



Биолог. журн. Армении, 1-2 (60), 2008

УДК 613.632

## ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 1,3-ДИХЛОРБУТЕНА-2 В СВЕТЕ ТЕОРИИ СТРУКТУРА-БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

М.С. МНАЦАКАНЯН

*Национальный институт здравоохранения МЗ РА,  
кафедра гигиены, Ереван*

Установлено, что 1,3-дихлорбутен-2 обладает умеренно выраженными токсическими свойствами. По  $LC_{50}$  он относится ко II классу опасности, по  $LD_{50}$  – к III классу, по зоне острого действия – ко II, по зоне хронического действия – к I, по ПДК в.р.з. – ко II.

Причиной выраженного различия в токсичности дихлорбутенов являются различные физико-химические параметры и структурные особенности, в частности, наличие и количество терминальных хлорметильных групп в молекуле, а также место локализации кратной связи и атомов хлора по отношению к кратной связи.

Որոշված է, որ 1,3-դիքլորբութեն-2-ը օժտված է չափավոր արտահայտված թունավոր հատկություններով. ըստ միջին մահացու խտության չափանիշի նա պատկանում է վտանգավորության II դասին, ըստ միջին մահացու դոզայի (թունաչափի)՝ վտանգավորության III դասին, ըստ սուր ազդեցության գոտու՝ II դասին, ըստ քրոնիկ ազդեցության գոտու՝ I դասին և ըստ աշխատանքային գոտու օդի սահմանային թույլատրելի խտության՝ II դասին:

Դիքլորբութենների թունավորության արտահայտված տարբերության պատճառ են հանդիսանում դրանց ֆիզիկաքիմիական հատկությունները և կառուցվածքային առանձնահատկությունները, մասնավորապես, մոլեկուլում թերմինալ քլորմեթիլային խմբերի առկայությունը և քանակը, կրկնակի կապի և քլորի ատոմների տեղաբաշխությունը իրար հանդեպ:

Established, that 1,3-dichlorobutene-2 possesses moderate toxic effects. By  $LC_{50}$  it classified as a II class of danger, by  $LD_{50}$  – as a III class, by a range of acute effect – as a II class, by chronic effect area – as a I class, by MPC working air – as a II class of danger.

The reason of the expressed difference in toxicity between dichlorobutenes are the various physicochemical parameters and structural features, specifically, presence and quantity of terminal chloromethyl groups in a molecule, as well as a place of localization of multiple bond and atoms of chlorine with respect to multiple bond.

*Дихлорбутены - токсичность - связь структура*

1,3-Дихлорбутен-2 (1,3-ДХБ) встречается в производстве хлоропреновых каучуков ЗАО "Наирит-1" в качестве промежуточного и побочного продукта. Его применяют также в качестве мономера в производстве полихлоропреновых каучуков [13]. Возможное количество 1,3-ДХБ в выбросах завода в атмосферу составляет около 9 т/год.

Будучи постоянным "спутником" производства хлоропрена из ацетилен, 1,3-ДХБ привлек внимание токсикологов еще в 30-е годы прошлого века - наряду с налаживанием производства хлоропрена на заводе синтетических каучуков в Ереване. Интенсивные исследования токсических свойств 1,3-ДХБ были проведены армянскими исследователями в 50-70-е годы [1-4]. В последние годы наблюдается активизация этих исследований в США и других странах [7,13].

Целью настоящей работы являлось на основании собственных исследований и данных литературы выявление закономерности связи между физико-химическими свойствами и структурными особенностями молекулы 1,3-ДХБ в проявлении его биологической активности.

**Материал и методика.** В рамках исследований по разработке ПДК 1,3-ДХБ в атмосферном воздухе мы проводили острые однократные опыты с целью определения среднесмертельных доз ( $LD_{50}$ ) и концентраций ( $LC_{50}$ ) 1,3-ДХБ у белых крыс и мышей, интегрального порога острого действия (*Limac. int.*), порога однократного гонадотоксического действия (*Limac. sp.*), а также изучали токсичность при хроническом трехмесячном круглосуточном ингаляционном воздействии минимальных концентраций этого соединения (почти на уровне его ПДК в воздухе рабочей зоны (ПДК в. р.з.) - 1,0 мг/м<sup>3</sup>) - 1,19 и 0,31 мг/м<sup>3</sup>. На этих же уровнях и режиме воздействия исследовали гонадотоксическое, эмбриотоксическое и цитогенетическое действия 1,3-ДХБ. В целом в опытах использовали 306 крыс и 72 мыши.

Пользуясь литературными данными о токсических свойствах структурных аналогов 1,3-ДХБ - 1,4-дихлорбутена-2(1,4-ДХБ) и 3,4-дихлор-бутена-1(3,4-ДХБ), нами изучена связь между физико-химическими свойствами, структурными особенностями молекул и токсиметрическими показателями этих соединений. С этой же целью проводили корреляционно-регрессионный анализ между указанными параметрами. Из физико-химических показателей использовали удельную массу, температуру кипения, упругость паров, насыщающую концентрацию, растворимость в воде, коэффициент распределения между маслом и водой, коэффициент преломления [8,9,10]. Из токсико-метрических параметров применяли среднесмертельную концентрацию ( $LC_{50}$ ) и дозу ( $LD_{50}$ ) у крыс и мышей, пороги острого интегрального действия (*Limac. int.*), однократного гонадотоксического действия (*Limac. sp.*), хронического действия (*Limch*), коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО), ПДК в воздухе рабочей зоны (ПДК в.р.з.) [1,2].

**Результаты и обсуждение.** Пороговую концентрацию однократного гонадотоксического действия 1,3-ДХБ определяли на уровне 115 мг/м<sup>3</sup>, что в 2,1 раза ниже порога острого интегрального действия этого соединения (245 мг/м<sup>3</sup>). При этом чувствительными показателями оказались длительность движения сперматозоидов и количество мертвых сперматозоидов. Хроническое (3 мес.) отравление крыс 1,3-ДХБ в концентрации 1,19 мг/м<sup>3</sup> вызывало функциональные изменения в печени

(увеличение продолжительности гексеналового сна, снижение активности микросомальных ферментов этого органа) и почках (повышение диуреза, увеличение хлоридов в моче и креатинина в моче и сыворотке крови), а также морфологические изменения в этих же органах – белковая дистрофия гепатоцитов, дистрофические изменения в клубочках и нефроцитах проксимальных отделов извитых канальцев почек. Концентрация 1,19 мг/м<sup>3</sup> оказалась пороговой в хроническом опыте. При изучении отдаленных эффектов выявлено, что хроническая (3 мес.) ингаляционная круглосуточная интоксикация крыс-самцов 1,3-ДХБ на уровне порога хронического действия (1,19 мг/м<sup>3</sup>) вызывает умеренно выраженное гонадотоксическое действие, проявляющееся статистически недостоверным, но заметным снижением концентрации сперматозоидов, увеличением количества мертвых сперматозоидов, уменьшением продолжительности их движения, а также увеличением количества семяродных канальцев со слущенным зародышевым эпителием. Эмбриотоксический эффект ингаляционного круглосуточного воздействия 1,3-ДХБ в концентрации 1,3 мг/м<sup>3</sup> на беременных крыс в течение всего срока беременности (21 день) был более выражен, чем гонадотоксический, и проявлялся статистически достоверным повышением уровня доимплантационной гибели эмбрионов, существенным, но недостоверным повышением общей эмбриональной смертности, а также снижением количества нормальных плодов и увеличением числа плодов с кровоизлияниями в брюшной полости. Хроническое трехмесячное круглосуточное ингаляционное отравление 1,3-ДХБ в концентрации 1,19 мг/м<sup>3</sup> крыс-самцов вызвало заметное (но статистически незначимое) повышение уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга животных.

Сравнительный анализ физико-химических показателей дихлорбутенов и их сопоставление с токсикологическими параметрами показывает, что с увеличением удельной массы, температуры кипения и коэффициента преломления их токсичность возрастает (табл. 1). И наоборот, токсичность дихлорбутенов снижается с возрастанием упругости паров насыщающей концентрации.

Корреляционно-регрессионный анализ между физико-химическими и токсикометрическими показателями дихлорбутенов выявил тесную, высокодостоверную корреляцию между параметрами острой токсичности и большинством физико-химических показателей. Так, коэффициенты корреляции между ЛК<sub>50</sub> и удельной массой, температурой кипения, упругостью паров и показателем преломления составляли 0,69-0,89, между ЛД<sub>50</sub> и перечисленными показателями - 0,82-0,99, между интегральным порогом острого действия, порогом однократного гонадотоксического действия и указанными показателями - 0,65-0,99, между КВИО и этими показателями - 0,93-0,99. Показатели хронической токсичности и ПДК в.р.з. дихлорбутенов также хорошо коррелировали с физико-химическими показателями. Растворимость в воде и коэффициент распределения между маслом и водой сравнительно плохо коррелировали с токсикометрическими показателями.

Анализ литературных данных о связи между токсичностью и строением химических веществ указывает на важную роль структуры соединения, в частности, места локализации атомов хлора и кратной связи в молекуле, в проявлении биологической активности [4,11].

**Таблица 1.** Физико-химические и токсикометрические показатели дихлорбутенов

| Показатели                              |       | 1,3-ДХБ | 1,4-ДХБ | 3,4-ДХБ |
|-----------------------------------------|-------|---------|---------|---------|
| Молекулярная масса                      |       | 125     | 125     | 125     |
| Удельная масса                          |       | 1,157   | 1,185   | 1,150   |
| Температура кипения, °С                 |       | 130     | 155     | 115     |
| Упругость паров, мм рт.ст.              |       | 8,2     | 2,03    | 13,0    |
| Насыщающая концентрация, мг/л           |       | 56,0    | 13,8    | 88,9    |
| Растворимость в воде, г/л               |       | 1,16    | 1,05    | 0,96    |
| Коэффициент распределения<br>масло/вода |       | 2511    | 2187    | 512     |
| Коэффициент преломления                 |       | 1,472   | 1,486   | 1,455   |
| ЛК <sub>50</sub> , мм/м <sup>3</sup>    | крысы | 23,2    | 10,8    | 193,6   |
|                                         | мыши  | 33,2    | 7,52    | 45,6    |
| ЛД <sub>50</sub> , мм/кг                | крысы | 2,8     | 1,76    | 7,04    |
|                                         | мыши  | 3,0     | 1,28    | 5,79    |
| КВНО                                    |       | 11,6    | 5,0     | 15,8    |
| Limac. int., мм/м <sup>3</sup>          |       | 1,96    | 1,20    | 6,90    |
| Limac. sp., мм/м <sup>3</sup>           |       | 0,92    | 0,44    | 3,32    |
| Limch., мм/м <sup>3</sup>               |       | 0,08    | 0,04    | 0,56    |
| ПДК в.р.з., мг/м <sup>3</sup>           |       | 1,0     | 0,1     | 1,0     |

Как видно из табл. 2, 1,4-ДХБ почти по всем параметрам токсичнее 1,3-ДХБ и 3,4-ДХБ, 1,3-ДХБ в свою очередь токсичнее 3,4-ДХБ. Анализ структурных особенностей трех дихлорбутенов показывает, что атомы хлора в молекуле 1,4-ДХБ расположены у терминальных углеродов, у 1,3-ДХБ и 3,4-ДХБ один атом хлора находится у терминального углерода, а второй - внутри углеродной цепи, в положении 3. По сведениям многих исследователей, молекулы химических соединений взаимодействуют с субстратами в основном своими терминальными группами. В молекуле 1,4-ДХБ оба атома хлора расположены у терминальных углеродов в аллильном положении, что объясняет его высокую токсичность.

Однако указанное правило не может объяснить более высокую токсичность 1,3-ДХБ по сравнению с 3,4-ДХБ, поскольку оба соединения имеют по одной хлорметильной группе и по одному атому хлора в положении 3. Однако, наряду с этими сходствами, они имеют существенное структурное различие – локализацию кратной связи в молекуле. У 1,3-ДХБ кратная связь находится у второго углерода, а у 3,4-ДХБ – у первого. При локализации кратной связи в положении 2 (в центре молекулы, как у 1,3-ДХБ), атом хлора терминальной хлорметильной группы находится в аллильном положении, а аллильный хлор, по данным многих исследователей [6,12], обладает более выраженной биологической активностью, чем их аналоги с неаллильным хлором. В молекуле 3,4-ДХБ атом хлора в хлорметильной группе находится в неаллильном положении, а аллильный хлор находится внутри цепи в положении 3 и, будучи экранированным, обладает слабой химической и биологической активностью.

**Таблица 2.** Связь между структурными особенностями и токсичностью дихлорбутенов

| Название вещества | Структура вещества                                                                                                                                                                                | ЛК <sub>50</sub><br>(крысы),<br>мМ/м <sup>3</sup> | ЛД <sub>50</sub><br>(крысы),<br>мМ/кг |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1,4-ДХБ           | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} = & \text{C} - & \text{CH} \\   & & &   \\ \text{Cl} & & & \text{Cl} \end{array}$            | 10,8                                              | 1,76                                  |
| 1,3-ДХБ           | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} = & \text{C} - & \text{CH} \\   & &   &   \\ \text{Cl} & & \text{Cl} & \text{H} \end{array}$          | 23,2                                              | 3,3                                   |
| 3,4-ДХБ           | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} = & \text{C} - & \text{CH} \\   & &   &   \\ \text{Cl} & & \text{Cl} & \text{H} \end{array}$ | 193,6                                             | 7,04                                  |

**Таблица 3.** Пути метаболизма дихлорбутенов по данным литературы [5,6]

| Название вещества | Исходное вещество                                                                                                                                                                                 | Эпоксид                                                                                                                                                                                                          | Первый устойчивый метаболит                                                                                                                                                                                |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,3-ДХБ           | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} = & \text{C} - & \text{CH} \\   & &   &   \\ \text{Cl} & & \text{Cl} & \text{H} \end{array}$          | $\begin{array}{cccc} \text{H} & & & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} - & \nabla & \text{C} - \text{CH} \\   & & \text{O} &   \\ \text{Cl} & & \text{Cl} & \text{H} \end{array}$                    | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} - & \text{C} - & \text{CH} \\   & &   &   \\ \text{Cl} & & \text{Cl} & \text{O} \\ & & & \text{H} \end{array}$ |
| 1,4-ДХБ           | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} = & \text{C} - & \text{CH} \\   & & &   \\ \text{Cl} & & & \text{Cl} \end{array}$            | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} - & \nabla & \text{C} - \text{CH} \\   & & \text{O} &   \\ \text{Cl} & & & \text{Cl} \end{array}$           | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} - & \text{C} - & \text{CH} \\   & &   &   \\ \text{Cl} & & \text{H} & \text{O} \\ & & & \text{Cl} \end{array}$ |
| 3,4-ДХБ           | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} = & \text{C} - & \text{CH} \\   & &   &   \\ \text{Cl} & & \text{Cl} & \text{H} \end{array}$ | $\begin{array}{cccc} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} - & \nabla & \text{C} - \text{CH} \\   & & \text{O} &   \\ \text{Cl} & & \text{Cl} & \text{Cl} \end{array}$ | $\begin{array}{cccc} \text{H} & & & \text{H} \\   & & &   \\ \text{H} & - \text{C} - & \text{C} - & \text{CH} \\   & &   &   \\ \text{H} & & \text{O} & \text{Cl} \\ & & & \text{Cl} \end{array}$          |

1. Таким образом, 1,3-ДХБ обладает умеренно выраженными токсическими свойствами. Согласно классификации опасности промышленных химических соединений [6], 1,3-ДХБ по ЛК<sub>50</sub> относится ко II классу опасности, по ЛД<sub>50</sub> – III классу, по зоне острого действия – ко II, по зоне хронического действия – к I, по КВНО – ко II, по ПДК в.р.з. – ко II классу опасности.
2. Причина выраженного различия в токсичности трех дихлорбутенов – структурных аналогов, кроется как в различных физико-химических параметрах соединений, так и в их структурных особенностях. При этом важное значение имеют наличие и количество терминальных хлорметильных групп в молекуле, а также место локализации кратной связи и атомов хлора по отношению к кратной связи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барсегян Г.Б. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1974.
2. Гижларян М.С. Автореф. докт. дисс., Киев, 1986.
3. Межелумян Л.М. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1974.
4. Мхеян В.Е. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1959.
5. Шахназарян Г.М. Автореф. докт. дисс., Ереван, 1980.
6. Bonse G. et al. Biochem. Pharmac., 24, pp. 1929-1834, 1975.
7. Du Pont Co. Unpublished data, Report N16227., October 4, 2005.
8. Esposito. Genium Publishing Corporation, New York, McGraw-Hill, pp. 1041-1042, 1999.
9. Howard P., Meylan M. Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals. Lewis, Boca Raton, p.536, 1997.
10. Lide D.R. Handbook of Physics and Shemistry. CKC Pres LLC, Boca Raton, pp. 3-104, 2000.
11. Menon G.K., Cammarata A. I. Pharmaceutical Sciences, 66, 3, pp. 304-314, 1977.
12. Neudecker T. et al. Biochem. Pharmac., 29, pp. 2611-2617, 1980.
13. SIDS Initial Assessment Report; OECD SIDS, 2-Buten-1,3-dichloro // UNEP Publications, Paris, France, 18-21 April, p. 1-131, 2006.

*Поступила 14.12.2007*