
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

**Г. М. Бутов, П. М. Васильев, О. М. Иванкина,
Т. В. Рудакова, М. В. Крякунов, В. Н. Зиновьева**

Волгоградский государственный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт фармакологии,
Волжский политехнический институт, ОАО «Волжский оргсинтез»

ИССЛЕДОВАНИЕ САНИТАРНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУЛЬФЕНАМИДА ДЦ

УДК 547.915:621.892

Изложены данные экспериментального изучения токсикологических параметров и мутагенных свойств N,N-дициклогексил-2-бензтиазолилсульфенамида (сульфенамида ДЦ). Приведены результаты компьютерного прогноза с помощью ИТ «Микрокосм» канцерогенной опасности сульфенамида ДЦ. Показано, что сульфенамид ДЦ является малоопасным веществом.

Ключевые слова: сульфенамид ДЦ, токсикологические параметры, мутагенные свойства, канцерогенная опасность, компьютерный прогноз, ИТ «Микрокосм».

**G. M. Butov, P. M. Vassiliev, O. M. Ivankina,
T. V. Rudakova, M. V. Kriakunov, V. N. Zinovieva**

STUDY OF SULFENAMIDE DC SANITARY AND TOXICOLOGY PROPERTIES

The paper presents experimental findings of toxicology study and investigation of mutagenic properties of N,N-dicyclohexyl-2-benzthiazolylsulfenamide (sulfenamide DC). We discuss a computerized prediction of carcinogenic effects of sulfonamide DC made with Microcosm IT. It was shown that sulfonamide is an agent is a low risk substance.

Key words: sulfenamide DC, toxicology study, mutagenic properties, carcinogenic risk, computerized prediction, Microcosm IT.

Сульфенамиды на основе 2-меркаптобензтиазола и первичных или вторичных аминов широко используются в резинотехнической и шинной промышленности как ускорители вулканизации каучуков. В этом качестве они имеют ряд преимуществ по сравнению с ускорителями других классов. Из достаточно широкого ряда сульфенамидов на практике используются сульфенамид Ц (на основе циклогексиламина), сульфенамид Т (на основе третбутиламина) и в наибольшей степени сульфенамид М (на основе морфолина).

Многочисленные исследования показали, что в условиях производства продукции шинной промышленности и при эксплуатации шин и резинотехнических изделий из сульфенамида М в окружающую среду выде-

ляется канцерогенный N-нитрозоморфолин [4, 6]. Поэтому производителям рекомендуется использовать сульфенамиды, полученные на основе безопасных аминов, например, дициклогексиламина, нитрозоамины которых не обладают канцерогенной активностью [7].

В связи с этим весьма перспективным является сульфенамид ДЦ — N,N-дициклогексил-2-бензтиазолилсульфенамид (САДЦ). На ОАО «Волжский оргсинтез» совместно с ВПИ (филиал) ВолгГТУ была разработана эффективная технология получения данного сульфенамида и произведен выпуск опытной партии продукта [1, 5]. Однако полные данные о потенциальной опасности для работающих при получении и применении САДЦ отсутствовали.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Экспериментальные исследования санитарно-токсикологических свойств САДЦ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Токсикологические исследования проводились на базе токсикологической лаборатории центра Госсанэпиднадзора г. Волжского и лаборатории лекарственной безопасности НИИ фармакологии ВолгГМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что токсичность сульфенамидов определяется природой атома азота в замещающем аминe. Если он входит в состав цикла, токсичность соединений более выражена (сульфенамид М) [3]. Особенности химической структуры САДЦ (атом азота не входит в состав цикла) предполагают достаточно низкий уровень острой токсичности данного соединения, что было подтверждено результатами экспериментальных исследований.

Основные параметры токсикометрии представлены в табл. 1.

Полученные результаты позволяют дать оценку токсическому действию САДЦ и отнести его к малоопасным химическим веществам по ГОСТ 12.1.007-76.

Канцерогенная опасность САДЦ была оценена методом компьютерного прогнозирования с помощью программного комплекса ИТ «Микрокосм» [2]. Экспериментально были изучены мутагенные свойства сульфенамида.

Известно, что подавляющее большинство канцерогенов представляет собой генотоксические канцерогены прямого или непрямого действия.

Такие соединения обязательно проявляют мутагенный эффект. Поэтому положительные отклики в тестах на мутагенность *in vitro* рассматриваются обычно как значительные доказательства потенциальной канцерогенной опасности данного вещества. Тест Эймса позволяет оценить способность веществ к индукции генных мутаций в клетках бактерий *Salmonella typhimurium*, а его модификация *Salmonella/microsome* — выявить вещества-промотагены. Благодаря небольшим затратам времени он считается стандартным краткосрочным тестом на канцерогенность химических соединений. Штаммы *Salmonella typhimurium* TA 100, TA 98 и TA 97 для выполнения настоящего исследования были предоставлены кафедрой генетики и селекции биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова. Стандартный мутаген ДДТДП (2,7-диамино-4,9-диокси-5,10-диоксо-4,5,9,10-тетрагидро-4,9-дiazоизо-прен) предоставлен ГосНИИ генетики, Москва. Также были использованы высокочистые вещества с мутагенными свойствами: азид натрия, циклофосфан, кверцетин, 9-аминоакридин фирм Serva (Германия), Reanal (Венгрия), Sigma, Difco (США). Технические образцы САДЦ были перекристаллизованы из ДМСО.

Результаты исследования мутагенных свойств САДЦ в тесте Эймса без метаболической активации представлены в табл. 2, а с метаболической активацией — в табл. 3.

ТАБЛИЦА 1

Основные параметры токсикометрии САДЦ

Наименование	ЛД ₅₀ в/ж, мг/кг	Местное действие на кожу	Местное действие на слизистые оболочки	Специфические эффекты	ОБУВ _{РЗ}
N,N-дициклогексил-2-бензтиазилил сульфенамид	Крысы > 8500	Умеренное	Слабое	Аллергенное действие не выявлено. Мутагенное действие не выявлено	6 мг/м ³ аэрозоль, 3-й класс опасности

ТАБЛИЦА 2

Мутагенные свойства САДЦ в тесте Эймса без метаболической активации

Соединение	Доза, мкг на чашку	Среднее геометрическое число ревертантов и кратность превышения для штамма					
		ТА 100		ТА 98		ТА 97	
		среднее	кратн.	среднее	кратн.	среднее	кратн.
Контроль	0	140	—	22	—	127	—
Сульфенамид ДЦ	0,1	131	—	20	—	123	—
	1	134	—	19	—	128	1,01
	10	125	—	26	1,18	122	—
	100	134	—	24	1,09	124	—
	1000	50	—	0	—	54	—
Азид натрия	5	911	6,51	—	—	—	—
Циклофосфан	500	129	—	—	—	—	—
ДДТДП	100	—	—	917	41,68	—	—
Кверцетин	50	—	—	177	8,05	306	2,41
9-Аминоакридин	10	—	—	—	—	962	7,57

ТАБЛИЦА 3

Мутагенные свойства САДЦ в тесте Эймса с метаболической активацией

Соединения	Доза, мкг на чашку	Среднее геометрическое число ревертантов и кратность превышения для штамма		
		ТА100	ТА98	ТА97
Контроль	0	122	29	217
Сульфенамид ДЦ	0,1	115	29	217
	1	101	26	216
	10	119	27	218
	100	116	27	212
	1000	102	18	145
Циклофосфан	500	611	—	—
Кверцетин	50	—	548	672

Тест Эймса показал, что в сравнении с контролем образцы с САДЦ в широком диапазоне концентраций (от 1 до 1000 мкг на чашку) практически не вызывают роста числа ревертантов. Это свидетельствует об отсутствии мутагенного действия у испытуемого вещества.

Установлено полное совпадение оценок двух неэквивалентных типов вредностей, полученных независимо друг от друга принципиально разными методами: методом компьютерного прогнозирования и экспериментальным методом — тестом Эймса. Данный факт с высокой степенью достоверности позволяет сделать заключение о том, что САДЦ не является канцерогеном для человека (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Оценка канцерогенной опасности САДЦ для человека

Компьютерная оценка канцерогенной опасности*	Экспериментальная оценка мутагенных свойств**	Итоговая оценка канцерогенной опасности
Канцерогенная опасность отсутствует	0,773	Канцерогенная опасность отсутствует

* Приведена рассчитанная по консервативной стратегии вероятность отсутствия канцерогенной опасности для человека.

** Достоверность отсутствия мутагенных свойств по критерию Даннета $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные исследований позволяют характеризовать сульфенамид ДЦ — N,N-дициклогексил-2-бензтиазолилсульфенамид как малоопасное химическое вещество, не обладающее канцерогенной активностью, аллергенным и мутагенным действием. Данные экспериментов были использованы при создании токсиколого-гигиенического паспорта на сульфенамид ДЦ — N,N-дициклогексил-2-бензтиазолилсульфенамид, ТУ 2491-287-00204168 «Сульфенамид ДЦ» и для разработки гигиенических рекомендаций, направленных на создание безопасных условий труда при организации производства сульфенамида ДЦ — N,N-дициклогексил-2-бензтиазолилсульфенамида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Е. К., Бутков Г. М., Иванкина О. М. и др. // Нефтепереработка и нефтехимия. — 2005. — № 9. — С. 32—33.
2. Васильев П. М., Бутков Г. М., Белоусов Е. К. и др. Исследование канцерогенных свойств сульфенамидных ускорителей методом компьютерного прогнозирования // 9-я Рос. науч.-практ. конф. резинщиков «Сырье и материалы для резиновой промышленности»: тезисы докладов. — М., 2002. — С. 234.
3. Латышевская Н. И., Новикова О. Н., Скаковская М. А. Химическое строение, биологическое действие сульфенамидных ускорителей вулканизации // «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения»: сб. мат. 7-й респуб. науч.-практ. конф. — Рязань, 2003. — С. 208—210.
4. Международный регистр потенциально токсичных химических веществ. Программа ООН по окружающей среде. — М., 1999. — 32 с.
5. Патент № 2203276 Российская федерация, МПК⁷ С 07 D 277/80. Способ получения N,N-дициклогексил-2-бензтиазолсульфенамида / Старовойтов М. К., Качегин А. Ф., Рудакова Т. В., Белоусов Е. К., Иванкина О. М., Фроликова В. Г., Болонкин Г. С., Гришин Г. С.; заявитель и патентообладатель ОАО «Волжский оргсинтез». — № 2000130441/04; заявл. 04.12.2000; опубл. 27.04.2003, Бюл. № 12 (I ч.). — 2 с.
6. Перечень веществ, производственных процессов и бытовых факторов, канцерогенных для человека. Утв. МЗ СССР № 6054-91 от 19.11.91.
7. New focus on nitrosamines. Rapra Technology reports // European Rubber Journal. — 1997. — April.