

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДИСУЛЬФИДНОГО МАСЛА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

Кучерской С.А.^{1,2}, Радилов А.С.¹

¹ ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область,
Всеволожский м.р.-н, Кузьмолдовское г.п., гп Кузьмолдовский, ул.Заводская, зд. 6/2, корпус 93,
Россия.

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.
Мечникова» Минздрава России, Кафедра общей и военной гигиены, Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-
Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме.

Введение. Дисульфидное масло представляет собой смесь диалкилдисульфидов (диметилдисульфид, диэтилдисульфид, метилэтилдисульфид), образующуюся в результате очистки углеводородного сырья от меркаптанов. Ежегодно образуется десятки тысяч тонн дисульфидного масла токсичность и опасность которого в полной мере не изучена.

Материалы и методы. Исследования воздействия дисульфидного масла проводили на нелинейных животных (крысах и мышах). Токсические свойства дисульфидного масла изучали в условиях однократного и повторного воздействия при внутрижелудочном, внутрибрюшинном, ингаляционном и накожном путях поступления в организм.

Результаты. На основании проведенных исследований были установлены токсикометрические параметры дисульфидного масла. Среднесмертельная доза при внутрижелудочном введении $LD_{50} = 448 \pm 142$ мг/кг, среднесмертельная концентрация $CL_{50} = 4500 \pm 59$ мг/м³, коэффициент возможного ингаляционного отравления $KВНО_{ac} = 23$, порог однократного ингаляционного действия (Lim_{ac}) - 50 мг/м³, зона острого действия $Z_{ac} = 90$, коэффициент кумуляции - >5 . Дисульфидное масло обладает кожно-резорбтивным действием $LD_{50} = 3400$ (2345 ÷ 4930) мг/кг, оказывает умеренно выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку глаз.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что дисульфидное масло относится к веществам, представляющим умеренную опасность при однократном внутрижелудочном, ингаляционном и накожном путях поступления в организм, обладает слабой способностью к

кумуляции. На основании анализа литературных данных, результатов экспериментальных исследований и математического прогнозирования в качестве ориентировочного безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны рекомендовано значение $1,5 \text{ мг/м}^3$, в атмосферном воздухе городских и сельских поселений – $0,03 \text{ мг/м}^3$

Ключевые слова: дисульфидное масло; порог острого действия; среднесмертельная доза; среднесмертельная концентрация

**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE TENTATIVELY SAFE LEVEL OF
DIETHYL DISULFIDE IN THE AIR OF THE WORKING AREA AND THE
ATMOSPHERIC AIR OF POPULATED AREAS**

Kucherskoy S.A.^{1,2}, Radilov A.S.¹

¹*Department of General and Military Hygiene North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov*

²*Federal State Unitary Enterprise "Scientific-Research Institute of Hygiene, Occupational
Pathology and Human Ecology"*

Summary.

Introduction. Disulfide oil is a mixture of dialkyl disulfides (dimethyl disulfide, diethyl disulfide, methyl ethyl disulfide) resulting from the purification of hydrocarbon feedstock from mercaptans. Every year, tens of thousands of tons of disulfide oil are formed, the toxicity and danger of which have not been fully studied.

Materials and methods. Studies of the effects of diethyl disulfide were carried out in non-linear animals (rats and mice). The toxic properties of diethyl disulfide were studied under the conditions of single and repeated exposure to the intragastric, intraperitoneal, inhalation and cutaneous routes of entry into the body.

Results. Based on the studies carried out, the toxicometric parameters of disulfide oil were established. Mean lethal dose for intragastric administration $LD_{50} = 428 \pm 142 \text{ mg/kg}$, mean lethal concentration $CL_{50} - 4500 \pm 59 \text{ mg/m}^3$, coefficient of possible inhalation poisoning $KVIO_{ac} = 23$, single inhalation action threshold ($Limac$) - 50 mg/m^3 , acute action zone Zac - 90 , cumulation coefficient - 5 . Disulfide oil does not have a skin-resorptive effect, but has a moderately pronounced irritant effect on the mucous membrane of the eyes.

Conclusion. The data obtained indicate that disulfide oil is a substance that poses a moderate hazard with a single intragastric, inhalation and skin routes of entry into the body, and has a weak ability to accumulate. Based on the analysis of literature data, the results of experimental studies and mathematical forecasting, a value of 1.5 mg/m^3 is recommended as an approximate safe level of

exposure in the air of the working area, and 0.03 mg/m³ in the atmospheric air of urban and rural settlements.

Keywords: disulfide oil; acute threshold; medium lethal dose; medium lethal concentration

Введение. Дисульфидное масло (ДСМ) состоит из следующих основных компонентов: диметилдисульфида, метилэтилдисульфида и диэтилдисульфида.

Современным промышленным методом очистки углеводородного сырья от меркаптанов является их окисление в щелочной среде молекулярным кислородом до диалкилдисульфидов (образующих дисульфидное масло) в присутствии катализатора. В результате очистки углеводородного сырья от меркаптанов ежегодно образуются десятки тысяч тонн диалкилдисульфидов и их смесей [1]. ДСМ применяется для синтеза таких труднодоступных соединений как тиофен и его гомологи, для выделения отдельных субститутов (диметилдисульфид, диэтилдисульфид, метилэтилдисульфид), которые в промышленных масштабах используются в качестве присадок к маслам и топливам. Также диалкилдисульфиды применяются в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов и в пищевой промышленности в качестве ароматизаторов [2-7]. Загрязнение воздуха рабочей зоны возможно в процессе технологического разложения при ингибировании коксообразования с использованием высоких температур, где диметилдисульфид разлагается в печи с образованием H₂S и других токсичных продуктов терморазложения (метилмеркаптан, диметилсульфид). Нарушение герметичности оборудования и коммуникаций, аварии и неисправности усугубляют опасность загрязнения воздуха производственных помещений и кожных покровов как работающих, так и населения, проживающего в районе предприятия.

Цель исследования: обоснование ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) дисульфидного масла.

Материалы и методы. Для исследования было получено дисульфидное масло, которое содержит диметилдисульфид – 75,14 массовой доли, %, диэтилдисульфид – 2,08 массовой доли, %, метилэтилдисульфид – 21,69 массовой доли, %; высшие диалкилдисульфиды C₄-C₈S₂H₁₀-H₂₂ ≈ 1 %.

Токсические свойства ДСМ изучали в условиях однократного и повторного воздействия на нелинейных животных (крысах и мышах). Острую токсичность дисульфидного масла определяли при внутрижелудочном, внутрибрюшинном ингаляционном и кожном путях поступления в организм. Внутрижелудочное введение ДСМ (в дозах 300 – 1000 мг/кг) осуществляли с помощью атравматичного зонда. Исследование кожно-резорбтивного и местного действия дисульфидного масла на кожу проводили на мышах-самцах при 2-часовой экспозиции путём однократного погружения 2/3 хвостов в пробирки с

исследуемым веществом. Моделирование ингаляционного воздействия проводили в камерах объемом 600 дм³. При определении порогов острого ингаляционного действия животных экспонировали парами ДСМ в концентрациях – 4000 - 5000 мг/м³. Обследование подопытных животных проводили через 4, 24 и 72 часа после ингаляционного воздействия. Оценивали интегральные, физиологические, гематологические и биохимические показатели. Контроль за содержанием паров вещества в воздушной среде затравочных камер проводили газохроматографическим методом с пламенно-фотометрическим детектированием.

Результаты и обсуждение. Среднесмертельная доза (DL₅₀) дисульфидного масла при внутрижелудочном введении для крыс составила 448±142 мг/кг, для мышей - 381±56 мг/кг. Внутрижелудочное введение ДСМ вызывало гибель животных на 1 сутки после введения вещества. Клиническая картина острой интоксикации ДСМ характеризовалась гипо- и адинамией подопытных животных, снижением частоты дыхания, цианозом мордочек и лапок. При макроскопической оценке внутренних органов погибших животных выявлены кровоизлияния в легких, пенистые выделения из трахеи.

При внутрибрюшинном введении ДСМ среднесмертельная доза для крыс составила 156 ±33 мг/кг, подопытные животные в течение часа были заторможены, не реагировали на внешние раздражители. Гибель наступала в первые сутки наблюдения после введения ДСМ от отека легких.

Среднесмертельная концентрация (CL₅₀) при однократном 4 часовом ингаляционном воздействии ДСМ для крыс составила 4510±60 мг/м³, для мышей –4200±180 мг/м³. Клиническая картина острого ингаляционного отравления парами ДСМ характеризовалась гипо- и адинамией подопытных животных, проявлениями гипоксии (умеренно выраженный цианоз мордочек и лапок), расстройством дыхания. Периоды гиподинамии сменялись увеличением двигательной активности животных. Гибель животных при воздействии ДСМ наступала в течение 1 суток наблюдения. Макроскопическая картина внутренних органов не отличалась от таковой при внутрижелудочном введении. Коэффициент возможного ингаляционного отравления (КВИО_{ас}) составил 23.

При изучении кожно-резорбтивного действия, установлено, что ДСМ вызывает частичную гибель мышей в течение 2-часового погружения 2/3 длины хвостов в пробирки с веществом. При накожном воздействии на подопытных крыс установлена среднесмертельная доза (DL₅₀) для ДСМ – 3400 (2345 ÷ 4930) мг/кг. По величине среднесмертельной дозы ДСМ при накожном пути поступления относится к 4 классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007–76. Проявлений местного раздражающего действия на кожу не отмечено. Клиническая картина острого отравления у подопытных животных при накожном воздействии ДСМ не отличалась от таковой при внутрижелудочной интоксикации.

Для определения порога однократного ингаляционного действия ДСМ испытывали следующие концентрации: $14 \pm 1,2$ мг/м³ (1 группа крыс); $50 \pm 3,4$ мг/м³ (2 группа крыс); $200 \pm 17,5$ мг/м³ (3 группа крыс); 4 группа крыс служила контролем.

Однократное ингаляционное воздействие ДСМ в концентрации 200 мг/м³ на протяжении всего периода наблюдения вызывало достоверное повышение горизонтального компонента двигательной активности на 40-60 % по отношению к контролю. Регистрировали достоверное снижение «вертикального» компонента двигательной активности на 37-46 %, свидетельствующее о снижении активности ориентировочно-исследовательских реакций, одновременно наблюдали подавление норкового рефлекса подопытных крыс этой группы. Аналогичная направленность изменений параметров поведенческих реакций, но менее выраженная, отмечена у подопытных крыс второй группы, подвергавшихся воздействию ДСМ в концентрации 50 мг/м³ (2 группа). Подопытные крысы 1 группы, подвергавшиеся воздействию ДСМ в концентрации 14 мг/м³, достоверно не отличались от контрольных по параметрам поведенческих реакций.

Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы показал, что однократное ингаляционное воздействие ДСМ в концентрации 200 мг/м³ приводило к достоверному повышению ЧСС у подопытных крыс в течение суток, а в концентрации 50 мг/м³ – регистрировали повышение показателя сразу после воздействия.

Частота дыхания у 2 и 3 группы после воздействия достоверно снижалась в течение всего времени наблюдения на 13-15%.

В периферической крови у подопытных животных 3 группы регистрировали эритропению через 24 и 72 часа после воздействия ДСМ. Содержание гемоглобина достоверно увеличивалось сразу после экспозиции. Показатель гетерогенности эритроцитов повышался в течение всего времени наблюдения. Уровень гематокрита у подопытных животных этой же группы повышался сразу после экспозиции и снижался к концу периода наблюдения. Лейкоцитоз наблюдался в течение всего времени наблюдения, который сопровождался повышением уровня лимфоцитов через 24 и 72 часа после ингаляции.

Во второй группе подопытных крыс, подвергавшихся воздействию ДСМ, отмечены следующие изменения в показателях периферической крови: лимфоцитоз, повышение содержания гемоглобина и показателя гетерогенности эритроцитов, снижение гематокрита и лейкопения.

Газообмен крови подопытных животных 3 группы характеризовался повышением парциального давления двуокиси углерода, снижением парциального давления кислорода, функциональной насыщенности кислородом и уровня альвеолярного кислорода. Во второй

группе подопытных животных, подвергшихся воздействию ДСМ в концентрации 50 мг/м^3 , достоверных изменений кислотно-основного состояния крови не наблюдалось.

При анализе биохимического состава крови в 3 группе подопытных животных установлено достоверное повышение АСТ и АЛТ. Кроме того, в этой же подопытной группе в сыворотке крови выявлено повышение содержания общего билирубина. Также было выявлено снижение содержания железа, креатинина, мочевины и общего белка. В группе животных, подвергшейся воздействию ДСМ в концентрации 200 мг/м^3 , изменения биохимического состава сыворотки крови характеризовались повышением уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина и снижением уровня мочевины.

Массовые коэффициенты внутренних органов подопытных крыс, подвергшихся воздействию ДСМ в концентрации 200 мг/м^3 , характеризовались достоверным повышением массового коэффициента легких и тенденцией к снижению данного параметра печени и почек.

На основании проведенных исследований установлена величина порога однократного ингаляционного действия ДСМ (Lim_{ac}) на уровне 50 мг/м^3 по изменению поведенческих реакций, гематологических и биохимических показателей. Таким образом для дисульфидного масла зона острого действия $Z_{ac}=4510/50=90$.

С целью изучения кумулятивных свойств ДСМ проведен подострый эксперимент с внутрижелудочным введением крысам ежедневно в течение 30 суток 5 раз в неделю в дозе $1/5 DL_{50}$ (90 мг/кг). При динамическом наблюдении за состоянием подопытных крыс, получавших ДСМ, гибель не наступала, после суммарная доза составила 2240 мг/кг ($5 DL_{50}$).

Обоснование величины гигиенического норматива ДСМ в воздухе рабочей зоны проведено [9] по установленным параметрам токсикометрии. Значение ОБУВ_{рз} для дисульфидного масла составило $1,5 \text{ мг/м}^3$.

При прогнозировании [10] величины ОБУВ_{атм} для дисульфидного масла в атмосферном воздухе городских и сельских поселений принимали во внимание значения гигиенических нормативов близких по химической структуре веществ (диметилдисульфид), использовали экспериментально обоснованное значение ОБУВ_{рз}. В качестве ориентировочного безопасного уровня воздействия дисульфидного масла в атмосферном воздухе городских и сельских поселений рекомендована величина $0,03 \text{ мг/м}^3$.

Заключение. В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что дисульфидное масло относится к веществам, представляющим умеренную опасность при однократном внутрижелудочном, ингаляционном и накожном путях поступления в организм [11], обладает низкой способностью к кумуляции. В качестве ориентировочного безопасного уровня воздействия дисульфидного масла в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе городских и сельских поселений рекомендуются $1,5$ и $0,03 \text{ мг/м}^3$ соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахимов Т. Х., Абдульминев К. Г., Набиева А. Р. Варианты извлечения сернистых соединений из углеводородного сырья. Башкирский химический журнал. 2020; 27: 70-73. <https://doi.org/10.17122/bcj-2020-2-70-73>.
2. Мещакова, Н. М., Бенеманский В. В. Оценка биологического действия диметилдисульфида с учетом специфических отдаленных эффектов. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005; 2(40): 209-212.
3. Юркевич Е. С., Присмотров Ю. А. Научное обоснование ориентировочно безопасного уровня воздействия диметилдисульфида в воздухе рабочей зоны. Здоровье и окружающая среда. 2009; 13: 515-521.
4. Обзор рынка дисульфидного масла в России: аналит. обзор, август 2012 г. М.: Инфолайн, 2012.
5. Morgott D., Lewis C., Bootman J., Banton M. Disulfide Oil Hazard Assessment Using Categorical Analysis and a Mode of Action Determination. International Journal of Toxicology. 2014; 33(6): 181-198. <https://doi.org/10.1177/1091581813504227>.
6. Munday R. Harmful and beneficial effects of organic monosulfides, disulfides, and polysulfides in animals and humans. Chemical research in toxicology. 2012; 25(1): 47-60. <https://doi.org/10.1021/tx200373u>.
7. Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, Scoullos M. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. Ecotoxicology and environmental safety. 2006; 64(2) 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.03.013>
8. Дюсенгалиев К. И., Сагинаев А. Т., Кулбатыров Д. К. и др. Физико-химические характеристики субститутов дисульфидного масла углеводородного сырья. Электронный научный журнал Нефтегазовое дело. 2016; 5: 125-139.
9. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны, утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 4 ноября 1985 г. № 4000-85. М.; 1985.
10. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия (обув) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 25 ноября 1982 г. № 2630-82. М.; 1982.
11. ГОСТ 12.1.007. – 76. Вредные вещества: классификация и общие требования безопасности. М.; 1976.

References

1. Rahimov T. H., Abdul'minev K. G., Nabieva A. R. Options for sulfur compounds extraction from hydrocarbon feed. *Bashkirskij himicheskij zhurnal*. 2020; 27: 70-73. <https://doi.org/10.17122/bcj-2020-2-70-73>. (in Russian)
2. Meshhakova, N. M., Benemanskij V. V. Biological influence assessment of dimethyldisulfide taking into account specific postponed effects. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2005; 2(40): 209-212. (in Russian)
3. Jurkevich E. S., Prismotrov Ju. A. Scientific substantiation of the approximately safe level of exposure to dimethyl disulfide in the air of the working area *Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda*. 2009; 13: 515-521. (in Russian)
4. Overview of the disulfide oil market in Russia: analyte. review, August 2012 M.: Infomajn, 2012. (in Russian)
5. Morgott D., Lewis C., Bootman J., Banton M. Disulfide Oil Hazard Assessment Using Categorical Analysis and a Mode of Action Determination. *International Journal of Toxicology*. 2014; 33(6): 181-198. <https://doi.org/10.1177/1091581813504227>.
6. Munday R. Harmful and beneficial effects of organic monosulfides, disulfides, and polysulfides in animals and humans. *Chemical research in toxicology*. 2012; 25(1): 47-60. <https://doi.org/10.1021/tx200373u>.
7. Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, Scoullos M. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2006; 64(2) 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.03.013>
8. Djusengaliev K. I., Saginaev A. T., Kulbatyrov D. K. i dr. Physicochemical characteristics of the crude 'disulfide oil' substitutes. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal Neftegazovoe delo*. 2016; 5: 125-139. (in Russian)
9. Metodicheskie ukazaniya po ustanovleniyu orientirovochnyh bezopasnyh urovnej vozdejstviya vrednyh veshchestv v vozduhe rabochej zony, utv. zamestitelem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha SSSR 4 noyabrya 1985 g. № 4000-85. - M., 1985. (in Russian)
10. Metodicheskie ukazaniya po ustanovleniyu orientirovochnyh bezopasnyh urovnej vozdejstviya (obuv) zagryaznyayushchih veshchestv v atmosfernom vozduhe naselennyh mest, utv. zamestitelem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha SSSR 25 noyabrya 1982 g. № 2630-82. - M., 1982. (in Russian)
11. GOST 12.1.007. – 76. Vrednye veshchestva: klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti. – M., 1976. – 6 s. (in Russian)