюков, Е.В. Вивуланец, С.А. Кучерской, М.Ф. Шишонок, Е.В. Тарасова, А.С. Проскурина, А.Р. Егиазарян, И.В. Замкова, Е.В. Дорофеева, Е.А. Ринчиндоржиева, Д.Н. Рабикова, С.А. Швыкина. Пересмотр пдк в воздухе рабочей зоны терефталевой кислоты. Токсикологический вестник. 2020; 6:21-37

***Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidya Khizbulaevna)*** *- доктор медицинских наук; директор ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, director@rosreg.info*
***Радилов Андрей Станиславович (Radilov Andrey Stanislavovich)*** *- доктор медицинских наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, radilov@rihophe.ru*
***Дулов Сергей Анатольевич (Dulov Sergey Anatolevich)*** *- кандидат медицинских наук, заместитель директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, niigpech@rihophe.ru*
***Земляной Александр Васильевич (Zemlyanoy Alexander Vasilevich)*** *- кандидат медицинских наук, зав. лабораторией № 61 ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, al-zem@yandex.ru*
***Бельтюков Петр Петрович (Beltyukov Petr Petrovich)****- кандидат медицинских наук, зав. лабораторией № 63 ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, beltiukov@gpech.ru*
***Вивуланец Елена Валериевна (Vivulanets Elena Valerievna)*** *- кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, vivulanets@gpech.ru*
***Кучерской Семен Александрович (Kucherskoy Semen Alexandrovich)*** *– младший научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, seamen20@list.ru*
***Шишонок Максим Федорович (Shishonok Maxim Fedorovich)*** *– младший научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 8ambulance@mail.ru*
***Тарасова Елена Владимировна (Tarasova Elena Vladimirovna)*** *– кандидат химических наук, химик-эксперт ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, secretary@rosreg.info*
***Проскурина Ангелина Сергеевна (Proskurina Angelina Sergeevna)*** *- врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, proskurina-as@rosreg.info*
***Егиазарян Анна Рафаеловна (Egiazaryan Anna Rafaelovna)*** *– кандидат биологических наук; заместитель директора ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, secretary@rosreg.info*
***Замкова Ирина Валентиновна (Zamkova Irina Valentinovna)*** *- врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, secretary@rosreg.info*
***Дорофеева Екатерина Валентиновна (Dorofeeva Ekaterina Valentinovna)*** *– начальник информационно-аналитического отдела ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, secretary@rosreg.info*
***Ринчиндоржиева Екатерина Анатольевна (Rinchindorzhieva Ekaterina Anatolievna)*** *- врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, secretary@rosreg.info*
***Рабикова Динара Нуруллаевна(Rabikova Dinara Nurullaevna)*** *- врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, secretary@rosreg.info*
***Швыкина Светлана Александровна (Shvykina Svetlana Aleksandrovna)*** *– начальник организационно-методического отдела ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, secretary@rosreg.info*



2020_6.indd 21 22.12.2020 16:34:51

**Введение.** Терефталевая кислота (ТФК, 1,4-бензолдикарбоновая кислота, $C_8H_6O_4$, CAS 100-21-0) используется в синтезе полиэтилентерефталата, полиамидов, производстве пластмасс, синтетических волокон. Высокая потребность рынка в полимерной продукции способствует стремительному развитию производства терефталевой кислоты. Современные данные о сенсибилизирующем действии терефталевой кислоты свидетельствуют об отсутствии данного эффекта. Между тем, гигиенический норматив в воздухе рабочей зоны установлен в 70-е годы на уровне 0,1 мг/м$^3$, смесь паров и аэрозоля, 1 класс опасности, с лимитирующим показателем опасности «А» - вещества, способные вызывать аллергические заболевания в производственных условиях [1]. Терефталевая кислота внесена в Перечень №3 «Перечень высокоопасных аллергенов» (Приложение № 3 к Методике проведения специальной оценки условий труда, утвержденной приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 24 января 2014 г. № 33н).

Противоречивые данные об аллергических свойствах вещества послужили основанием для проведения научно-исследовательской работы по оценке сенсибилизирующего действия и последующего пересмотра величины гигиенического норматива [6].

**Материалы и методы исследования.** В целях оценки опасности терефталевой кислоты были использованы аналитические, прогностические и экспериментальные методы исследования.

*Аналитические методы*

Сбор данных по токсичности и опасности осуществлялся с использованием следующих источников информации: базы данных Европейского Химического Агентства (ECHA), Организации Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР), Национальной медицинской библиотеки США (PubChem), Регистр токсических эффектов химических веществ Канадского центра гигиены и безопасности труда (RTECS), Немецкого научно-исследовательского общества (DFG), Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ, АРИПС «Опасные вещества».

Проведен анализ данных по острой, субхронической и хронической токсичности терефталевой кислоты при различных путях поступления в организм; специфическим и отдаленным эффектам [3, 7, 8, 9, 10, 11, 14].

*Прогностический метод*

Оценка кожной сенсибилизации терефталевой кислоты была выполнена с помощью программы OECD QSAR Toolbox версия 4.3.1, позволяющей посредством методов математической статистики предсказывать свойства химических веществ, в том числе токсикологические, опираясь на структуру вещества [12, 13].

*Экспериментальные методы*

Химико-аналитическое исследование образца ТФК выполняли на хромато-масс-спектрометрическом приборном комплексе с жидкостным хроматографом – Dionex Ultimate 3000, диодно-матричном детекторе DAD 3000 и масс-спектрометре – TSQ Quantum Access Max, фирмы Thermo Scientific (США). Было установлено, что исследуемый образец представляет собой бесцветный кристаллический порошок без специфического запаха, что совпадает с внешним видом стандарта. В работе использовали стандарт терефталевой кислоты: Sigma-Aldrich с чистотой 98% (lot: BCBV5313).

Эксперименты выполнены на морских свинках (массой тела 250-300 г), белых крысах популяции Wistar (массой тела 200–225 г), мышах линии Balb/c (массой тела 18–20 г), полученных из питомника «Рапполово» РАН, пос. Рапполово, Всеволожский район, Ленинградская область.

Содержание и кормление лабораторных животных осуществляли в соответствии с «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в виварии научно-исследовательских институтов и учебных заведений» (РД-АПК 3.10.07.02-09 от 15.12.2009), 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), по ГОСТ 33216-2014 (Межгосударственный стандарт) «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», а также по ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам, приведенным в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals (ILAR publication, 1996, National Academy Press)», Национальном стандарте РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и согласованы с этическим комитетом при ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России. Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии с СОП «ВИВ 3» лаборатории.

Перед началом проведения эксперимента, животные, отвечающие соответствующим критериям включения в исследования, были распределены на группы с помощью метода рандомизации.

Животные были распределены на группы, каждая из которых включала 10 особей. Идентификацию животных осуществляли в соответствии с ГОСТ 33215-2014, п.6.13.



2020_6.indd 22 22.12.2020 16:34:51

Срок наблюдения за экспериментальными животными составлял 14 суток [6].

**Методы сенсибилизации**

Оценку аллергоопасности ТФК проводили с использованием методов экспресс-сенсибилизации морских свинок, мышей, крыс: при накожном, внутрикожном и интратрахеальном (крысы) путях поступления в организм.

Предварительно проводились исследования раздражающего действия рабочих растворов ТФК - подбор тестирующей концентрации.

Подбор тестирующей концентрации для проведения капельной пробы (КП)

Для проведения кожной капельной пробы предварительно проводили подбор тестирующей концентрации ТФК на группе морских свинок (6 особей). Для этого на боковых поверхностях туловища животного выстригали шерсть на 4 участках размером 1х1 см, разделенных полосками шерсти. На каждый участок наносили по 3 капли (150 мкл) ТФК в разведениях 1,5%; 7,5%; 15% на каждый участок. В качестве растворителя использовали диметилсульфоксид. При этом один из участков кожи был контрольным, на который наносили растворитель - диметилсульфоксид.

В качестве тестирующей концентрации выбирали максимальную, нанесение которой на кожу морских свинок не вызывало реакцию раздражения (эритемы, опухания) через 24 часа. Учет реакции кожи оценивали визуально.

*Приготовление растворов*

Для получения растворов с рабочими концентрациями (1,5, 7,5 и 15%) готовили 15%-ный раствор ТФК в ДМСО. С этой целью 3 грамма ТФК смешивали с ДМСО в пластиковой или стеклянной посуде таким образом, чтобы конечный объем смеси составлял 20 мл. Растворение ТФК осуществляли при нагревании до 60-65°С. Полученный раствор имел концентрацию ТФК 15% (w/v).

Для получения растворов с концентрацией 7,5 и 1,5% полученный раствор 2разбавляли растворителем (ДМСО) в 2 и в 10 раз, соответственно.

Подбор тестирующей концентрации для проведения эпикутанных аппликаций

Для проведения эпикутанных аппликаций предварительно проводили подбор тестирующей концентрации ТФК на группе морских свинок (8 особей). Для этого на боковых поверхностях туловища животного выстригали шерсть на 4 участках размером 2х2 см, разделенных полосками шерсти. В течение 10 дней (по 5 раз в неделю) наносили по 3 капли ТФК в разведениях (1,5%; 7,5%; 15%) на каждый участок. В качестве растворителя использовали диметилсульфоксид. При этом один из участков кожи был контрольным, на который наносили растворитель диметилсульфоксид.

Для сенсибилизации выбирали максимальную концентрацию, не вызвавшую развития контактного дерматита через 10 суток. Учет реакции кожи оценивали визуально.

*Внутрикожная сенсибилизация морских свинок*

В эксперименте использовали 40 морских свинок, разделенных на 3 опытных и одну общую контрольную группы по 10 животных в каждой. Животных опытных групп сенсибилизировали, вводя однократно в кожу наружной поверхности уха ближе к его основанию 50 мкг (1-я опытная группа), 200 мкг на животное (2-я опытная группа) и 500 мкг на животное (3-я опытная группа) ТФК в объеме 0,1 мл. В качестве растворителя применяли диметилсульфоксид. Контрольным животным вводили 0,1 мл ДМСО.

Выявление сенсибилизации проводили через 8 суток с помощью провокационной пробы in vivo (КП) и in vitro (реакцию специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ)). Кроме того, выполняли клинический анализ крови и оценивали уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

*Приготовление растворов для внутрикожного введения морским свинкам*

Для однократного внутрикожного введения использовали растворы ТФК в ДМСО, содержавшие 50, 200 и 500 мкг в 100 мкл раствора, что соответствует 0,05%, 0,2% и 0,5% растворам ТФК в ДМСО.

*Комбинированная сенсибилизация морских свинок*

Для окончательного решения о наличии аллергенных свойств ТФК, через сутки после окончания внутрикожной сенсибилизации, (всем группам морских свинок) на боковой поверхности туловища выстригали шерсть размером 2х2 см и наносили эпикутанные аппликации - 150 мкл ТФК в максимальной концентрации, определенной ранее.

После 7-й аппликации повторно проводили тестирование морских свинок с помощью провокационной пробы in vivo (КП), выполняли клинический анализ крови и оценивали уровень ЦИК. Учет реакции кожи оценивали визуально.

*Многократные эпикутанные аппликации на морских свинках*

В эксперименте использовали 20 морских свинок: 10 опытных и 10 контрольных животных в каждой. На боковой поверхности туловища выстригали шерсть размером 2х2 см и наносили эпикутанные аппликации - 150 мкл ТФК в максимальной концентрации, определенной ранее ежедневно в течение 20 дней. Учет реакции кожи оценивали визуально.

Выявление сенсибилизации проводили через 1 сутки после окончания аппликаций с помощью провокационной пробы in vivo (КП) и in vitro



2020_6.indd 23 22.12.2020 16:34:51

(РСЛЛ). Кроме того, выполняли клинический анализ крови и оценивали уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

*Определение ГЗТ на мышах*

В эксперименте использовали 20 самцов и 20 самок мышей чистой линии BALB/C, массой 18-20 г, разделенных на 2 опытные (обоего пола) и 2 контрольные группы (обоего пола). Опытным мышам вводили 100 мкг ТФК в 60 мкл однократно внутрикожно в основание хвоста. Сенсибилизирующая доза вещества эмульгировалась в 60 мкл смеси полного адъюванта Фрейнда и раствора Хенкса pH 7,5, приготовленной в соотношении 1:1. Контрольным животным вводили 60 мкл данной смеси без добавления ТФК.

Выявление сенсибилизации проводили через 5 суток с помощью провокационной пробы in vivo (ТОЛ).

*Приготовление растворов для выполнения исследования ГЗТ на мышах*

Для приготовления сенсибилизирующей смеси готовили навеску ТФК из расчета 100 мкг на одно животное. Для группы из 10 животных 1,5 мг предварительно измельченной в ступке ТФК смешивали с 900 мкл заранее приготовленной смеси полного адъюванта Фрейнда (ПАФ) и солевого раствора Хенкса (pH 7,5) (1:1). Полученную смесь тщательно перемешивали путём шприцевания до получения однородной суспензии.

В качестве контрольного раствора использовали смесь ПАФ и солевого раствора Хенкса (pH 7,5) (1:1).

*Подбор тестирующей концентрации ТФК при накожном нанесении у крыс для проведения теста опухания уха (ТОУ)*

Для проведения теста опухания уха у 24 крыс предварительно проводили подбор тестирующей концентрации ТФК (0,1%; 1%; 5%; 15%) на 4 группах крыс, по 6 животных в каждой. Для этого на обе поверхности 1 уха животного на наносили 25 мкл раствора ТФК, на другое - 25 мкл растворителя ДМСО. Через 24 часа повторно замеряли толщину уха опытного и контрольного уха до и после аппликации.

В качестве тестирующей концентрации выбирали максимальную, нанесение которой на ухо не вызывало реакцию раздражения, эритемы, опухания более 0,03 мм.

*Интратрахеальная сенсибилизация белых крыс*

В эксперименте использовали 2 опытные группы белых крыс (по 10 самцов в каждой) и 1 контрольную группу (10 животных). Крысам опытных групп вводили в трахею 1,0 мл суспензии ТФК однократно в дозах 50 и 10 мг на подогретом до 37 °С физиологическом растворе. Животным контрольной группы вводили 1,0 мл физиологического раствора.

Для этого крысу фиксировали в вертикальном положении, вводили в ротовую полость металлический зонд, закрепленный на шприце с соответствующей дозой суспензии, проводили его по передней стенке гортани через голосовую щель до упора в бифуркацию трахеи, слегка приподнимали зонд и осуществляли введение. После введения животное продолжали держать в вертикальном положении на протяжении нескольких дыхательных движений. При этом хрипы и хлюпающий звук подтверждали проникновение суспензии в легкие.

Выявление сенсибилизации проводили через 5 суток с помощью провокационной пробы in vivo (ТОУ) и in vitro (РСЛЛ).

В силу широкой вариабельности показателей лейкоцитарного ростка у крыс, клинический анализ крови выполняли 2 раза: до проведения интратрахеальной сенсибилизации у крыс и после интратрахеальной сенсибилизации. Кроме того, оценивали уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

О состоянии подопытных животных судили по комплексу физиологических, гематологических и биохимических показателей, позволяющих выявить изменения на различных структурно-функциональных уровнях организма.

Исследование гематологических показателей проводили на автоматическом анализаторе Coulter LH 500 (Beckman Coulter Inc., США).

Определяли следующие параметры крови: общее количество эритроцитов, $10^{12}$/л – RBC; концентрация гемоглобина, г/л – HGB; гематокрит, л/л – HCT; средний объем эритроцита, мкм$^3$ – MCV; среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг – MCH; средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л – MCHC; показатель гетерогенности эритроцитов, % – RDW; общее количество лейкоцитов, $10^9$/л – WBC; количество лимфоцитов, $10^9$/л – LY; количество нейтрофилов, $10^9$/л – Ne; количество моноцитов, $10^9$/л – MO; количество эозинофилов, $10^9$/л – EO; количество базофилов, $10^9$/л – BA; содержание лимфоцитов, % LY%; содержание нейтрофилов, % – Ne%; содержание моноцитов, %– MO%; содержание эозинофилов, % – EO%; содержание базофилов, % – BA%; общее количество тромбоцитов, $10^9$/л – PLT, средний объем тромбоцита, мкм$^3$ – MPV.

Биохимические показатели сыворотки крови животных определяли на автоматизированном клиническом анализаторе SAPPHIRE-400 (Tokyo Boeki Ltd., Япония).

В сыворотках крови морских свинок определены следующие биохимические показатели: аланинтрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), лактат, мочевина, мочевая кислота, креатинин, общий белок, гамма-глютамилтрансфераза (ГГТ), альбумин, трансферрин, молочная



2020_6.indd 24 22.12.2020 16:34:51

*Таблица 1*

**Классификация веществ по силе аллергенной активности**

| Метод сенсибилизации | Классы аллергенной активности | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | по частоте развития сенсибилизации | | | по уровням значимости отличий среднегрупповых показателей в опытных и контрольной группах | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Морские свинки 200 мкг | >5 из 10 | >5 из10 | ≤5 из 10 | ≤ 0,05 | ≤ 0,05 | >0,05 |
| в кожу уха 50 мкг | >5 из 10 | ≤5 из 10 | 0 | ≤ 0,05 | >0,05 | - |
| Морские свинки комбинированно | >5 из 10 | >5 из10 | ≤5 из 10 | ≤ 0,05 | ≤ 0,05 | >0,05 |
| Морские свинки эпикутанно | >5 из 10 | >5 из 10 | ≤5 из 10 | ≤ 0,05 | ≤ 0,05 | >0,05 |
| Мыши в кожу основания хвоста | не учитывают | | | ≤ 0,05 | ≤ 0,05 | >0,05 |

кислота, холестерин, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК).

Исследование уровней ЦИК выполняли на спектрофотометре DU 730 (Beckman Coulter Inc., США).

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием непараметрических методов анализа. Оценку значимости различий между группами осуществляли с использованием критерия Манна-Уитни (U). При отклонении распределения от нормального определяли медиану и крайние величины диапазона экспериментальных величин. В случае подтверждения нормальности распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующей оценкой статистической значимости различий между экспериментальными группами с использованием t-теста Стьюдента. Для статистической обработки использовали программный пакет «GraphPad PRISM 5.0» [6].

При проведении исследований оценивали частоту развития сенсибилизации и ее интенсивность по среднегрупповым показателям всех использованных провокационных и специфических аллергологических тестов. Класс аллергенной активности ТФК определяли по таблице 1. К 1-му классу относятся сильные, ко 2-му – умеренные и к 3-му классу – слабые аллергены.

В случае различия эффекта по частоте проявления сенсибилизации и величинам среднегрупповых показателей различных провокационных тестов и /или специфических аллергологических тестов, аллергенную активность ТФК оценивали по наиболее выраженному показателю [6].

**Результаты и обсуждение**

*Аналитические методы*

Оценка токсичности и опасности терефталевой кислоты при однократном воздействии*:*

- по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном поступлении в организм относится к 3 классу опасности, умеренно опасные вещества ($DL_{50}$ 1960 – 18800 мг/кг, крысы; 1470 - 6400 мг/кг, мыши);
- при накожном поступлении относится к 4 классу опасности, малоопасные вещества ($DL_{50}$ > 2500 мг/кг, кролики);
- максимально достижимая концентрация ($CL_0$) 2020 мг/м3 при ингаляции в течение 4 часов не вызывала гибели животных, что позволяет отнести вещество к 4 классу опасности, малоопасные вещества.

Клиническая картина острого отравления терефталевой кислотой включает в себя симптомы раздражения верхних дыхательных путей, двигательное возбуждение, сменяющееся угнетением, снижение артериального давления, тошноту, рвоту. [3, 4, 7, 8, 9, 11].

*Подостра, субхроническая и хроническая токсичность:*

- пероральное введение:
  2000-4000 мг/кг, 10 дней, крысы - отсутствие изменения активности холинэстеразы (ХЭ) сыворотки крови и патоморфологических изменений во внутренних органах;
  500 мг/кг, 35-39 дней, крысы – отсутствие признаков интоксикации;
  1000 мг/кг, 10 дней, мыши - сохранение выносливости к динамической нагрузке;
- в хроническом эксперименте показано, что при введении 0,125 и 15 мг/кг у крыс не отмечено никаких отклонений условно-рефлек-



2020_6.indd 25 22.12.2020 16:34:51

торной деятельности и изменений в гистологическом строении внутренних органов [5].

В ингаляционном исследовании на крысах Sprague Dawley, подвергавшихся воздействию концентрации до 3,31 мг/м$^3$ аэрозоля терефталевой кислоты, у животных наблюдалась зависящая от концентрации минимальная дегенерация эпителия трахеи при самой низкой концентрации 0,52 мг/м$^3$. В респираторном эпителии трахеи наблюдалось уменьшение количества реснитчатых клеток и незначительная гиперплазия. Тяжесть изменений не увеличивалась с возрастанием концентрация, хотя частота встречаемости возрастала. Отмечено, что изменения наблюдались только в трахее, но не в носовой полости.

28-дневное ингаляционное исследование на крысах Sprague Dawley (10 самцов и 10 самок в каждой группе) проводилось с использованием аэрозоля терефталевой кислоты в концентрации 1, 3 и 10 мг/м$^3$ со средним диаметром частиц 3,25 мкм, 2,87 или 2,94 мкм. Животные подвергались воздействию только через нос. Дополнительная группа из 5 самцов и 5 самок из группы контроля, получавшей наивысшую концентрацию, наблюдалась в течение 14 дней после экспозиции, а затем была обследована. У животных, подвергшихся воздействию, не было обнаружено никаких специфических признаков. У животных, обследованных непосредственно в конце исследования и у тех, которые наблюдались после воздействия, не было обнаружено влияния на массу тела, потребление корма или воды, двигательную активность, температуру тела, рефлексы и гематологические параметры. Клинико-химические исследования выявили едва заметное различие: снижение содержания ХЭ в крови у самцов, но не у самок, подвергшихся воздействию самой высокой дозы. Анализ мочи и патологические исследования не выявили никаких изменений, связанных с воздействием вещества. Таким образом, изменения трахеи, оцененные ранее как незначительное отклонение от нормы, после воздействия максимально испытуемой концентрации 3,31 мг/м$^3$, не были подтверждены.

Повторный внутрижелудочный прием высоких доз (не менее 1000 мг/кг/сут.) в основном приводил к поражению почек и мочевыводящих путей. Это связано с осаждением кристаллов терефталевой кислоты в моче сразу же после превышения предела растворимости, что приводит к механическому повреждению мочевыводящих путей и мочевого пузыря [14].

*Воздействие на кожу и слизистые оболочки*

а) Кожа. После 24-часовой экспозиции на выстриженном участке боковой поверхности спины кроликов терефталевая кислота вызывала незначительную эритему у 6 из 10 животных, которая быстро исчезала. В конце 14-дневного периода наблюдения гистопатологическое исследование не выявило изменений. Таким образом, терефталевая кислота вызывает незначительное раздражение.

б) Глаза. При внесении 100 мг терефталевой кислоты в конъюнктивальный мешок глаза кролика через 24 ч. после контакта выявлена слабая эритема, полностью исчезающая через 2-4 дня. [3, 7, 11, 14].

*Репродуктивная и развивающая токсичность*

Воздействие на функцию воспроизводства не установлено в различных экспериментах. В результате исследования, проведенного на крысах согласно директиве OECD TG № 416 «Оценка репродуктивной токсичности на 2-х поколениях» при внутрижелудочном пути поступления с кормом в дозах 1000, 5000, 20000 ppm не обнаружено влияния на репродуктивную функцию. В эксперименте OECD TG № 414 «Оценка токсического действия на пренатальное развитие» при ингаляционном поступлении в организм крыс 1, 5 и 10 мг/м$^3$ с 6 по 15 дни беременности не выявлено тератогенного действия.

Согласно данным OECD SIDS, исследование репродуктивной токсичности на одном поколении крыс не выявило отрицательного воздействия на параметры фертильности и развитие плода.

Пренатальное исследование развивающей токсичности, проведенное при ингаляционном пути поступления терефталевой кислоты в организм крыс, не выявило ни материнской токсичности, ни токсичности для развития при самых высоких концентрациях воздействия 9 и 10 мг/м$^3$ соответственно [7, 9, 11, 14].

*Генотоксичность*

Терефталевая кислота не индуцировала мутаций на Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA102, TA1535 или TA1537 в присутствии или отсутствии метаболической системы активации. Кроме того, не вызывала хромосомных аберраций в клетках яичников китайского хомяка (CHO) в присутствии или отсутствии метаболической системы активации. Отрицательный результат был получен в микроядерном тесте, проведенном на самцах мышей после внутрибрюшинной инъекции 3,3; 16,6; 83,1; 415,4 или 2077 мг/кг массы тела [14].

Данные о генетической токсичности терефталевой кислоты также были рассмотрены независимым Комитетом правительства Великобритании по мутагенности (COM). На основании имеющихся данных COM пришел к выводу, что два исследования генотоксичности in vivo, в которых получен отрицательный результат, были адекватными и указал, что терефталевая кислота не является мутагеном in vivo [7].



2020_6.indd 26 22.12.2020 16:34:52

Исследования OECD SIDS по мутагенности в условиях «in vitro» с использованием теста Эймса, цитогенетического анализа, а также в условиях «in vivo» на эритроцитах мышей показали отрицательные результаты [9].

Национальный институт технологий и развития Японии не классифицирует терефталевую кислоту как мутаген на основании отрицательных результатов, полученных в микроядерных тестах в условиях «in vivo» [10].

*Канцерогенность*

Превышение предела растворимости терефталевой кислоты привело к ее кристаллизации в моче, вследствие чего вызванное кристаллами механическое раздражение индуцировало развитие новообразований мочевыводящих путей. Поскольку эффект был механический и никаких других опухолей вещество не вызывало, терефталевая кислота не признана канцерогеном [14].

Доказательства канцерогенности для животных были признаны ECHA вторичными по отношению к мочекаменной болезни, вызванной высоким уровнем поступления терефталевой кислоты, в связи, с чем предложено не классифицировать терефталевую кислоту по данному виду воздействия [7].

Двухлетние исследования канцерогенности, проводимые OECD, при внутрижелудочном поступлении в организм крыс показали увеличение образования почечных камней, гиперплазию мочевого пузыря и образование опухолей у животных. Эти эффекты проявлялись в дозах 2% и выше терефталевой кислоты в рационе. Считается, что опухоли мочевого пузыря являются результатом повреждения уротелия в результате образования камней, а потому неспецифичны [9].

*Сенсибилизирующее действие*

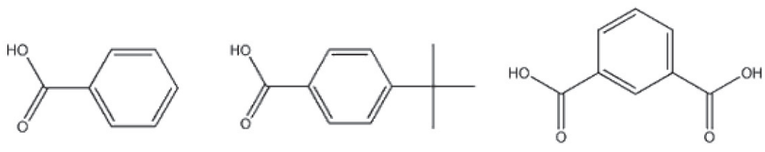
Исследования кожной сенсибилизации с использованием метода тестирования OECD TG № 406 «Кожная сенсибилизация» на морских свинках продемонстрировали отсутствие эффекта. По данным Национального института технологий и развития Японии в эпидемиологических исследованиях на людях в условиях производства терефталевой кислоты сенсибилизирующее действие не выявлено [7, 10].

***Прогностический метод***

Оценка кожной сенсибилизации терефталевой кислоты выполнена с помощью программы QSAR Toolbox версия 4.3.1. с использованием метода аналогий в автоматизированном и стандартизированном вариантах. Сводная информация по расчету кожной сенсибилизации представлена в табл.2.

*Таблица 2*

**Сводная информация по расчету кожной сенсибилизации**

| | |
|---|---|
| Рассчитываемый параметр | EC3, сенсибилизация кожи<br>Skin Sensitisation, in vivo, LLNA, EC3 |
| Единица измерения/шкала | Skin sensitisation II (ECETOC)<br>(Программа преобразует все известные результаты по аналогам в шкалу наличие кожной сенсибилизации – отсутствие кожной сенсибилизации, степень выраженности эффекта не учитывается) |
| Метод заполнения информационных пробелов | Read-across analysis, automated workflow for Skin sensitization |
| Профили, используемые для группировки/ подкатегоризации | Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS<br>Protein binding potency GSH<br>Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS with Autoxidation simulator<br>Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS with Skin metabolism simulator<br>Keratinocyte gene expression<br>Organic functional groups, Norbert Haider<br>Organic functional groups (US EPA)<br>Structure similarity |
| Аналоги<br>(Выбраны программой для расчета) |  |
| Результат | **Отсутствие кожной сенсибилизации** |



2020_6.indd 27 22.12.2020 16:34:52

***Экспериментальные методы***

*Определение растворимости ТФК для приготовления рабочих растворов*

Терефталевая кислота обладает крайне низкой растворимостью в воде, поэтому приготовление растворов вещества возможно с использованием ДМСО до достижения необходимых концентраций в случае выбора для исследования водного раствора исследуемого соединения.

Проведена экспериментальная оценка растворимости ТФК при использовании маточного раствора, которая показала, что максимальная концентрация ТФК при полном растворении в 99,5% ДМСО не превышает 15%. Разбавление полученного раствора водой или физиологическим раствором приводило к немедленному осаждению ТФК из раствора. Нагревание показало, что растворимость ТФК повысилась до 20 мг/л в 1% растворе ДМСО. Раствор в этих условиях оставался стабильным при охлаждении до комнатной температуры. Согласно полученным данным растворимость терефталевой кислоты в воде не превышает (при 20°С 0,015 г/л) при 25°С 0,019 г/л, таким образом, растворимость ТФК при комнатной температуре при разных концентрациях ДМСО (в пределах допустимых значений (не более 1-10%), позволяющих проводить экспериментальную оценку эффектов вещества на клетках) составит от 20 мг/л (для 1% ДМСО) до 48 мг/л (для 10% ДМСО).

Следует учесть, что 10% ДМСО обладает собственным цитотоксическим эффектом, обусловленным выраженной способностью нарушать состояние клеточных мембран.

Учитывая, что растворимость ТФК в водной среде определяет максимальную концентрацию данного соединения в водной фазе при взаимодействии с клетками, для выполнения экспериментов по оценке действия ТФК в экспериментах in vitro, при оценке спонтанного лизиса лейкоцитов, целесообразно использовать раствор ТФК 20 мг/л, что составляет 0,12 мМ.

В экспериментах in vivo рекомендуемые дозы для сенсибилизации составляют 50-200 мкг, что при определенной экспериментальной растворимости ТФК можно достичь только путём введения 2,5-10 мл раствора в 1% ДМСО. Введение такого объема препарата в зону уха невозможно в силу ограничений по рекомендуемым объемам введения препаратов морским свинкам (до 5 мл/кг, т.е. примерно 1,25 мл на однократное подкожное введение при массе 250 г).

Таким образом, достигнуть требуемого максимального уровня доз (до 500 мкг) в экспериментах по сенсибилизации возможно только при использовании раствора ТФК в ДМСО (в концентрации до 15%) [6].

*Изучение раздражающего действия ТФК*

Диагностическая ценность кожных проб во многом зависит от правильного подбора концентраций тест-аллергена. Оптимальная концентрация не должна оказывать раздражающего действия, но должна быть достаточной для проникновения надпороговой дозы антигена.

Подбор тестирующей концентрации для проведения КП показал отсутствие на коже морских свинок реакции раздражения (эритемы, опухания) через 24 часа в разведениях 1,5%; 7,5%; 15% ТФК. В качестве тестирующей концентрации для дальнейших исследований была выбрана максимальная - 15% раствор ТФК.

Результат подбора тестирующей концентрации для эпикутанных аппликаций ТФК в разведениях 1,5%; 7,5%; 15% показал, что после третьей аппликации на всех участках кожи, во всех исследованных концентрациях растворов ТФК, у морских свинок наблюдалось образование корок.

Под корками не наблюдалось признаков воспаления и отека кожи. Корки аккуратно смывали теплой водой, сушили и продолжали нанесение растворов.

Через 10 суток отсутствие реакции раздражения (эритемы, опухания) на коже морских свинок позволило выбрать в качестве тестирующей концентрации максимальную - 15% раствор ТФК для дальнейших исследований.

Для проведения провокационного теста опухания уха у крыс был проведен подбор тестирующей концентрации ТФК в разведениях (0,1%; 1%; 5%; 15%). Нанесение растворов ТФК в исследованных концентрациях на уши у 4 групп животных не вызывало реакцию раздражения (эритемы, опухания) через 24 часа. Таким образом, для проведения ТОУ выбрали максимальную концентрацию - 15% раствор ТФК [6].

Результаты исследований внутрикожной сенсибилизации морских свинок

Полученные результаты показали, что в месте внутрикожного введения растворов (основание уха) ТФК в дозах 50, 200 и 500 мкг (указанных в МР) у морских свинок обнаруживался локальный некроз с воспалительным валиком по периферии, практически у всех животных.

Кроме того, подобные изменения наблюдались и в контрольной группе с введением раствора ДМСО, однако данный эффект регистрировали в меньшем количестве (табл. 3).

Локальный некроз в контрольной группе животных обусловлен индивидуальной чувствительностью морских свинок к токсическому действию растворителя ДМСО.

Во всех опытных группах у морских свинок, наблюдали более выраженное проявление токсического и раздражающего эффекта, что обусловлено суммацией раздражающего эффекта растворителя (ДМСО) и токсического эффекта,



2020_6.indd 28 22.12.2020 16:34:52

*Таблица 3*

**Токсический эффект в/к введения растворов ТФК и ДМСО у морских свинок**

| Эффект у животного | Частота встречаемости | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Контрольная ДМСО | Опытная 50 мкг ТФК | Опытная 200 мкг ТФК | Опытная 500 мкг ТФК |
| Локальный некроз в месте введения | 4/10 | 8/10 | 9/10 | 9/10 |

*Таблица 4*

**Результаты РСЛЛ у морских свинок после в/к сенсибилизации**

| Показатель | Группы | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Опытная в/к 50 мг ТФК | Опытная в/к 200 мг ТФК | Опытная в/к 500 мг ТФК | Контроль в/к ДМСО |
| Лизис лейкоцитов, % | 1,9±0,9 | 2,8±1,2 | 8,9±1,0* | 1,62±0,5 |

*Примечание:* * - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ДМСО при $p \leq 0,05$.

растворенной в нем ТФК. Наблюдаемые накожные изменения практически не зависели от дозы самого вещества: в дозе 50 мкг и 500 мкг, количество некрозов наблюдалось у 8 из 10 и соответственно у 9 из 10 морских свинок.

Дальнейшее проведение РСЛЛ (внесение ТФК в пробирку) и сравнение результатов образцов крови у опытных и контрольной группы выявило максимальный уровень лизиса лейкоцитов в группе, получившей 500 мкг ТФК (табл.4).

Результаты исследований показали достоверное повышение лизиса лейкоцитов в группе, получившей 500 мкг ТФК (по сравнению с контрольной группой), однако, данное превышение расценивается как отрицательная реакция ввиду того, что положительной считается (согласно МР) реакция, в которой лизис лейкоцитов после инкубации со специфическим антигеном составляет 10 и более процентов.

Проведение капельной пробы у морских свинок не выявило видимых патологических кожных изменений (эритемы, отека и др.) через 24 часа у морских свинок во всех экспериментальных группах.

Таким образом, при внутрикожной сенсибилизации морских свинок в диапазоне исследованных доз ТФК проведенный тест КП показал отрицательный результат.

Через сутки после проведения капельной пробы у морских свинок выполняли клинический анализ крови, который показал отсутствие достоверных различий показателей в опытных и контрольной группах.

Результаты клинического анализа крови показали отсутствие статистически значимых у всех опытных групп по сравнению с контрольной группой, получившей ДМСО внутрикожно.

У всех групп животных был проведен анализ образцов крови на наличие циркулирующих иммунных комплексов, который выявил достоверное повышение количества ЦИК в группе, получившей в/к введение растворителя ДМСО, по сравнению с интактным контролем (табл. 5).

Однако результаты определения количества ЦИК во всех экспериментальных группах, получивших в/к растворы ТФК, не выявили статистически значимой разницы количества ЦИК по сравнению с контрольной группой, получившей растворитель ДМСО.

Таким образом, в результате проведения внутрикожной сенсибилизации, тестов провокации на морских свинках не выявлены эффекты сенсибилизации ТФК и не выявлена его аллергенная активность [6].

*Результаты исследований комбинированной сенсибилизации морских свинок*

Для окончательного решения о наличии аллергенных свойств у ТФК, через сутки после окончания внутрикожной сенсибилизации, продолжили эпикутанные аппликации 15% раствором ТФК, концентрацию которого определили ранее в ходе изучения его раздражающего дей-



2020_6.indd 29 22.12.2020 16:34:52

*Таблица 5*

**Количество ЦИК после в/к сенсибилизации и провокации ТФК у морских свинок**

| Показатель, ед. у.е. | Группы | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Опыт в/к 50 мкг ТФК | Опыт в/к 200 мкг ТФК | Опыт в/к 500 мкг ТФК | Контроль в/к ДМСО | Интактный контроль |
| ЦИК | 0,281±0,164 | 0,335±0,145 | 0,251±0,105 | 0,312±0,061* | 0,096±0,048 |

*Таблица 6*

**Количество ЦИК после комбинированной сенсибилизации у морских свинок**

| Показатель, ед. у.е. | Группы животных | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 50 мкг ТФК+ эпикут. 15% ТФК | 200 мкг ТФК+ эпикут. 15% ТФК | 500 мкг ТФК+ эпикут. 15% ТФК | Контроль в/к ДМСО | Интактный контроль |
| ЦИК | 0,231±0,105 | 0,294±0,112 | 0,220±0,098 | 0,231±0,089* | 0,096±0,048 |

ствия. Контрольной группе наносили растворитель ДМСО.

В ходе выполнения работы, после 3-4 аппликации у морских свинок в месте нанесения раствора ТФК во всех опытных группах (50, 200 и 500 мкг ТФК) наблюдалось образование корок, без воспалительных и экссудативных изменений кожи под ними.

Аналогичные изменения со стороны кожи наблюдались у 100% морских свинок и в контрольной группе, с нанесением ДМСО. Накожные изменения в контрольной группе животных обусловлены повышенной чувствительностью морских свинок к раздражающему действию растворителя.

Следует отметить, что накожные изменения (корки) в контрольной группе имели более мелкую и однородную структуру, в то время как, корки у животных во всех опытных группах (с нанесением раствора ТФК) были более крупного, сливного характера и приподнимались над поверхностью кожи, т.е. фиксировались на поверхности шерсти животных, что связано с физико-химическими свойствами (растворенного в ДМСО) ТФК (пластификатора).

Для выявления аллергии у морских свинок, была проведена капельная провокационная проба на противоположном боку, которая не выявила видимых патологических кожных изменений (эритемы, отека и др.) у животных во всех экспериментальных группах.

Через сутки после проведения капельной пробы у морских свинок повторно отбирали кровь и выполняли клинический анализ периферической крови.

В клиническом анализе крови достоверных отличий между опытными группами и контрольной группой, получившей ДМСО, не выявлено.

Повторный анализ количества циркулирующих иммунных комплексов показал сохраняющееся статистически значимое повышение количества ЦИК в группе контрольной группе с ДМСО по сравнению с интактным контролем.

Кроме того, обнаружено снижение ЦИК во всех экспериментальных группах, по сравнению с таковым после внутрикожной сенсибилизации (табл. 6).

Уменьшение циркулирующих иммунных комплексов, вероятнее всего, связано с их коротким периодом персистенции и распадом с последующей элиминацией из кровяного русла.

Для оценки влияния комбинированной сенсибилизации на организм животных в целом, были проведены биохимические исследования крови у морских свинок, результаты которых отражены в табл 7.

Исследования биохимических показателей сыворотки крови морских свинок при комбинированной сенсибилизации не выявили существенных изменений, свидетельствующих о влиянии ТФК. Во всех группах животных значения исследованных показателей находились в пределах физиологической нормы.

Таким образом, в результате проведения комбинированной сенсибилизации и проведенных тестов провокации на морских свинках не выявлены эффекты сенсибилизации ТФК и не выявлена его аллергенная активность [6].

Результаты исследований многократной эпикутанной сенсибилизации морских свинок



2020_6.indd 30 22.12.2020 16:34:52

*Таблица 7*

**Биохимические показатели крови у морских свинок после комбинированной сенсибилизации**

| Биохимические показатели | Группы животных | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 50 мкг ТФК + эпикут. 15% ТФК | 200 мкг ТФК + эпикут. 15% ТФК | 500 мкг ТФК + эпикут. 15% ТФК | Контроль в/к ДМСО | Интактный контроль |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| АЛТ, Ед/л | 72,3±17,7 | 79,0±15,6 | 70,8±7,8 | 69,7±14,9 | 81,7±13,9 |
| Альбумин, г/л | 30,8#±0,7 | 32,0±1,2 | 31,6±1,5 | 32,1*±0,5 | 30,4±1,2 |
| Общий белок, г/л | 69,2±2,9 | 69,3±3,9 | 68,4±4,3 | 74,2±5,7 | 69,8±2,6 |
| ГГТ, Ед/л | 13,7±4,7 | 85,4#±71,4 | 58,9±100,3 | 15,2±5,7 | 14,8±9,3 |
| Трансферрин, г/л | 1,0±0,06 | 1,2±0,10 | 1,2±0,06 | 1,1±0,14 | 0,9±0,04 |
| Мочевина, ммоль/л | 8,6±1,0 | 8,7±1,9 | 9,0±0,8 | 8,6±1,1 | 8,8±1,2 |
| ТГ, ммоль/л | 2,1±0,8 | 1,3±0,4 | 2,8±1,7 | 2,5±2,6 | 2,1±0,7 |
| Креатинин, мкмоль/л | 50,6#±6,3 | 41,7±4,8 | 40,0±5,0 | 43,9±5,1 | 50,8±6,5 |
| ЛДГ, Ед/л | 172,6±54,5 | 646,3±687,0 | 358,8±200,7 | 269,4±216,1 | 305,5±202,0 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,2±0,02 | 0,2±0,02 | 0,2±0,02 | 0,2±0,01 | 0,2±0,02 |
| ЛПНП, ммоль/л | 1,2±0,1 | 1,1±0,1 | 1,2±0,1 | 1,2±0,2 | 1,3±0,1 |
| Холестерин, ммоль/л | 1,1±0,2 | 1,1±0,1 | 1,1±0,2 | 1,1±0,2 | 1,2±0,1 |
| Мочевая кислота ммоль/л | 80,9±17,0 | 145,8±103,5 | 107,7±31,6 | 95,3±48,5 | 107,0±32,0 |
| Лактат, ммоль/л | 12,4#±14,2 | 4,5±2,0 | 3,8±1,6 | 7,0±5,6 | 6,4±2,1 |
| НЭЖК, ммоль/л | 0,3±0,2 | 0,4#±0,2 | 0,4#±0,1 | 0,2±0,1 | 0,3±0,1 |
| ОЖСС, мкмоль/л | 22,7±1,4 | 26,8#±2,3 | 26,4±1,4 | 24,2*±3,2 | 21,4±1,0 |

*Примечания:*
* - p <0,05 по критерию Манна-Уитни по сравнению с интактным контролем;
# - p <0,05 по критерию Манна-Уитни по сравнению с контролем ДМСО.

Для обнаружения наличия аллергенных свойств в условиях длительного контакта с ТФК, проводили эпикутанные аппликации морским свинкам 15% раствором ТФК, непрерывно, в течение 20 суток. Контрольной группе наносили растворитель ДМСО.

В ходе выполнения работы, у морских свинок в месте нанесения раствора ТФК в опытной группе наблюдалось несколько более выраженное (по сравнению с контролем - нанесение ДМСО) образование корок, интенсивность которого не изменялась в дальнейшем с увеличением количества аппликаций.

В ходе проведения многократной эпикутанной сенсибилизации у морских свинок не наблюдалось проявлений аллергии в виде: эритемы, геморрагий, экссудативных и воспалительных изменений в зоне нанесения аппликаций ТФК.

Дальнейшее проведение РСЛЛ полученных образов крови экспериментальной и контрольной группы показало наличие достоверных отличий лизиса между ними (табл. 8).



2020_6.indd 31 22.12.2020 16:34:52

*Таблица 8*

**Результаты РСЛЛ у морских свинок после многократной эпикутанной сенсибилизации**

| Показатель, ед. | Группы | |
|---|---|---|
| | Опытная эпикут. 15% ТФК | Контрольная эпикут. ДМСО |
| Лизис лейкоцитов, % | 9,71±0,21* | 0,95±0,32 |

*Примечание:* * - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ДМСО при p J 0,05

Однако, реакцию следует считать отрицательной, т.к. лизис в опытной группе не достиг 10 и более процентов.

Капельная провокационная проба была проведена через 24 часа после окончания аппликаций. Видимых патологических кожных изменений (эритемы, отека и др.) у животных в экспериментальной группе выявлено не было.

Через сутки после проведения капельной пробы у морских свинок повторно отбирали кровь и выполняли клинический анализ крови с целью оценки общего состояния животных (табл. 9). Обнаружено сниженное количество базофилов у контрольной группы ДМСО, по сравнению с интактной контрольной группой. При этом, количество базофилов у опытной группы сравнимо с данным показателем у интактной группы.

Обнаружено повышенное количество эозинофилов у крыс опытной и контрольной групп с ДМСО (по сравнению с интактным контролем), однако при этом отсутствует достоверная разница между ними. Таким образом, ТФК не оказывает аллергизирующего действия на организм животных при длительном эпикутанном нанесении.

У всех групп животных повторно был проведен анализ количества циркулирующих иммунных комплексов, который показал отсутствие достоверной разницы результатов во всех исследованных группах.

Комплекс проведенных биохимических исследований крови у морских свинок после многократной эпикутанной сенсибилизации и провокации показал следующие результаты (табл. 10).

Исследования биохимических показателей сыворотки крови морских свинок при многократной эпикутанной сенсибилизации и провокации не выявили существенных изменений, свидетельствующих о влиянии ТФК. Во всех группах животных значения исследованных показателей находились в пределах физиологической нормы.

Таким образом, в результате проведения многократной эпикутанной сенсибилизации и проведенных тестов провокации на морских свинках не выявлены эффекты сенсибилизации ТФК и не выявлена его аллергенная активность [6].

Результаты определения ГЗТ на мышах

Для выявления аллергической реакции замедленного типа мышей обоего пола сенсибилизировали в/к введением 100 мкг ТФК (в 60 мкл в смеси полного адъюванта Фрейнда и раствора Хенкса). Контрольным животным вводили 60 мкл данной смеси без добавления ТФК.

Выявление сенсибилизации проводили через 5 суток с помощью провокационной пробы теста опухания лапы, путем введения всем животным разрешающей дозы ТФК в подушечку задней лапы 100 мкг ТФК в 60 мкл, растворенного в растворе Хенкса. Через 24 часа измеряли инженерным микрометром толщину обеих задних лап в мм.

Наличие положительно реакции оценивали по величине отека, которую вычисляли по среднегрупповому показателю разницы в толщине обеих задних лап, мм. Результаты замера лап у мышей (через 24 часа) после проведения провокации показали отсутствие статистически достоверного превышения среднегруппового показателя разницы в толщине обеих задних лап опытных животных обоего пола, по сравнению с контрольными.

Данный метод экспресс-сенсибилизации не выявил аллергизирующих свойств ТФК у мышей [6].

Результаты исследований интратрахеальной сенсибилизации белых крыс

Интратрахеальная сенсибилизация опытным группам крыс была проведена в дозах 10 и 50 мг ТФК на физиологическом растворе. Контрольной группе интратрахеально вводили физраствор.

Дальнейшее проведение РСЛЛ полученных образов крови экспериментальных и контрольной группы выявило повышение % лизиса в обеих опытных группах. Достоверное повышение реакции специфического лизиса лейкоцитов в опытной группе, получившей 50 мкг ТФК интра-



2020_6.indd 32 22.12.2020 16:34:53

*Таблица 9*

**Клинические показатели крови у морских свинок после многократной эпикутанной сенсибилизации и провокации**

| Показатель, ед. измерения | Группы животных | | |
|---|---|---|---|
| | Опытная эпикут. 15% ТФК | Контрольная эпикут. ДМСО | Интактный контроль |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| RBC, 1012/л | 6,08±0,09 (5,57-6,44) | 6,20±0,10 (5,65-6,51) | 6,0±0,11 (5,26-6,48) |
| HGB, г/л | 156,33±1,63 (152-163) | 158,38±2,06 (151-168) | 150,94±2,27 (132-166) |
| HCT, л/л | 0,47±0,01 (0,444-0,499) | 0,48±0,01 (0,451-0,508) | 0,47±0,01 (0,411-0,521) |
| MCV, мкм3 | 77,98±0,46 (75,6-80,0) | 77,51±0,60 (75,1-79,9) | 78,58±0,52 (75,2-82,8) |
| MCH, пг | 25,57±0,20 (24,3-26,6) | 25,48±0,23 (24,6-26,6) | 25,51±0,22 (23,9-26,8) |
| MCHC, г/л, | 327,6±1,16 (321-333) | 329,0±1,15 (323-334) | 324,53±1,42 (314-336) |
| RDW, % | 11,12±0,09 (10,6-11,4) | 11,27±0,16 (10,3-11,8) | 11,62±0,15 (10,2-12,4) |
| WBC,109/л | 7,98±0,63 (4,4-10,3) | 7,28±0,43 (5,4-9,0) | 5,19±0,37 (3,4-8,1) |
| LY,109/л | 4,35±0,48 (2,7-6,5) | 5,29±0,53 (3,3-7,7) | 2,83±0,24 (1,4-4,5) |
| NE,109/л | 2,84±0,56 (0,8-5,1) | 2,19±0,27 (1,5-3,7) | 1,94±0,20 (0,9-3,5) |
| MO,109/л | 0,30±0,09 (0-0,8) | 0,33±0,10 (0,1-0,9) | 0,19±0,04 (0-0,5) |
| EO,109/л | 0,08±0,02 (0-0,2) | 0,09±0,01 (0-0,1) | 0,03±0,01 (0-0,1) |
| BA,109/л | 0,17±0,04 (0-0,4) | 0,03±0,03* (0-0,2) | 0,21±0,05 (0-0,6) |
| LY, % | 57,93±5,60 (31,4-70,5) | 65,36±2,66 (51,4-75,3) | 55,9±2,7 (39,6-71,6) |
| NE, % | 35,04±5,69 (17,9-59,6) | 27,56±2,43 (18,9-40,9) | 36,89±2,24 (22,9-49,3) |
| MO, % | 3,81±0,95 (0,36-8,9) | 4,05±0,99 (1-7,8) | 3,51±0,53 (1,1-5,9) |
| EO, % | 1,08±0,23 (0,3-2,2) | 0,93±0,08 (0,5-1,1) | 0,80±0,14 (0,3-2,4) |
| BA, % | 2,14±0,58 (0,4-5,4) | 0,46±0,24 (0,1-2,1) | 4,14±0,85 (0,2-9,8) |
| PLT,109/л | 292,67±43,99 (131-494) | 381,5±42,25 (161-505) | 370,13±32,78 (172-607) |
| MPV, мкм3 | 6,71±0,19 (5,8-7,9) | 6,49±0,13 (5,9-6,9) | 6,56±0,12 (5,6-7,9) |



2020_6.indd 33 22.12.2020 16:34:53

*Таблица 10*

**Биохимические показатели крови у морских свинок после многократной эпикутанной сенсибилизации и провокации**

| Биохимические показатели | Группы животных | | |
|---|---|---|---|
| | Опытная эпикут. 15% ТФК | Контрольная эпикут. ДМСО | Интактный контроль |
| АЛТ, Ед/л | 72,8±15,7 | 73,8±23,0 | 81,7±13,9 |
| Альбумин, г/л | 32,33#±0,9 | 33,7*±1,3 | 30,4±1,2 |
| Общий белок, г/л | 74,0#±2,6 | 69,9±3,6 | 69,8±2,6 |
| ГГТ, Ед/л | 13,2#±8,1 | 9,4±7,9 | 14,8±9,3 |
| Трансферрин, г/л | 1,0#±0,05 | 1,1*±0,05 | 0,9±0,04 |
| Мочевина, ммоль/л | 10,3#±1,6 | 8,8±1,2 | 8,8±1,2 |
| ТГ, ммоль/л | 2,8±2,2 | 2,5±2,3 | 2,1±0,7 |
| Креатинин, мкмоль/л | 51,0±9,8 | 45,2*±6,0 | 50,8±6,5 |
| ЛДГ, Ед/л | 200,8±73,5 | 163,2±36,0 | 305,5±202,0 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,2±0,04 | 0,2±0,02 | 0,2±0,02 |
| ЛПНП, ммоль/л | 1,4±0,3 | 1,4*±0,1 | 1,3±0,1 |
| Холестерин, ммоль/л | 1,3±0,3 | 1,4*±0,2 | 1,2±0,1 |
| Мочевая кислота, ммоль/л | 81,4±33,5 | 89,3±18,4 | 107,0±32,0 |
| Лактат, ммоль/л | 5,5±2,4 | 4,0*±0,8 | 6,4±2,1 |
| НЭЖК, ммоль/л | 0,4±0,2 | 0,5±0,2 | 0,3±0,1 |
| ОЖСС, мкмоль/л | 23,6±1,4 | 24,5*±1,2 | 21,4±1,0 |

*Примечания:*
* - p <0,05 по критерию Манна-Уитни по сравнению с интактным контролем;
# - p <0,05 по критерию Манна-Уитни по сравнению с контролем ДМСО

трахеально до 4,6% по сравнению с контрольной 2,37% (табл. 11).

Несмотря на повышение % лейколизиса в опытных группах по отношению к контрольной, данную реакцию следует считать отрицательной, т.к. лизис не превышал 10%.

Незначительное повышение интенсивности лейколизиса, вызвано развившимся острым воспалением при интратрахеальном введении эмульсии ТФК, о чем свидетельствуют изменения в клиническом анализе крови, приведенные ниже.

Отсутствие положительной реакции в ответ на введение разрешающей дозы ТФК получили по результатам среднегруппового показателя разницы в толщине ушей до и после аппликации через 24 часа.

Через сутки после проведения провокационного теста ТОУ у крыс выполняли клинический анализ крови.

Учитывая широкую количественную вариабельность лейкоцитарной формулы у крыс, проведен предварительный скрининг показателей клинического анализа крови у животных с целью рандомизации групп и получены фоновые значения для всех показателей клинического анализа крови. В таблице 12 приведены результаты кли-



2020_6.indd 34 22.12.2020 16:34:53

нического анализа крови через 6 суток после интратрахеального введения 10 и 50 мг ТФК у крыс.

Результаты исследований показали повышение общего количества лейкоцитов за счет нейтрофилов в обеих экспериментальных группах после интратрахеального введения ТФК. В группе, получившей 50 мг ТФК, наблюдался более выраженный 4,6*$10^9$/л (по сравнению с группой 10 мг ТФК- 2,6*$10^9$/л) нейтрофильный лейкоцитоз, что является признаком острого воспале-

*Таблица 11*

**Результаты РСЛЛ у крыс после интратрахеальной сенсибилизации**

| Показатель | Группа | | |
|---|---|---|---|
| | Опыт интратрах. 10 мг ТФК | Опыт интратрах. 50 мг ТФК | Контрольная (физраствор) |
| Лизис лейкоцитов, % | 3,94±0,64 | 4,62±0,40* | 2,37±0,82 |

*Таблица 12*

**Клинические показатели крови у крыс после интратрахеальной сенсибилизации и провокации**

| Показатели, ед. измерения | Группы животных | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Фон 10 мг ТФК | Опыт 10 мг ТФК | Фон 50 мг ТФК | Опыт 50 мг ТФК | Контроль |
| RBC, $10^{12}$/л | 9,00±0,29 (8,78-9,98) | 8,83±0,18 (8,61-9,47) | 8,64±0,5 (6,03-9,79) | 8,80±0,24 (7,6-9,48) | 7,41±0,10 (6,84-8,27) |
| HGB, г/л | 155,5±3,72 (149-167) | 152,0±1,2 (147-158) | 156,89±2,75 (142-167) | 150,25±4,08 (129-162) | 133,54±0,84 (129-141) |
| HCT, л/л | 0,47±0,01 (0,459-0,496) | 0,47±0,0 (0,449-0,493) | 0,49±0,01 (0,449-0,521) | 0,46±0,01 (0,416-0,496) | 0,40±0,0 (0,381-0,45) |
| MCV, мкм$^3$ | 52,40±0,47 (50,5-55,2) | 52,88±0,41 (51,5-55,0) | 51,84±0,43 (49,9-54,1) | 51,67±0,37 (49,5-52,7) | 54,41±0,52 (51,0-57,1) |
| MCH, пг | 17,16±0,14 (16,7-18) | 16,53±0,35 (16,2-17,6) | 16,74±0,28 (15,3-17,6) | 16,88±0,12 (16,2-17,3) | 17,95±0,16 (16,9-18,9) |
| MCHC, г/л, | 327,56±0,84 (325-332) | 314,70±6,31 (316-333) | 322,38±3,41 (302-333) | 308,33±18,71 (322-335) | 328,5±1,07 (319-335) |
| RDW, % | 13,94±0,38 (12,6-16) | 13,91±0,29 (12,9-15,3) | 13,97±0,42 (11,9-15,6) | 14,29±0,39 (12,7-16,1) | 14,43±0,35 (12,3-16,3) |
| WBC,$10^9$/л | 12,25±1,01 (7,8-17,2) | 16,53±1,58 (9,7-24,8) | 12,29±0,97 (7,1-16,4) | 19,29±3,54 (7,9-22,9) | 9,93±1,06 (5-16,2) |
| LY,$10^9$/л | 11,16±1,14 (6,2-16,4) | 13,62±1,56 (6,9-20,9) | 10,73±0,89 (5,2-14,1) | 12,39±1,94 (4,4-17,1) | 7,30±0,81 (2,8-12,8) |
| NE,$10^9$/л | 1,04±0,44 (0,1-3) | 2,6±0,64 (0,1-6,2) | 1,47±0,36 (2,3-2,8) | 4,69±0,83* (2,4-7,7) | 2,54±0,33 (0,9-5,5) |
| MO,$10^9$/л | 0,03±0,02 (0-0,1) | 0,13±0,06 (0-0,2) | 0,01±0,01 | 0,25±0,12 (0-0,4) | 0,13±0,04 (0-0,4) |
| EO,$10^9$/л | 0,02±0,01 (0-0,1) | 0,05±0,02 (0-0,2) | 0,07±0,04 (0-0,3) | 0,05±0,03 (0-0,1) | 0,07±0,02 (0-0,2) |
| BA,$10^9$/л | 0 | 0,25# | 0 | 0,9# | 0,21±0,10 (0-3,3) |
| LY, % | 89,82±4,14 (67,1-99,5) | 81,61±3,94 (65,9-99,2) | 86,87±3,06 (72,8-94,7) | 65,80±4,23* (49,5-84,4) | 76,61±1,64 (67,8-87,7) |



2020_6.indd 35 22.12.2020 16:34:53

*Продолжение таблицы 12*

| Показатели, ед. измерения | Группы животных | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Опыт 10 мг ТФК | Фон 50 мг ТФК | Опыт 50 мг ТФК | Контроль | |
| NE, % | 9,52±4,04 (0,2-32,7) | 16,78±3,67 (0,6-32,9) | 12,17±3,13 (1,9-26,7) | 28,25±3,33 (15,3-42,4) | 21,28±1,63 (11-29,8) |
| MO, % | 0,33±0,08 (0,1-0,9) | 0,68±0,22 (0,1-2,3) | 0,27±0,04 (0,1-0,5) | 1,24±0,40 (0,2-3,3) | 1,29±0,45 (0,1-6,7) |
| EO, % | 0,32±0,15 (0-1,3) | 0,35±0,13 (0-1,3) | 0,61±0,26 (0-2,4) | 0,28±0,11 (0,1-1,0) | 0,61±0,11 (0,2-1,4) |
| BA, % | 0 | 1,4# | 0 | 3,75# | 0,37±0,23 (0-3,1) |
| PLT,$10^9$/л | 813,56±37,99 (670-1037) | 674,10±93,67 (214-1044) | 681,89±58,01 (364-906) | 622,22±52,55 (409-894) | 633,0±62,62 (225-968) |
| MPV, мкм$^3$ | 6,89±0,13 (6,4-7,6) | 6,64±0,16 (6,0-7,2) | 7,01±0,09 (6,8-7,6) | 6,80±0,12 (6,4-7,5) | 6,13±0,10 (5,4-6,9) |

Примечание:
1 - различия статистически значимы к фоновым значениям (фон – показатели до введения ТФК) при * $p \leq 0,05$;
2 - # - медиана диапазона к фоновым значениям.

*Таблица 13*

**Количество ЦИК после интратрахеальной сенсибилизации и провокации**

| Показатели, ед. у.е. | Группы | | |
|---|---|---|---|
| | Опыт 10 мг ТФК | Опыт 50 мг ТФК | Интактный контроль |
| Количество ЦИК | 0,034±0,020 | 0,081±0,013 | 0,056±0,044 |

ния, как реакции на интратрахеальное введение эмульсии ТФК. Кроме того, отмечается повышение количества базофилов у крыс в обеих опытных группах.

У всех групп животных был проведен анализ количества циркулирующих иммунных комплексов, который выявил статистически значимое повышение содержания ЦИК в крови опытной группы, получившей 50 мкг ТФК по сравнению с опытной группой, получившей меньшее количество (табл. 13).

Однако, по результатам оценки данных, полученных для двух групп подопытных животных и контрольной группы, статистически значимых различий между группами не выявлено.

Проведенные исследования интратрахеальной сенсибилизации ТФК у крыс выявили признаки острого воспаления у животных в ответ на раздражение и альтерацию эмульсией ТФК слизистой дыхательных путей.

Таким образом, в результате проведения интратрахеальной сенсибилизации и проведенных тестов провокации на крысах не выявлены эффекты сенсибилизации ТФК и не выявлена его аллергенная активность [6].

**Заключение:**

Материалы собственных и зарубежных исследований показали отсутствие сенсибилизирующих свойств терефталевой кислоты, в связи, с чем возникла необходимость пересмотра действующего норматива и изменения класса опасности вещества.

В целях обоснования величины гигиенического норматива терефталевой кислоты в воздухе рабочей зоны были использованы материалы Немецкого научно-исследовательского сообщества (DFG) по обоснованию величины максимально разрешенной концентрации (МАК) – аналог ПДК – в воздухе рабочей зоны. Для установления ПДК в воздухе рабочей зоны были использованы результаты 28-дневного ингаляционного исследования терефталевой кислоты на крысах линии Sprague Dawley в диапазоне концентраций до 10 мг/м$^3$. Максимально испытанная концентра-



2020_6.indd 36 22.12.2020 16:34:53

ция 10 мг/м$^3$ является недействующей (NOAEC), так как не оказывала токсического действия на органы и системы.

Принимая во внимание слабую кумулятивность и невыраженное раздражающее действие, отсутствие сенсибилизирующего, репротоксического, тератогенного, мутагенного и канцерогенного эффектов, а также тот факт, что расчет ПДК осуществляется на основании недействующей, а не пороговой концентрации (шаг между пороговой и недействующей концентрациями, как правило, 5-10 раз), коэффициент запаса был принят на уровне 2.

Таким образом, рекомендуемая ПДКм.р. в воздухе рабочей зоны – 5 мг/м$^3$, смесь паров и аэрозоля, 3 класс опасности.

Аналитический метод контроля – Методические указания по измерению концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. -М., 1992.- Вып.11.- №5855-91.-С.122.

По данным Немецкого научно-исследовательского общества (DFG), величина норматива 5 мг/м$^3$ обеспечивает безопасность всех видов воздействий, в то время как по зарубежным данным для терефталевой кислоты установлены значения нормативов в воздухе рабочей зоны: TWA – 10 мг/м$^3$ (Бельгия, Дания, Исландия, Нидерланды, Новая Зеландия, Перу).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:


**1.** 1. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. Спр. - М., Медицина, 1977. - С.145. / Izmerov N.F., Sanotsky, I.V., Sidorov, K.K. Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure. Handbook-M., Medicine, 1977. - P. 145 (in Russian).

**2.** 2. Pohanish R.P. Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens / R.P. Pohanish // Elsevier Science. - ISBN 9781437778700. - 2011. – 3096 p.

**3.** 3. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2020.

**4.** 4. Спр. п/р Н.В.Лазарева и Э.Н.Левиной. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества. - Л., Химия, 1976.- Т.II.- С.31. / Harmful substances in industry. Organic substances. ed. Lazarev N.V., Levina E.N. - L., Chemistry, 1976. - Vol. II. - P. 31 (in Russian).

**5.** 5. Шефтель В.О. Вредные вещества в пластмассах. Спр.-М., Химия, 1991.- С.188 / Sheftel V.O. Harmful substances in plastics. Handbook. - M., Chemistry, 1991. - P. 188 (in Russian).

**6.** 6. Отчет о научно-исследовательской работе «Определение аллергизирующих свойств терефталевой кислоты». ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 2020. – 56 с. / Research report «Determination of the allergenic properties of terephthalic acid». Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical and Biological Agency, 2020. – 56 p. (in Russian).

**7.** 7. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.

**8.** 8. PubChem. National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

**9.** 9. OECD SIDS. Initial Assessment Report, 2001. – 82 p.

**10.** 10. GHS Classification Results (J-GHS). National Institute of Technology and Evaluation /NITE/. Japan.

**11.** 11. База данных Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ / Database of the Federal Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances (in Russian).

**12.** 12. The OECD QSAR Toolbox. Available at: https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm.

**13.** 13. Р 1323565.1.027-2019 «Руководство по группировке схожих химических веществ в токсикологически значимые категории для устранения пробелов в информации о токсичности при помощи программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox» / P 1323565.1.027-2019 «Guidelines for grouping similar chemicals into toxicologically relevant categories to fill data gaps in information on toxicity using the OECD QSAR Toolbox» (in Russian).

**14.** 14. o-Phthalic acid [88-99-3; phthalic acid], m-phthalic acid [121-91-5; isophthalicacid], p-phthalic acid [100-21-0; terephthalic acid]. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/ 10.1002/ 3527600418.mb8899isme5215.



*Kh.Kh. Khamidulina[1,2], A.S. Radilov[3], S.A. Dulov[3], A.V. Zemlyanoy[3], P.P. Beltyukov[3], E.V. Vivulanets[3], S.A. Kucherskoy[3], M.F. Shishonok[3], E.V. Tarasova[1], A.S. Proskurina[1,2], A.R. Egiazaryan[1], I.V. Zamkova[1], E.V. Dorofeeva[1], E.A. Rinchindorzhieva[1], D.N. Rabikova[1,2], S.A. Shvykina[1]*


## REVISION OF MAC IN THE AIR OF THE WORKING AREA OF TEREPHTHALIC ACID


[1]Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances of Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation
[3]Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical and Biological Agency, 188663, Leningrad region, Vsevolozhsky district, Kuzmolovsky, Russian Federation



The results of our own and foreign studies have shown the absence of sensitizing properties of terephthalic acid, and therefore there was a need to review the current hygienic standard – MAC – in the air of the working area and change the hazard class of the substance. The materials of the German Research Community (DFG) were used for substantiation of MAC. Recommended MAC in the air of working area is set at 5 mg/m$^3$ (maximum single), a mixture of vapors and aerosol, hazard class 3.



***Keywords:*** *terephthalic acid, sensitization, air of the working area.*

Quote: Kh.Kh. Khamidulina, A.S. Radilov, S.A. Dulov, A.V. Zemlyanoy, P.P. Beltyukov, E.V. Vivulanets, S.A. Kucherskoy, M.F. Shishonok, E.V. Tarasova, A.S. Proskurina, A.R. Egiazaryan, I.V. Zamkova, E.V. Dorofeeva, E.A. Rinchindorzhieva, D.N. Rabikova, S.A. Shvykina. Revision of MAC in the air of the working area of terephthalic acid. Toxicological Review. 2020; 6:21-37

Материал поступил в редакцию 01.09.2020




2020_6.indd 37 22.12.2020 16:34:53