

Хамидулина Х.Х.<sup>1,2</sup>, Тарасова Е.В.<sup>1</sup>, Замкова И.В.<sup>1</sup>, Назаренко А.К.<sup>1</sup>

## Обоснование предельно допустимой концентрации 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны

<sup>1</sup>Филиал «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 121087, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** 2-этилгексановая кислота широко используется в различных отраслях промышленности: при производстве пластика, красок, эмалей, лаков, в качестве консерванта, замедлителя коррозии, смачивающего агента, в производстве низкомолекулярных ароматических и алифатических эфиров. В целях обеспечения безопасности работающих, занятых в Российской Федерации (РФ) на производстве 2-этилгексановой кислоты, возникла необходимость в проведении исследований по обоснованию гигиенического норматива содержания паров и аэрозоля вещества в воздухе рабочей зоны. В соответствии с ГН 1.1.701 при принадлежности вещества к гомологическому ряду, представители которого имеют утвержденную величину ПДК для воздуха рабочей зоны, предельно допустимая концентрация может устанавливаться на основе сопоставления известных параметров токсикометрии. Согласно СанПин 1.2.3685–21 для веществ, близких по структуре, физико-химическим свойствам и биологическому действию – гексановой и изогексановой кислот, установлены значения максимально разовых ПДК в воздухе рабочей зоны на уровне 5 мг/м<sup>3</sup>, пары, 3-й класс опасности. Анализ международных баз данных показал, что 2-этилгексановая кислота нормирована в воздухе рабочей зоны в Бельгии (TWA 5 мг/м<sup>3</sup>, смесь паров и аэрозоля).

**Цель работы** – обоснование гигиенического норматива 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны в РФ.

**Материал и методы.** В качестве материалов были использованы отечественные и международные базы данных, отчеты, протоколы исследований, научные статьи и монографии, содержащие информацию о физико-химических и токсических свойствах гексановой, 2-этилгексановой, 4-метилпентановой и 2-пропилпентановой кислот. Методология исследования заключалась в сравнительном анализе параметров токсикометрии близких по структуре, физико-химическим свойствам и биологическому действию веществ и расчете безопасных концентраций 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны по установленным значениям NOAEL.

**Результаты и обсуждение.** Проведен сравнительный анализ параметров токсикометрии гексановой, 2-этилгексановой, 4-метилпентановой и 2-пропилпентановой кислот. Обоснование величины ПДК исследуемой кислоты в воздухе рабочей зоны основано на: 1) NOAEL на уровне 180 мг/кг/день по общетоксическому действию, установленному в исследованиях на самцах мышей при внутрижелудочном введении в течение 92–93 дней; 2) NOAEL на уровне 100 мг/кг/день по токсичности для развития, установленному в исследованиях на крысах при внутрижелудочном введении в течение 6–15 дней беременности; 3) значениях ПДК для структурно близких аналогов.

**Ограничения исследования.** Исследование ограничено изучением открытых литературных источников при описании токсикологической характеристики 2-этилгексановой кислоты.

**Заключение.** В качестве гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны для 2-этилгексановой кислоты рекомендована ПДК максимально разовая на уровне 5 мг/м<sup>3</sup>, пары + аэрозоль, 3-й класс опасности. Рекомендуемая величина ПДК обеспечена аналитическим методом контроля МИ-25-23 «Измерение массовой концентрации 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе городских и сельских поселений методом капиллярной газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием», разработанным ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (нижний предел определения в воздухе рабочей зоны – 0,5 мг/м<sup>3</sup>; номер в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений – ФР.1.31.2023.47327).

**Ключевые слова:** 2-этилгексановая кислота; предельно допустимая концентрация; воздух рабочей зоны

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

**Для цитирования:** Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Замкова И.В., Назаренко А.К. Обоснование предельно допустимой концентрации 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(2): 72–86. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-72-86>

**Для корреспонденции:** Хамидулина Халидя Хизбулаевна, доктор мед. наук; директор Филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 121087, Москва. E-mail: [director@rosreg.info](mailto:director@rosreg.info)

**Участие авторов:** Хамидулина Х.Х. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Тарасова Е.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование; Замкова И.В. – сбор и обработка материалов, написание текста; Назаренко А.К. – редактирование.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 05.02.2024 / Принята в печать: 10.03.2024 / Опубликовано: 27.04.2024

Khalidya Kh. Khamidulina<sup>1,2</sup>, Elena V. Tarasova<sup>1</sup>, Irina V. Zamkova<sup>1</sup>, Andrey K. Nazarenko<sup>1</sup>

## Substantiation of maximum allowable concentration of 2-ethylhexanoic acid in the air of the working area

<sup>1</sup>Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** 2-Ethylhexanoic acid is widely used in various industries: in the production of plastics, paints, enamels, varnishes, as a preservative, corrosion inhibitor, wetting agent, in the production of low molecular weight aromatic and aliphatic esters.

In order to ensure the safety of workers engaged in the production of 2-ethylhexanoic acid in the Russian Federation, it became necessary to conduct research to substantiate the hygienic norms for the content of vapors and aerosols of the substance in the air of the working area.

In accordance with HNs 1.1.701, if a substance belongs to a homologous series, the representatives of which have an approved MAC value for the air of the working area, the maximum allowable concentration can be set based on a comparison of known toxicometric parameters. According to Sanitary rules and norms 1.2.3685–21, for substances similar in structure, physicochemical properties and biological effects – hexanoic and isohexanoic acids – the values of the maximum single allowable concentration in the air of the working area are set at the level of 5 mg/m<sup>3</sup>, vapor, hazard class 3. An analysis of international databases showed that 2-ethylhexanoic acid is regulated in the air of the working area in Belgium (TWA 5 mg/m<sup>3</sup>, vapor and aerosol mixture).

*The purpose of the work* is to substantiate the hygienic norms for 2-ethylhexanoic acid in the air of the working area in the Russian Federation.

**Material and methods.** The materials used were domestic and international databases, reports, research protocols, scientific articles and monographs containing information on the physicochemical and toxic properties of hexanoic, 2-ethylhexanoic, 4-methylpentanoic and 2-propylpentanoic acids. The research methodology consisted of a comparative analysis of toxicometric parameters of substances similar in structure, physicochemical properties and biological effects and calculation of safe concentrations of 2-ethylhexanoic acid in the air of the working area according to established NOAEL values.

**Results and discussion.** A comparative analysis of the toxicometric parameters of hexanoic, 2-ethylhexanoic, 4-methylpentanoic and 2-propylpentanoic acids was carried out. Substantiate for the value of the maximum allowable concentration of 2-ethylhexanoic acid in the air of the working area is based on: 1) NOAEL at the level of 180 mg/kg/day according to the general toxic effect established in studies on male mice when administered intragastrically for 92–93 days; 2) NOAEL at 100 mg/kg/day for developmental toxicity established in rat studies when administered intragastrically during days 6–15 of pregnancy. 3) MAC values for structurally similar analogues.

**Limitations.** The study is limited to the study of open literature sources describing the toxicological characteristics of 2-ethylhexanoic acid.

**Conclusion.** As a hygienic norms in the air of the working area for 2-ethylhexanoic acid, the maximum single allowable concentration is recommended at the level of 5 mg/m<sup>3</sup>, vapor + aerosol, hazard class 3. The recommended MAC value is provided by the analytical control method MM-25-23 “Measurement of the mass concentration of 2-ethylhexanoic acid in the air of the working area, the atmospheric air of urban and rural settlements by capillary gas chromatography with mass spectrometric detection”, developed by F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor (the lower limit of determination in the air of the working area is 0,5 mg/m<sup>3</sup>; number in the Federal Information Fund for Ensuring the Uniformity of Measurements – FR.1.31.2023.47327).

**Keywords:** 2-ethylhexanoic acid; maximum allowable concentration; air of the working area

**Compliance with ethical standards.** The study does not require the submission of a biomedical ethics committee opinion or other documents.

**For citation:** Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Zamkova I.V., Nazarenko A.K. Substantiation of maximum allowable concentration of 2-ethylhexanoic acid in the air of the working area. *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(2): 72–86. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-72-86> (In Russian)

**For correspondence:** Khalidya Kh. Khamidulina, MD; director of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation; Professor, Head of the Department of Hygiene, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation. E-mail: director@rosreg.info

**Author contribution:** Khamidulina Kh.Kh. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Tarasova E.V. – concept and design of the study, collection and processing of materials, text writing, editing; Zamkova I.V. – collection and processing of materials, writing text; Nazarenko A.K. – editing.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** The study had no financial support.

Received: February 05, 2024 / Accepted: March 10, 2024 / Published: April 27, 2024

## Введение

2-этилгексановая кислота – одноосновная предельная кислота, изомер октановой кислоты – широко используется в качестве агента-стабилизатора для пластика, агента-катализатора процесса сушки в производстве красок, эмалей, лаков и печатных красок широкого спектра применения, в качестве консерванта древесины, замедлителя коррозии в двигателях и в производстве охлаждающих жидкостей для двигателей, сушильного агента в промышленных производствах, в качестве смачивающего агента в производстве эмульсий широкого спектра, в производстве низкомолекулярных ароматических и алифатических эфиров и т.д.

В целях обеспечения безопасности работающих, занятых на производстве 2-этилгексановой кислоты, возникла необходимость в проведении исследований по обоснованию гигиенического норматива содержания паров и аэрозоля вещества в воздухе рабочей зоны.

В соответствии с п. 3.1.1. ГН 1.1.701–98 «Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном

воздухе населённых мест, воде водных объектов»<sup>1</sup> при принадлежности вещества к гомологическому ряду, представители которого имеют утвержденную величину ПДК для воздуха рабочей зоны, предельно допустимая концентрация может устанавливаться на основе сопоставления известных параметров токсикометрии.

Согласно СанПин 1.2.3685–21<sup>2</sup>, для веществ, близких по структуре, физико-химическим свойствам и биологическому действию гексановой и изогексановой кислот, установлены значения максимально разовых ПДК в воздухе рабочей зоны на уровне 5 мг/м<sup>3</sup>, пары, 3-й класс опасности. Анализ международных баз данных показал, что 2-этилгексановая кислота нормирована в воздухе рабочей зоны в Бельгии (TWA 5 мг/м<sup>3</sup>, смесь паров и аэрозоля) [1].

<sup>1</sup> ГН 1.1.701–98 «Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест, воде водных объектов» (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 30.04.1998 № 15).

<sup>2</sup> СанПиН 1.2.3685–21. «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы» (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 2).

*Цель работы* – обоснование гигиенического норматива 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны в Российской Федерации (РФ).

## Материал и методы

В качестве материалов были использованы отечественные и международные базы данных, отчеты, протоколы исследований, научные статьи и монографии, содержащие информацию о физико-химических и токсических свойствах гексановой, 2-этилгексановой, 4-метилпентановой и 2-пропилпентановой кислот. Методология исследования заключалась в сравнительном анализе параметров токсикометрии близких по структуре, физико-химическим свойствам и биологическому действию веществ и расчете безопасных концентраций 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны по установленным значениям NOAEL.

## Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика гексановой, 2-этилгексановой, 4-метилпентановой и 2-пропилпентановой кислот представлена в табл. 1.

*2-этилгексановая кислота* по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном введении в организм ( $DL_{50}$  1600–3640 мг/кг, крысы; 800–1600 мг/кг, морские свинки) может быть отнесена к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности); при накожном нанесении ( $DL_{50}$  1134–1260 мг/кг, кролики; > 2000 мг/кг, крысы; 5670–6300 мг/кг морские свинки) может быть отнесена к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности»<sup>3</sup>.

По данным исследований, при ингаляционном поступлении 2-этилгексановой кислоты в организм крыс в течение 4 ч в виде паров  $CL_0$  (максимально достижимая концентрация) 460 мг/м<sup>3</sup>; в виде тумана  $CL_0$  (максимально достижимая концентрация) 3540 мг/м<sup>3</sup>. В проведенных исследованиях гибель животных и клинические проявления отравления отсутствовали. Показатели физико-химических свойств вещества (температура кипения 218–228 °С при 760 мм рт. ст. и давление насыщенных паров 0,027 мм рт. ст. при 20 °С) также свидетельствуют о незначительном риске воздействия при ингаляционном поступлении. Таким образом, при ингаляционном поступлении в организм 2-этилгексановая кислота может быть отнесена к малоопасным веществам (4-й класс опасно-

сти) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

Вещество вызывает раздражение кожи и слизистой оболочки глаз кроликов от слабого до умеренно выраженного действия, причем высокоочищенная кислота вызывает слабое раздражение кожи и слизистых оболочек [2].

Не установлено сенсibiliзирующее действие в опыте на морских свинках. По данным компаний и дерматологических клиник, в производственных условиях у рабочих не выявлялись аллергические реакции при контакте 2-этилгексановой кислоты с кожей [3].

Клиническая картина острого отравления: при вдыхании – раздражение верхних дыхательных путей после незначительного воздействия (першение в горле, кашель, одышка, изменение ритма дыхания), в тяжелых случаях – риск повреждения легких (отек, пневмония); при попадании внутрь – ощущение жжения, тошнота, боли при глотании, по ходу желудочно-кишечного тракта, рвота, диарея; при попадании в глаза – ощущение жжения, слезотечение, покраснение/отек конъюнктивы, возможно стойкое помутнение роговицы; при попадании на кожу – отсутствие или умеренное раздражение (эритема, отек); длительный контакт может привести к некрозам.

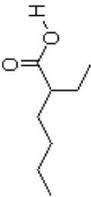
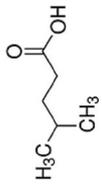
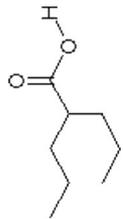
При воздействии 2-этилгексановой кислоты органами-мишенями являются: дыхательные пути, легкие (увеличение доли эмфизематозно измененной паренхимы), желудочно-кишечный тракт, мочевого пузыря (увеличение склероза в подслизистой основе), почки, печень, надпочечники (увеличение алтерации клеток и липоматозных включений), щитовидная железа (значимое повышение числа фолликулов в состоянии гипофункции, а также повышение тенденции к увеличению локусов интерфолликулярной ткани) [2, 3].

Изучение пероральной токсичности при повторном воздействии проводили аналогично методу ОЭСР № 408 «Изучение пероральной токсичности при повторном воздействии в 90-дневных опытах на грызунах». В исследовании токсичности повторных доз мышам В6С3F1 давали корм, содержащий 0, 0,1, 0,5 или 1,5% 2-этилгексановой кислоты, ежедневно в течение 91–93 дней (самцы: 0, 180, 885, 2728 мг/кг/день; самки: 0, 205, 1038, 3139 мг/кг/день, соответственно). Незначительная гипертрофия гепатоцитов наблюдалась у одного самца и одной самки. NOAEL составил 0,1% для самцов и самок мышей (около 180 и 205 мг/кг/день, соответственно).

Другое исследование пероральной токсичности при повторном воздействии проводи-

<sup>3</sup> ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с изм. № 1, 2).

Таблица 1 / Table 1  
**Сравнительная характеристика 2-этилгексановой, гексановой, 4-метилпентановой и 2-пропилпентановой кислот**  
**Comparative characteristics of 2-ethylhexanoic, hexanoic, 4-methylpentanoic and 2-propylpentanoic acids**

Показатель	2-Этилгексановая кислота	Гексановая кислота	4-Метилпентановая кислота	2-Пропилпентановая кислота
CAS	149-57-5 205-743-6	142-62-1 205-550-7	646-07-1 211-464-0	99-66-1 202-777-3
Молекулярная (брутто) формула	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Структурная формула				
<b>Физико-химические показатели</b>				
Агрегатное состояние	Жидкое	Жидкое	Жидкое	Жидкое
Запах	Слабый	Резкий	Резкий	Выраженный
Точка кипения, °С	218–228	203,0–205,8	200–201	220–234
Точка плавления, °С	< минус 20	минус 4	минус 35	Данные отсутствуют
Плотность, г/см <sup>3</sup>	0,907	0,93	0,9225	0,905–0,927
Растворимость в воде, мг/л, при 20 °С	1400–2000	10 300 (при 25 °С)	Мало	1690
Растворимо в жирах	Да	Да	Да	Да
Водородный показатель (рН)	3–3,75 (1000–1400 мг/л воды)	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	1,59–2,96
Коэффициент распределения октанол/вода (Log Kow)	2,7 при 25 °С и рН 4,7	1,92	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
Давление пара	0,027 мм рт. ст. при 20 °С	≤ 0,0435 мм рт. ст. при 25 °С	0,131 мм рт. ст. при 25 °С	0,103 мм рт. ст. при 25 °С
Динамическая вязкость, мПа·с, при 20 °С	8,4	3,2	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
<b>Токсичность</b>				
Острая токсичность				
DL <sub>50</sub> , мг/кг, в/ж	1600–3640, крысы	2050–3000–6440, крысы; 5000, мыши	2050–6440, крысы	670, крысы; 1098–2474, мыши

Продолжение Таблицы 1 на стр. 84–87. / Continuation of Table 1 on page 84–87.

Продолжение Таблицы 1. Начало на стр. 83. / Continuation of the Table 1. The beginning is on page 83.

Показатель	2-Этилгексановая кислота	Гексановая кислота	4-Метилпентановая кислота	2-Пропилпентановая кислота
DL <sub>50</sub> , мг/кг, н/к	1134–1260, кролики; > 2000, крысы	586–630, кролики	~ 900, кролики	Данные отсутствуют
CL <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup> , инт.	> 460 мг/м <sup>3</sup> (пары), 4 ч, крысы; > 2360 мг/м <sup>3</sup> , 6 ч, крысы (максимально достижимая концентрация); > 3540 мг/м <sup>3</sup> (туман), 4 ч, крысы	> 1368,2 мг/м <sup>3</sup> , 8 ч (максимально достижимая концентрация)	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
<i>Раздражающее действие:</i>				
Кожа	От слабого до выраженного	От слабого до коррозионного (опыты <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> )	Умеренное	да
Глаза	От слабого до выраженного	От выраженного до коррозионного	Слабое	да
Кожно-резорбтивное действие	Установлено	Установлено	Установлено	Данные отсутствуют
Сенсibilизирующее действие	Не установлено (maximization test, морские свинки)	Не установлено (принимая во внимание все имеющиеся данные по тестированию кожной сенсibilизации у животных и людей, а также по приложениям QSAR, представители категории жирных кислот не соответствуют критериям классификации в качестве кожных сенсibilизаторов)		Не установлено (анализ локальных лимфатических узлов на мышах (LLNA) (ОЭСР № 429))
Репротоксическое действие	Совместное изучение токсичности при повторном воздействии с репродуктивной/эмбриональной токсичностью (скрининговый тест) (ОЭСР № 422): 1538, 4615 и 15385 ppm (82–86, 248–253 и 761–797 мг/кг), с кормом ежедневно, крысы-самцы и крысы-самки, 2 нед до спаривания, период спаривания, беременности и лактации – не наблюдалось влияния на фертильность и репродуктивную функцию самцов и самок животных, влияния на количество живорожденных и мертворожденных детенышей, индекс жизнеспособности детенышей, NOAEL 4615 ppm для материнской токсичности, токсичности для развития поколения F1, NOAEL 15385 ppm для фертильности	Скрининговый тест на репродуктивную/развивающую токсичность (ОЭСР № 421): аналоговые исследования (гептановая кислота, CAS 111-14-8) – 200, 1000 и 2000 мг/кг/день, в/ж, самки крыс (7 дней до спаривания, периоды спаривания, беременности и до 4-го дня лактации) и самцы крыс (без затравки) – NOAEL менее 200 мг/кг для общетоксического действия, NOAEL ≥ 2000 мг/кг для фертильности поколения P0, токсичности для развития поколения F1		Исследование репродуктивной токсичности одного поколения (ОЭСР № 415): 0, 65, 150, и 350 мг/кг, в/ж, крысы-самцы (от 60 дней до спаривания до 20-го дня периода спаривания) и крысы-самки (от 14 дней до спаривания до 21-го дня после родов) – токсическое действие в дозе 350 мг/кг/день при уменьшении числа беременных самок и задержке родов; гибель примерно 30% новорожденных вскоре после рождения указывает на наличие пре- и перинатальной токсичности; низкий индекс выживаемости и выраженная задержка прибавки массы тела у новорожденных могут быть объяснены постнатальной токсичностью

Продолжение Таблицы 1 на стр. 85–87. / Continuation of Table 1 on page 85–87.

Продолжение Таблицы 1. Начало на стр. 83. / Continuation of the Table 1. The beginning is on page 83.

Показатель	2-Этилгексановая кислота	Гексановая кислота	4-Метилпентановая кислота	2-Пропилпентановая кислота
<p>Тератогенное действие</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>150 мг/кг, в/ж, 12 дней беременности, крысы – у потомства аномалии развития опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем.</li> <li>100, 250, 500 мг/кг, в/ж с кукурузным маслом, крысы, в течение 6–15 дней беременности – снижение массы плодов в группах с высокими дозами, замедление окостенения скелета, расширение боковых желудочков головного мозга, NOAEL 250 мг/кг для материнской токсичности, NOAEL 100 мг/кг для токсичности для развития;</li> <li>оценка токсического действия на пренатальное развитие (ОЭСР № 414): 100, 300, 600 мг/кг, в/ж, крысы, в течение 6–19 дней беременности – отмечены скелетные вариации у потомства (увеличилась частота случаев нарушения развития ребер, замедления окостенения черепа, искривление задних конечностей в группах со средней и высокой дозой), NOAEL 300 мг/кг для материнской токсичности, NOAEL 100 мг/кг по тератогенному действию.</li> </ul>	<p>Исследование токсического действия на пренатальное развитие (ОЭСР № 414):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>аналоговые исследования (гептановая кислота, CAS: 111-14-8) – 1000 мг/кг/день, в течение 6–15 дней беременности, крысы, NOAEL ≥ 1000 мг/кг для материнской токсичности и токсичности для развития потомства, по тератогенному действию;</li> <li>нонановая кислота CAS 112-05-0) – 200, 1000 и 2000 мг/кг мт/день, в/ж, в течение 6–15 дней беременности, крысы, NOAEL ≥ 2000 мг/кг для материнской токсичности, эмбриотоксического действия.</li> </ul>		<p>Токсичность вальпроевой кислоты для развития и фармакокинетика у макак-резус: обезьяна макака мулатта, назогастральная интубация, в течение 21–50 дней беременности, дозы 20, 75, 100, 150, 200 мг/кг/день и в течение 20–23 дней беременности доза 450 и 600 мг/кг/день – наблюдались эмбриотоксическое и тератогенное действие (черепно-лицевые и скелетные дефекты были наиболее важными результатами в этом исследовании).</p> <p>Исследование пренатальной токсичности для развития (ОЭСР № 414): 0, 150, 300 и 600 мг/кг, в/ж, в течение 6–15 дней беременности, мыши, NOAEL 150 мг/кг для материнской токсичности и токсичности для развития потомства на основе изменений массы тела плода/щенка, скелетных и висцеральных пороков развития, задержки роста.</p> <p>Исследование пренатальной токсичности для развития (ОЭСР № 414): 0, 100, 200 и 400 мг/кг, в/ж, в течение 6–15 дней беременности, крысы, NOAEL 400 мг/кг для материнской токсичности, NOAEL 100 мг/кг на основе изменений массы тела плода/детеныша, скелетных и висцеральных пороков развития.</p>

Продолжение Таблицы 1 на стр. 86, 87. / Continuation of Table 1 on page 86, 87.

Продолжение Таблицы 1. Начало на стр. 83. / Continuation of the Table 1. The beginning is on page 83.

Показатель	2-Этилгексановая кислота	Гексановая кислота	4-Метилпентановая кислота	2-Пропилпентановая кислота
Мутагенное действие	<p>Опыты <i>in vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• метод оценки генных мутаций на клетках млекопитающих <i>in vitro</i> (ОЭСР № 476): 1–1500 мкг/мл, клетки яичников китайского хомяка (CHO), в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – отрицательный результат;</li> <li>• 10–5000 мкг/мл, клетки лимфомы мыши L5178Y, в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – отрицательный результат.</li> <li>• метод оценки обратных мутаций на бактериях (ОЭСР № 471): 100, 333, 1000, 3333 и 10000 мкг/чашка, <i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100, в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – отрицательный результат.</li> <li>• метод оценки хромосомных aberrаций на клетках млекопитающих (ОЭСР № 473): эксперимент 1 в отсутствии и присутствии системы активации S-9 в концентрациях 0,5, 1,7, 5, 16,7, 50, 167, 500, 1667 и 5000 мкг/мл, эксперимент 2 – 5, 16,7 и 50 мкг/мл в отсутствие (S-9) и 1000, 2000 и 3000 мкг/мл в присутствии (S-9), лимфоциты крыс – отрицательный результат.</li> </ul> <p>Опыты <i>in vivo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих (ОЭСР 474): 400, 800, 1600 мг/кг, в/ж, мыши – отрицательный результат.</li> </ul>	<p>Опыты <i>in vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• метод оценки обратных мутаций на бактериях (ОЭСР № 471): <i>S. typhimurium</i> TA 97, TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537, TA 1538 и <i>E. coli</i> WP2uvrA rKM101, в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – отрицательный результат;</li> <li>• метод оценки хромосомных aberrаций на клетках млекопитающих (ОЭСР № 473): в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – (аналоговые исследования: CAS № 112-05-0, C9; CAS № 112-85-6, C22; CAS № 61790-12-3, жирные кислоты, талловое масло) – отрицательный результат;</li> <li>• метод оценки генных мутаций на клетках млекопитающих <i>in vitro</i> (ОЭСР № 476): в присутствии и отсутствии системы метаболической активации (аналоговое исследование: CAS 334-48-5, C10) – отрицательный результат.</li> </ul>	<p>Опыты <i>in vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• анализ бактериальной обратной мутации: 0,001–5 мкл/планшет. <i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100, TA 1538, в присутствии и отсутствии системы метаболической активации – отрицательный результат;</li> <li>• анализ повреждения и репарации ДНК, внеплановый синтез ДНК в клетках млекопитающих <i>in vitro</i> (аналоговое исследование вальпроат натрия, CAS 1069-66-5): 0,1, 1, 10 и 100 мкг/мл, гепатоциты крыс – отрицательный результат</li> </ul> <p>Опыты <i>in vivo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• анализ хромосомных aberrаций: 65; 150 и 350 мг/кг, в/ж, 5 дней, крысы – отрицательный результат;</li> <li>• генетическая токсикология: метод доминантных леталей на грызуна (ОЭСР № 478): 0; 65; 150; 350 мг/кг, в/ж, 5 дней, мыши – отрицательный результат.</li> </ul>	

Продолжение Таблицы 1 на стр. 87. / Continuation of Table 1 on page 87.

Окончание Таблицы 1. Начало на стр. 83. / End of the Table 1. The beginning is on page 83.

Показатель	2-Этилгексановая кислота	Гексановая кислота	4-Метилпентановая кислота	2-Пропилпентановая кислота
Канцерогенное действие	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Исследование канцерогенности (ОЭСР № 451): с кормом, ежедневно, 107 нед, 81 и 161 мг/кг, крысы-самцы и 85 и 172 мг/кг, крысы-самки – отсутствие канцерогенного действия. Исследование канцерогенности (ОЭСР № 451): с кормом, ежедневно, 23 мес, 80 и 159 мг/кг, крысы-самцы и 19 мес, 81 и 163 мг/кг, мыши-самки – отсутствие канцерогенного действия.
Гигиенические нормативы (ПДК) в воздухе рабочей зоны	Не нормирована	5 мг/м <sup>3</sup> , пары, 3-й класс опасности [б]	5 мг/м <sup>3</sup> , пары, 3-й класс опасности [б]	Не нормирована

лось аналогично методу ОЭСР № 408 на крысах F344. Группам из десяти самцов и самок крыс F344 давали корм, содержащий 0; 0,1; 0,5 или 1,5% 2-этилгексановой кислоты (самцы: 0, 61, 303, 917 мг/кг/день; самки: 0, 71, 360, 1068 мг/кг/день, соответственно) ежедневно в течение 91-93 дней.

Клинические отклонения включали порфириновые слезы и выделения из носа и алопецию во всех опытных группах. Масса тела снижалась как у самцов, так и у самок в группе, получавшей 1,5% вещества, с первой недели до окончания исследования. К 91-му дню масса тела снизилась на 8% у самцов и на 10% у самок. Снижение массы тела в группе, получавшей 1,5% вещества, соответствовало снижению потребления корма.

Незначительные гематологические различия включали более низкие уровни среднего корпускулярного гемоглобина у самцов, получавших 1,5% вещества и у самок, получавших 0,5% вещества, средний объем кровеносных сосудов у самок, получавших 1,5% вещества, и концентрацию гемоглобина у самок, получавших 0,5% вещества. Ни одно из изменений не сопровождалось признаками анемии.

Абсолютная масса печени у животных, получавших 1,5% вещества, была увеличена на 32% у самцов и на 19% у самок. У животных, получавших 0,5% вещества, абсолютная масса печени увеличилась на 6–7%. Относительная масса печени у крыс, получавших 1,5% вещества, была увеличена на 44% у самцов и на 33% у самок, что обусловлено снижением массы тела животных в этих группах. При поступлении 0,5% вещества относительная масса печени была увеличена на 6% у самцов и 8% у самок по сравнению с контрольной группой. Гистопатологическое исследование печени выявило гипертрофию гепатоцитов и снижение частоты вакуолизации цитоплазмы в гепатоцитах у животных, получавших 0,5 и 1,5% вещества. Гипертрофия была зарегистрирована у 10/10 самцов и самок, получавших 1,5% вещества, и у 8/10 самцов, получавших 0,5% вещества. Снижение вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов наблюдалось у 2/10 самцов, получавших 0,5 и 1,5% вещества, и самок, получавших 1,5% вещества.

Абсолютная масса почек не была изменена в результате воздействия, но относительная масса почек была увеличена на 5–13% в группах у самцов и самок, получавших 1,5% вещества, и у самок, получавших 0,5% вещества. Незначительное увеличение относительной массы головного мозга, надпочечников и семенников у животных, получавших 1,5% вещества, обусловлено снижением массы тела животных.

Гистопатологические изменения в почках отсутствовали.

Все наблюдаемые изменения были в большинстве случаев обратимыми в течение 28 дней после прекращения поступления вещества в организм животных, что подтверждалось данными вспомогательной группы. Результаты гистопатологических исследований показали минимальную гиперплазию желчных протоков как у животных вспомогательной группы, так и контрольной.

NOAEL составил 0,5% вещества для самцов и самок крыс (~ 303 и 360 мг/кг/день, соответственно) [2, 4].

По данным Регистра токсических эффектов химических веществ Канадского центра гигиены и безопасности труда [1], при внутрижелудочном введении 8800 мг/кг (суммарная доза) крысам в течение 2 нед (с перерывами) наблюдалась сонливость; 82530 мг/кг (суммарная доза) крысам в течение 90 дней (непрерывно) – изменения в составе сыворотки крови (например, билирубин, холестерин); 81116 мг/кг (суммарная доза) крысам в течение 2 нед (непрерывно) – изменения массы печени.

Таким образом, в 90-дневных исследованиях на крысах и мышах, при пероральном введении 2-этилгексановой кислоты с кормом наблюдали неспецифические токсические эффекты (замедленное увеличение массы тела при сниженном потреблении корма) и воздействие на печень (увеличение массы органа, гистопатологические изменения, в том числе легкую или умеренную гипертрофию гепатоцитов, уменьшение количества мелких цитоплазматических вакуолей и изменения клинко-химических параметров). У мышей также наблюдали незначительные гистопатологические изменения в проксимальных почечных канальцах (без нарушения функций почек) и желудке. Все наблюдаемые изменения были в большинстве случаев обратимыми в течение 28 дней после прекращения поступления вещества в организм животных, что подтверждалось данными вспомогательной группы. Введение 2-этилгексановой кислоты с кормом в дозах 0,1% вещества мышам и 0,5% вещества крысам не вызывало токсических эффектов. NOAEL для крыс составил ~ 300 мг/кг/день и ~ 200 мг/кг/день для мышей [2, 3].

Отчеты об ухудшении состояния здоровья вследствие длительного воздействия при промышленном обращении с веществом недоступны. У работников, которые работали с консервантами для древесины, содержащими 2-этилгексановую кислоту, наблюдали отклонения отдельных биохимических параметров (повышенное

выведение орнитина и аргинина с мочой), указывающие на влияние 2-этилгексановой кислоты на цикл образования мочевины. Информация о клинической значимости этих результатов недостаточна. На рабочем месте при контакте с кожей возможно возникновение повреждений кожи (покраснение, обезвоживание, воспаление), особенно после повторного контакта [3].

В исследованиях на репротоксичность и воздействие на развивающееся потомство получены противоречивые данные. Несколько исследований на крысах продемонстрировали токсичность для развития в ответ на пероральное воздействие 2-этилгексановой кислоты. Неблагоприятные эффекты для плода включали снижение массы тела, пороки развития скелета и вариации. Принципиальным исследованием для обоснования величины ПДК 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны является изучение токсического воздействия на пренатальное развитие при повторном воздействии.

Изучение влияния вещества на органогенез, процессы развития плода проводили аналогично методу ОЭСР № 414 «Оценка токсического действия на пренатальное развитие» на крысах F344, вещество вводили внутрижелудочно ежедневно в дозах 100, 250 и 500 мг/кг/день в течение 6–15 дней беременности. Аномальные клинические признаки (выделения из глаз и образование корки на глазу), гипоактивность, атаксию и свистящее дыхание наблюдали только в группе, получавшей 500 мг/кг/день. Средняя масса плода в пометах от самок, получавших 500 мг/кг/день, была ниже на 8%, чем в контрольной группе. Не было выявлено существенных различий между группами по частоте внешних изменений плода. Частота дилатации бокового желудочка головного мозга без сдавления тканей статистически значимо была увеличена у плодов в группе материнских особей, получавших 500 мг/кг/день. Наблюдали дозозависимую тенденцию в частоте возникновения соответствующего порока развития – расширенных боковых желудочков головного мозга со сдавлением тканей.

В группе, получавшей 500 мг/кг/день, наблюдали ряд специфических изменений в строении скелета, которые включали дополнительные грудные центры и дуги, рудиментарные ребра, дополнительные ребра и односторонние и двусторонние костные островки в грудных и поясничных дугах. В группе, получавшей 250 мг/кг/день, наблюдали увеличение числа пометов с уменьшением окостенения передней дуги атланта и проксимальных фаланг передней и задней конечностей. Однако общее количество изменений внутренних

Таблица 2 / Table 2

**Сводная таблица максимальных недействующих доз 2-этилгексановой кислоты (NOAEL)**  
**Summary table of maximum non-effective doses of 2-ethylhexanoic acid (NOAEL)**

Метод	Максимальные недействующие дозы (NOAEL)
	180 мг/кг/день, в/ж, 92–93 дня, самцы мышей (по общетоксическому действию / по влиянию на гепатоциты);
	205 мг/кг/день, в/ж, 92–93 дня, самки мышей (по общетоксическому действию / по влиянию на гепатоциты);
	303 мг/кг/день, в/ж, 92–93 дня, самцы крыс (по общетоксическому действию / по влиянию на желчные протоки);
	360 мг/кг/день, в/ж, 92–93 дня, самки крыс (по общетоксическому действию / по влиянию на желчные протоки)
Метод ОЭСР № 422	248 мг/кг/день, в/ж, ~ 28 дней (самцы крыс) и ~ 54 дня (самки крыс) для системной токсичности родительских особей (P0), токсичности при развитии потомства (F1);
	761 мг/кг/день, в/ж, ~ 28 дней (самцы крыс) и ~ 54 дня (самки крыс) для фертильности родительских особей (P0)
	250 мг/кг/день, в/ж, ~ 28 дней (самцы крыс) и ~ 54 дня (самки крыс) для системной токсичности родительских особей (P0), токсичности для развития потомства (F1)
Метод ОЭСР № 443	3845 мг/кг/день, в/ж, ~ 28 дней (самцы крыс) и ~ 54 (самки крыс) для системной токсичности родительских особей (P0);
	12308 мг/кг/день, в/ж, ~ 28 дней (самцы крыс) и ~ 54 (самки крыс) для фертильности и репродуктивных показателей животных поколений F0 и F1, общих параметров и параметров полового развития, нейротоксичности и иммунотоксичности при развитии
Метод ОЭСР № 414	250 мг/кг/день, в/ж, в течение 6–15 дней беременности, крысы для материнской токсичности;
	100 мг/кг/день, в/ж, в течение 6–15 дней беременности, крысы по токсичности для развития

органов и скелета существенно не изменилось в результате воздействия вещества. На основании снижения массы плодов в группе с высокой дозой, замедления окостенения скелета, расширения боковых желудочков головного мозга NOAEL для материнской токсичности составил 250 мг/кг/день, NOAEL для токсичности для развития – 100 мг/кг/день.

В табл. 2 приведены максимальные недействующие уровни 2-этилгексановой кислоты, установленные в исследованиях на репротоксичность и пренатальное развитие.

Мутагенный эффект не установлен на бактериях и клетках яичников китайского хомяка (CHO), клетках лимфомы мыши L5178Y, лимфоцитах крыс в присутствии и отсутствии системы метаболической активации в тестах *in vitro* и микроядерном тесте на крысах *in vivo* [2].

2-Этилгексановая кислота не вызывала мутаций на *S.typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100 в дозах 100–10000 мкг/чашка при тестировании в присутствии и отсутствии системы метаболической активации (S9) [2].

Метод тестирования ОЭСР № 476 «Метод оценки генных мутаций на клетках млекопитающих в опытах *in vitro*» использован для анализа генных мутаций, индуцируемых химическими соединениями, в присутствии и отсутствии системы метаболической активации с использованием

клеток лимфомы мыши L5178Y в дозах 10–5000 мкг/мл и клеток яичников китайского хомяка в дозах 1–1500 мкг/мл. Система метаболической активации включала кофакторы и постмитохондриальную фракцию (S9) печени грызунов, обработанных индукторами ферментов. 2-Этилгексановая кислота не индуцировала генные мутации в присутствии и отсутствии системы метаболической активации (S9) на клетках лимфомы мыши L7178Y при тестировании 10–5000 мкг/мл и клетках яичников китайского хомяка в концентрациях 1–1500 мкг/мл [2].

Метод тестирования ОЭСР № 473 «Метод оценки хромосомных aberrаций на клетках млекопитающих *in vitro*» использован для выявления факторов, которые индуцируют структурные aberrации хромосом в культивируемых клетках млекопитающих. 2-Этилгексановая кислота не вызывала хромосомные aberrации на лимфоцитах крыс в отсутствии и присутствии системы метаболической активации (S9) в концентрациях 0,5–5000 мкг/мл, в отсутствии (S9) в концентрациях 5–50 мкг/мл и в присутствии (S9) в концентрациях 1000–3000 мкг/мл [2].

Метод тестирования ОЭСР № 474 «Микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих *in vivo*» использован для выявления индукции исследуемым веществом нарушений хромосом или митотического аппарата эритробластов при

анализе эритроцитов в костном мозге или в периферической крови животных, обычно грызунов. Исследуемое вещество в дозах 400, 800, 1600 мг/кг вводили внутрижелудочно мышам однократно. 2-Этилгексановая кислота в тесте *in vivo* не выявила значительного увеличения образования микроядер в костном мозге мышей в дозах 400–1600 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении [2].

В доступных отечественных и зарубежных источниках информации отсутствуют данные об исследовании канцерогенного потенциала 2-этилгексановой кислоты.

Поскольку в микробиологических тестах, проведенных с использованием 2-этилгексановой кислоты, тестах *in vitro* на клетках млекопитающих и тесте *in vivo* на млекопитающих, вещество не продемонстрировало никакого мутагенного потенциала, изучение канцерогенного действия нецелесообразно.

Косвенным подтверждением малой вероятности канцерогенного эффекта 2-этилгексановой кислоты служит тот факт, что 2-этилгексанол, который практически полностью метаболизирует через 2-этилгексановую кислоту, не обладает мутагенным действием и вызывает опухоли печени только у самок мышей и только в диапазоне токсических доз. Поскольку образование опухоли напрямую не связано с пролиферацией пероксисом или генотоксичностью, оно, вероятно, является результатом токсического воздействия на печень [3].

Таким образом, принципиальными исследованиями для обоснования величины ПДК 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны являются изучения токсического воздействия на пренатальное развитие при повторном воздействии.

*Гексановая кислота* при однократном внутрижелудочном и накожном поступлении в организм относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76. В силу низкого давления паров ( $\leq 0,0435$  мм рт. ст. при 20 °С) вещество относится к малолетучим и не представляет собой опасность при вдыхании. В тестах *in vivo* и *in vitro* выявлено слабое коррозионное действие на кожу и при внесении в конъюнктивный мешок глаза животных – от выраженного до коррозионного действия.

*4-Метилпентановая кислота* при однократном внутрижелудочном и накожном поступлении в организм относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76. В силу низкого давления паров (0,131 мм рт. ст. при 25 °С) относится к ма-

лолетучим веществам и не представляет собой опасность при вдыхании. Вызывает слабое раздражение кожи и умеренное раздражение слизистой оболочки глаз в исследованиях на кроликах.

Принимая во внимание все имеющиеся данные по тестированию кожной сенсибилизации на животных и человеке, а также исследования с использованием QSAR-моделей, представители гомологического ряда жирных кислот не оказывают сенсибилизирующего действия при контакте с кожей.

Отдаленные эффекты для гексановой и 4-метилпентановой кислот оценивали по данным аналоговых исследований. Показано, что жирные кислоты: нонановая (CAS 112-05-0), декановая (CAS 334-48-5), бегеновая (CAS 112-85-6) и жирные кислоты таллового масла (CAS 61790-12-3) не обладают мутагенной активностью на бактериях и клетках млекопитающих в тестах *in vitro*.

Репродуктивную токсичность и воздействие на развивающееся потомство гексановой и 4-метилпентановой кислот оценивали по данным аналоговых исследований с использованием гептановой (CAS 111-14-8) и нонановой (CAS 112-05-0) кислот.

В тесте ОЭСР № 421 «Оценка репродуктивной/эмбриональной токсичности скрининговым методом» при внутрижелудочном введении гептановой кислоты самкам крыс в дозах 200, 1000 и 2000 мг/кг/день в течение ~ 40 дней (7 дней до спаривания, периоды спаривания, беременности и до 4-го дня лактации) и самцам без затравки уровень вещества, не вызывающий побочных эффектов у самок крыс (NOAEL), составил менее 200 мг/кг/день. Доза 200 мг/кг/день вызывала появление хрипов у значительного числа крыс, дозы 1000 и 2000 мг/кг/день приводили к летальному исходу и потере массы тела; прирост массы тела самок, показатели потребления корма имели тенденцию к снижению в группах, принимавших до 2000 мг/кг/день на протяжении всего исследования, при этом масса тела самок значительно снижалась на 10-й и 16-й дни беременности и на 4-й день лактации. Гептановая кислота не влияла на спаривание, фертильность, беременность, родоразрешение и не вызывала пороков развития или серьезных поражений у потомства. NOAEL для фертильности родительских особей (P0) и токсичности для развития поколения F1 составил 1000 мг/кг. Доза 2000 мг/кг/день приводила к снижению массы тела детенышей на 4-й день после родов.

В тесте ОЭСР № 414 «Оценка токсического действия на пренатальное развитие» при внутрижелудочном введении гептановой кислоты сам-

кам крыс в течение 6–15 дней беременности в дозе 1000 мг/кг/день не наблюдали токсичности для материнского организма; фетотоксических эффектов (рассасывание, жизнеспособность плода, масса плода и длина плода) и тератогенных эффектов у потомства. NOAEL составил  $\geq 1000$  мг/кг/день для материнской токсичности, токсичности для развития потомства и по тератогенному действию.

При внутрижелудочном введении нонановой кислоты крысам в течение 6–15 дней беременности в дозах 200, 1000 и 2000 мг/кг/день NOAEL составил  $\geq 2000$  мг/кг для материнской токсичности и эмбриотоксического действия.

На основании вышеуказанных исследований для гексановой и 4-метилпентановой кислот предполагается отсутствие репротоксического эффекта и воздействия на развивающееся потомство.

Канцерогенное действие гексановой и 4-метилпентановой кислот не изучалось.

4-Пропилпентановая кислота (вальпроевая кислота) при однократном внутрижелудочном поступлении в организм относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76. В силу низкого давления паров (0,01 мм рт. ст. при 25 °С) относится к малолетучим веществам и не представляет собой опасность при вдыхании. Вызывает раздражение кожи и слизистой оболочки глаз в исследованиях на кроликах.

Сенсибилизирующее действие 4-пропилпентановой кислоты не установлено на мышах методом ОЭСР № 429 «Кожная сенсибилизация: исследование реакции региональных лимфоузлов».

Мутагенное действие 4-пропилпентановой кислоты не установлено на бактериях в присутствии и отсутствии системы метаболической активации; в клетках млекопитающих *in vitro* (отсутствовали повреждения и репарации, внеплановый синтез ДНК); в опытах *in vivo* (хромосомные aberrации, метод доминантных леталей на грызунах).

Канцерогенное действие 4-пропилпентановой кислоты в тесте ОЭСР № 451 «Испытания по оценке канцерогенной активности» на крысах и мышах обоих полов не установлено.

Репротоксическое и тератогенное действие 4-пропилпентановой кислоты показано в исследованиях на животных и эпидемиологических исследованиях на людях (4-пропилпентановая кислота является действующим веществом ряда противосудорожных препаратов).

По данным эпидемиологического исследования, существует связь между применением веще-

ства во время беременности и возникновением расщелины позвоночника и других дефектов [5].

Проведено изучение воздействия 2-этилгексановой и 4-пропилпентановой кислот на развивающееся потомство при введении веществ (1800 мг/кг/день и 900 мг/кг/день, соответственно) через зонд в кукурузном масле беременным крысам Спраг-Доули. Вещества вызывали значительную токсичность для материнского организма, а при воздействии 2-этилгексановой кислоты наблюдали летальные исходы (большинство смертей, вероятно, связаны с респираторными эффектами из-за раздражающей природы вещества). Кроме того, вещества вызывали снижение массы тела детенышей, увеличение перинатальных потерь и числа аномалий скелета (дополнительные пресакральные позвонки, поясничные ребра и шейные ребра).

В другом исследовании, при введении веществ беременным крысам линии Вистар однократно через зонд на 12-й день беременности, показано, что 2-этилгексановая кислота (доза 1800 мг/кг/день) и 4-пропилпентановая кислота (доза 900 мг/кг/день) вызывали дефекты хвоста, сердечно-сосудистые аномалии и гидронефроз; 2-этилгексановая кислота также вызывала дефекты конечностей.

Исследования демонстрируют, что в идентичных экспериментальных условиях 2-этилгексановая и 4-пропилпентановая кислоты одинаково воздействуют на развивающееся потомство, но эффекты для 2-этилгексановой кислоты наблюдаются на более высоких дозах.

В другом исследовании на крысах при внутрижелудочном поступлении 4-пропилпентановой кислоты наблюдали снижение массы тела детенышей (29%), увеличение числа дополнительных пресакральных позвонков, сросшихся позвонков, дополнительных поясничных ребер, шейных ребер, сросшихся ребер и уменьшение оссификации [5].

Гигиеническую регламентацию 2-этилгексановой кислоты проводили с учетом сопоставления известных параметров токсикометрии близких по структуре веществ – 2-этилгексановой, гексановой, 4-метилпентановой и 2-пропилпентановой кислот, которые сходны по воздействию на организмы животных и человека, за исключением репротоксического и (или) тератогенного эффектов.

Поэтому обоснование величины ПДК 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны основано на:

- NOAEL на уровне 180 мг/кг/день по общетоксическому действию, установленному в исследовании

Таблица 3 / Table 3

**Сводная таблица безопасных концентраций в воздухе рабочей зоны для 2-этилгексановой кислоты и ее аналогов****Summary table of safe concentrations in the air of the working area for 2-ethylhexanoic acid and its analogues**

Метод расчета	Безопасная концентрация в воздухе рабочей зоны, мг/м <sup>3</sup>
Определение ПДК (среднесменная) по общетоксическому действию с учетом NOAEL, установленного на мышах	7,2
Определение ПДК (среднесменная) по токсичности для развития с учетом NOAEL, установленного на крысах	7,0
ПДК (максимально разовая) в воздухе рабочей зоны для гексановой кислоты, РФ	5
ПДК (максимально разовая) в воздухе рабочей зоны для 4-метилпентановой кислоты, РФ	5
Зарубежный норматив (TWA) для 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны, Бельгия	5

дованиях на самцах мышей при внутрижелудочном введении в течение 92–93 дней;

- NOAEL на уровне 100 мг/кг/день по токсичности для развития, установленному в исследованиях на крысах при внутрижелудочном введении в течение 6–15 дней беременности (см. табл. 2);
- значениях ПДК для структурно близких аналогов.

При оценке величины ПДК среднесменной 2-этилгексановой кислоты по формуле (1) использовали коэффициенты запаса (КЗ):

- 5 – для компенсации отсутствия долгосрочных исследований (КЗ<sub>1</sub>);
- 5 – для учета межиндивидуальных различий (КЗ<sub>2</sub>);
- 7 и 4 для учета межвидовых различий (мыши и крысы, соответственно) (КЗ<sub>3</sub>).

$$C_{\text{воздух}} = \frac{\text{NOAEL} \cdot m}{V_{\text{воздуха}} \cdot \text{КЗ}_1 \cdot \text{КЗ}_2 \cdot \text{КЗ}_3}, \quad (1)$$

где NOAEL – уровень, при котором не наблюдается неблагоприятное воздействие, мг/кг/день;  $V_{\text{воздуха}}$  – объем вдыхаемого воздуха составляет 10 м<sup>3</sup> в течение 8-часового рабочего дня;  $m$  – масса тела составляет 70 кг.

Уровни безопасных концентраций в воздухе рабочей зоны для 2-этилгексановой кислоты

и ее аналогов представлены в сводной табл. 3. Принимая во внимание тот факт, что значение максимально разовой ПДК, как правило, в 2–3 раза выше, чем среднесменной, величину ПДК<sub>м.р.</sub> 5 мг/м<sup>3</sup> можно считать обоснованной, обеспечивающей безопасность работающих, занятых на производстве 2-этилгексановой кислоты.

### Заключение

На основании вышеизложенного, в качестве гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны для 2-этилгексановой кислоты рекомендована ПДК максимально разовая на уровне 5 мг/м<sup>3</sup>, пары + аэрозоль, 3-й класс опасности.

Рекомендуемая величина ПДК обеспечена аналитическим методом контроля МИ-25-23 «Измерение массовой концентрации 2-этилгексановой кислоты в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе городских и сельских поселений методом капиллярной газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием», разработанным ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (нижний предел определения в воздухе рабочей зоны – 0,5 мг/м<sup>3</sup>; номер в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений – ФР.1.31.2023.47327).

### ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–3, 5 см. в References)

4. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное исследование репродуктивной токсичности 2-этилгексановой кислоты (тест ОЭСР 422)». ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 2023. 18 с.
6. Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ [Электронный ресурс]. URL: <https://rpo.hv.ru/online/> (дата обращения 08.12.2023).

## REFERENCES

1. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2023. (accessed 08.12.2023).
2. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH. [Electronic resource]. URL: <https://echa.europa.eu/home> (accessed 08.12.2023).
3. GESTIS Substance Database. Database on chemical compounds of the Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance Society (IFA). [Electronic resource]. URL: <https://gestis-database.dguv.de/> (accessed 08.12.2023).
4. Research report "Experimental study of the reproductive toxicity of 2-ethylhexanoic acid (OECD TG 422)". [Otchet o nauchno-issledovatel'skoj rabote «Eksperimental'noe issledovanie reproduktivnoj toksichnosti 2-e'tilgeksanovoj kisloty' (test OE'SR 422)"]. F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 2023. 18 p. (in Russian)
5. Agency technical report on the classification and labelling of 2-Ethylhexanoic acid and its salts, with the exception of those specified elsewhere in this list. – Health and Safety Executive Chemicals Regulation Division Redgrave Court Merton Road Bootle L20 7HS GBCLP.GBMCL@hse.gov.uk Date: January 2021.
6. Federal Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances [Electronic resource]. [Federal'ny'j registr potencial'no opasny'x himicheskix i biologicheskix veshhestv [E'lektronny'j resurs]. URL: <https://rphv.ru/online/> (accessed 08.12.2023). (in Russian)

## ОБ АВТОРАХ:

**Хамидулина Халидя Хизбулаевна** – доктор медицинских наук, директор филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; профессор, заведующая кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва. E-mail: [director@rosreg.info](mailto:director@rosreg.info)

**Тарасова Елена Владимировна** – кандидат химических наук, химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, г. Москва. E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

**Замкова Ирина Валентиновна** – врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, г. Москва. E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

**Назаренко Андрей Константинович** – химик-эксперт филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, г. Москва. E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Khalidiya Kh. Khamidulina** – MD; Director of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor; Professor, Head of the Department of Hygiene, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 1231087, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337> E-mail: [director@rosreg.info](mailto:director@rosreg.info)

**Elena V. Tarasova** – Candidate of Chemical Sciences, expert chemist of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121187, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123> E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

**Irina V. Zamkova** – doctor for sanitary and hygienic laboratory research at the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7959-7246> E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

**Andrey K. Nazarenko** – Nazarenko Andrey Konstantinovich, expert chemist of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0178-4540> E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

