

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-28-6>

УДК 614.71:547.621:001.891

ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНОГО НОРМАТИВУ ДОПУСТИМОГО ВМІСТУ 1,1'-БІФЕНІЛУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Кузьмінов Б. П., Зазуляк Т. С., Кузьмінов О. Б., Лукасевич Н. Ф., Чемодурова Н. Є.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,**Львів, Україна*

Анотація. 1,1'-біфеніл зустрічається в природі в кам'яновугільній смолі, сирій нафті та природному газі й застосовується як проміжний продукт хімічного синтезу, компонент рідин для теплопередачі, охолоджувальна рідина у ядерних реакторах, антисептик для вироблення шкіри. В умовах використання в різноманітних технологічних процесах 1,1'-біфеніл у вигляді парів та аерозолу поступає в повітря виробничих приміщень і може негативно впливати на працюючих, що обумовлює необхідність розробки медико-санітарного нормативу допустимого вмісту в повітрі робочої зони.

Метою роботи було експериментальне встановлення параметрів токсичності 1,1'-біфенілу з визначення характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин та обґрунтування гранично допустимої концентрації в повітрі робочої зони.

1,1'-біфеніл досліджували в гострих, підгострих і хронічних експериментах. Робота була проведена на лабораторних тваринах (білих щурах-самцях, білих мишах-самцях, мурчаках і кролях). Проведеними експериментальними дослідженнями та аналізом літературних даних встановлено, що 1,1'-біфеніл за параметрами гострої токсичності за одноразового внутрішньошлункового введення й однократного інгаляційного впливу належить до помірно небезпечних речовин (3-й клас небезпечності), за однократного нанесення на шкіру – до малонебезпечних речовин (4-й клас небезпечності), чинить резорбтивно-токсичну дію в разі нанесення на шкіру та має середньо виражені кумулятивні властивості, проявляє середньо виражену подразнювальну дію в разі попадання на слизові оболонки, може викликати сенсibilізацію організму. Специфічної дії на процеси репродукції і розвитку 1,1'-біфеніл не чинить, мутагенної дії не проявляє, існують імовірні докази його канцерогенного потенціалу. Гранично допустима концентрація в повітрі робочої зони обґрунтовано на рівні 1,0 мг/м³ пари + аерозоль, 2-й клас небезпечності, позначка + – потребує спеціального захисту шкіри.

Висновки. Встановлено параметри токсичності, характер біологічної дії на організм лабораторних тварин та обґрунтовано гранично допустиму концентрацію 1,1'-біфенілу в повітрі робочої зони.

Ключові слова: 1,1'-біфеніл, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря робочої зони.

Вступ. 1,1'-біфеніл – це бензоїдна ароматична сполука, яка складається з двох бензольних кілець, з'єднаних одинарним ковалентним зв'язком, і зустрічається в природі в кам'яновугільній смолі, сирій нафті та природному газі [11]. Основне використання 1,1'-біфенілу на цей час – як проміжний продукт хімічного синтезу (натрієвої солі 2-гідроксибіфенілу, пестициду, відомому як Dowicide 1), як носій барвника для фарбування полієфіру, компонент рідин для теплопередачі (зокрема, Diphyl, Dowtherm, Gilotherm), охолоджувальна рідина у ядерних реакторах, антисептик для вироблення шкіри. Також сполука використовується як прекурсор для синтезу галогенопохідних дифенілу (поліхлоробіфенілів та полібромобіфенілів), які є барвниками [3].

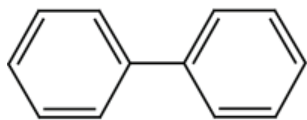
В умовах застосування в різноманітних технологічних процесах 1,1'-біфеніл у вигляді парів та аерозолу поступає в повітря виробничих приміщень і може негативно впливати на працюючих, що обумовлює потребу в розробці медико-санітарного нормативу допустимого вмісту в повітрі робочої зони.

Мета дослідження – експериментальне встановлення параметрів токсичності 1,1'-біфенілу з визначення характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин та обґрунтування гранично допустимої концентрації (ГДК) в повітрі робочої зони.

Матеріали та методи досліджень. Хімічна назва за IUPAC: 1,1'-біфеніл. Хімічний клас – багатоядерні ароматичні вуглеводні. Реєстраційний номер за CAS: 92-52-4. Синоніми: дифеніл, фенілбензол.

За агрегатним станом 1,1'-біфеніл – білі кристали зі специфічним запахом. Молекулярна формула: $C_{12}H_{10}$

Структурна формула



Молекулярна маса: 154,21 г/моль. Температура плавлення: 68,9 °С. Питома вага: 1,04. Щільність пари: 5,8. Не розчинний у воді, розчинний у більшості органічних розчинників (в етанолі, діетиловому етері тощо).

Робота була проведена на лабораторних тваринах (білих щурах-самцях, білих мишах-самцях, мурчаках і кролях), які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварини в експериментальних групах отримували стандартний гранульований корм із необмеженим доступом до питної води. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувалися принципів біоетики, законодавчих норм і вимог згідно з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей [6] та Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [5].

Результати та їх обговорення. Встановлення параметрів токсичності за перорального надходження 1,1'-біфенілу в організм лабораторних тварин здійснювалося в гострому досліді на білих щурах і білих мишах, яким у шлунок за допомогою зонда вводили препарат в дозах 1000–5000 мг/кг у вигляді суспензії в кукурудзяній олії в об'ємі до 3 мл. Характер токсичної дії визначали за показником виживання, поведінкою тварин, споживанням їжі та води. Спостереження за тваринами здійснювали впродовж 14 діб. Середню смертельну дозу (DL_{50}) розраховували за методом Litchfielda & Wilcoxon з подальшим визначенням класу небезпечності.

У клінічній картині гострого отруєння тварин 1,1'- біфенілом відзначалися прискорене дихання, сльозотечія, гіподинамія, зниження реакції на зовнішні подразники. Доза 1,1'-біфенілу 1000 мг/кг не викликала загибелі тварин, а доза 1,1'-біфенілу 5000 мг/кг була абсолютно смертельною.

Загибель щурів фіксувалася впродовж 1–2 доби. Нормалізація стану тварин, які вижили, відбувалася на 2–3 добу. DL_{50} 1,1'- біфенілу для щурів становить 2870 мг/кг, що відповідає 3-му класу небезпечності (речовини помірно небезпечні, згідно з наказом МОЗ України № 1192 [2]). Загибель мишей відбувалася впродовж 1 доби. DL_{50} 1,1'- біфенілу для мишей становить 2100 мг/кг (3-й клас небезпечності [2]). Коефіцієнт видової чутливості дорівнює 1,36 і свідчить про відсутність видової чутливості тварин до дії 1,1'-біфенілу за перорального надходження.

Однократну інгаляційну дію 1,1'-біфенілу вивчали шляхом інтратрахеального введення препарату білим щурам-самцям у вигляді суспензії в кукурудзяній олії в дозі 50 мг, що в перерахунку на концентрацію, яка вдихається в повітрі, становить 1602 мг/м³. Загибелі тварин не відмічено впродовж всього періоду спостереження (14 діб). Після введення речовини у тварин спостерігали зміну частоти дихання та гіперактивність, яка змінювалася гіподинамією. Через 24 години стан тварин був задовільний, шерстний покрив гладкий, блискучий, видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, щурі рухливі, охайні.

Розрахункова середня смертельна концентрація (CL_{50}) 1,1'-біфенілу для білих щурів-самців становить $17\,700\text{ мг/м}^3$ (3-й клас небезпечності [2]).

З метою визначення порогової концентрації за однократного інгаляційного впливу (Lim_{ac}) 1,1'-біфеніл вводили інтратрахеально білим щурам-самцям у дозах, що відповідали концентраціям 300 мг/м^3 , 100 мг/м^3 та 30 мг/м^3 .

Як критерії токсичного впливу визначали біохімічні та гематологічні показники.

За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив 1,1'-біфенілу в усіх досліджених концентраціях не викликав загибелі піддослідних тварин. Клінічні симптоми інтоксикації характеризувалися зниженням рухової активності впродовж 2–3 годин від початку експерименту.

Як Lim_{ac} 1,1'-біфенілу вважали концентрацію 300 мг/м^3 , за дії якої у піддослідних тварин на другу добу експерименту спостерігалось статистично достовірне збільшення активності аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ). Решта досліджуваних показників суттєво не відрізнялися порівняно з контролем. Зона гострої дії (Z_{ac}) 1,1'-біфенілу становить 59 (4-й клас небезпечності [2]).

Резорбтивно-токсичну та місцево-подразнювальну дію 1,1'-біфенілу за умови нанесення на шкіру досліджували на мурчаках. В експериментальну групу було відібрано 8 особин, масою 350–400 г. Препарат у вигляді мазі на основі ланоліну наносили однократно та багаторазово (10 аплікацій) на попередньо депільовану ділянку шкіри бокової поверхні тулуба мурчаків (площа $5 \times 5\text{ см}$, експозиція 4 години) в дозі 2500 мг/кг . Депільована ділянка шкіри на протилежному боці слугувала контролем. Функціональний стан шкіри в ділянці аплікації препарату оцінювали за наявністю та інтенсивністю гіперемії, набряку, виразок, тріщин, потовщення шкіри, ороговіння епітелію та ступеню прояву ознак подразнення. Спостереження проводились протягом 14 днів. Встановлено, що нанесення 1,1'-біфенілу на непошкоджену шкіру мурчаків не викликало клінічної картини отруєння та загибелі піддослідних тварин. Функціональних змін, як-от поява еритеми, набряку, тріщин на шкірі не спостерігалось. Середня смертельна доза за нанесення на шкіру ($DL_{50(cut)}$) 1,1'-біфенілу перевищує 2500 мг/кг (4-й клас небезпечності – речовини малонебезпечні).

Внесення 50 мг 1,1'-біфенілу у кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало середньо виражену подразнювальну дію: 4 бали за класифікацією А. Мауда і К. Чрусайєльска (виділення – 1 бал, набряк – 1 бал, гіперемія – 2 бали). Відновлення офтальмостатусу спостерігалось на 3-тю добу без проведення медикаментозного лікування.

Подразнювальну дію 1,1'-біфенілу досліджували на хоріоналантаїсній мембрані 9–10-денних запліднених курячих яєць згідно з методичними вказівками [4]. Використовували свіжі курячі яйця вагою $50\text{--}60\text{ г}$, отримані з птахофабрики (до семи днів після відкладання). Інкубацію проводили 9 днів, витримували яйця тупим кінцем догори в інкубаторі з автоматичним обертовим лотком за температури $37,8 \pm 0,2\text{ }^\circ\text{C}$ і відносної вологості $60 \pm 2\%$.

Для забезпечення достовірності результатів дослідження проводили тестування стерильного $0,9\%$ -го розчину хлориду натрію як негативного контролю (табл. 1).

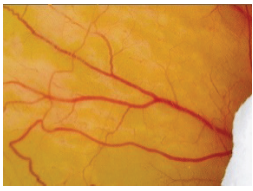
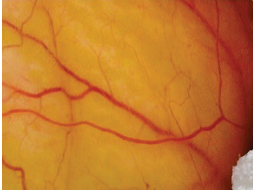
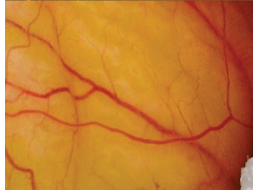
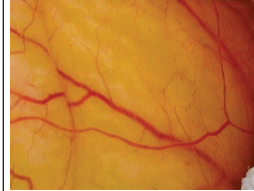
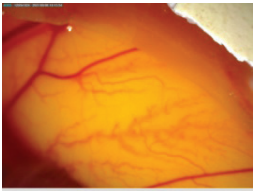


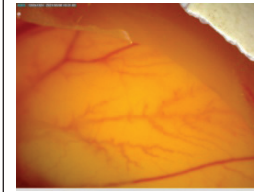
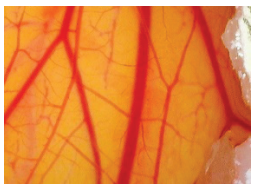
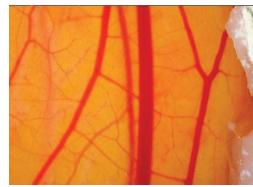
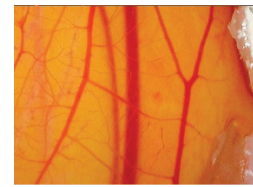
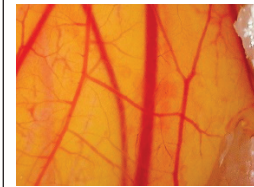
Нанесення $0,9\%$ -го розчину хлориду натрію (негативний контроль) не викликало змін на хоріоналантаїсній мембрані курячого яйця.

Як позитивний контроль використовували 1% -й розчин додецилсульфату натрію, який є загально визнаним подразником за результатами експериментів *in vivo*.

Нанесення 1% -го розчину додецилсульфату натрію (позитивний контроль) на поверхню хоріоналантаїсної мембрани викликало геморагії, які зафіксовано на 30-й секунді та 120-й секунді, лізис судин на 30-й секунді в усіх спостереженнях експерименту (табл. 2).

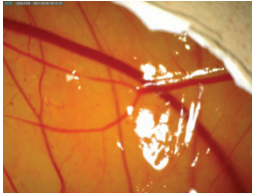
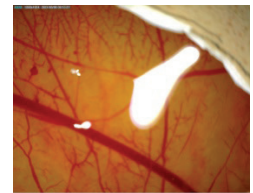
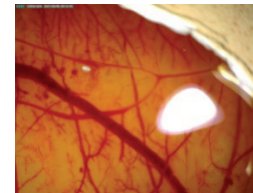
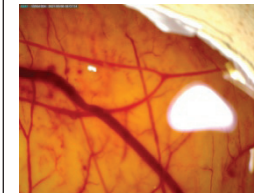
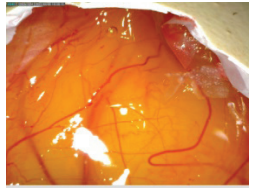
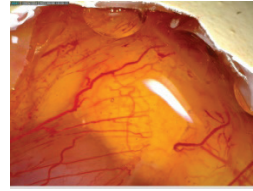
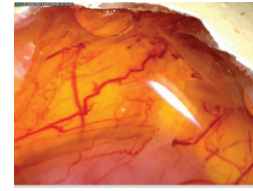
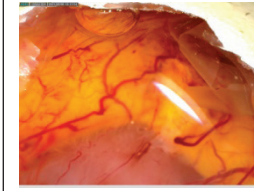
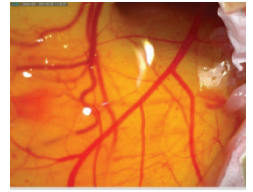
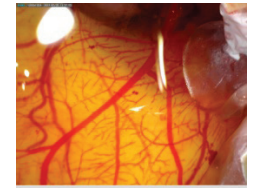


Таблиця 1

Фотофіксація змін на хоріонлантоїсній мембрані курячого яйця під впливом 0,9%-го розчину хлориду натрію (негативний контроль)

Тестування	До впливу	Час спостереження		
		30 секунд	120 секунд	300 секунд
№ 1				
№ 2				
№ 3				

Таблиця 2

Фотофіксація змін на хоріонлантоїсній мембрані курячого яйця під впливом 1%-го розчину додецилсульфату натрію (позитивний контроль)

Тестування	До впливу	Час спостереження		
		30 секунд	120 секунд	300 секунд
№ 1				
№ 2				
№ 3				

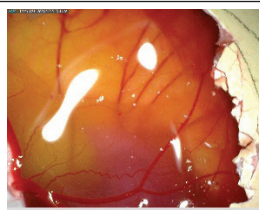
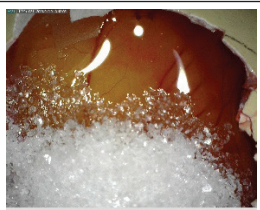




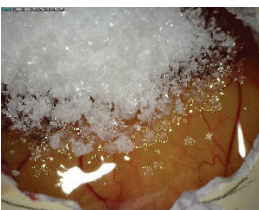
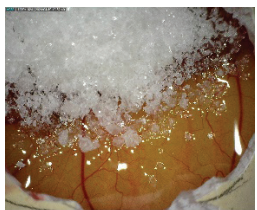
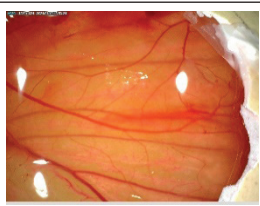

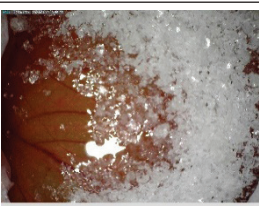
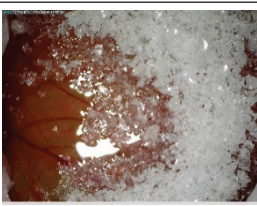
1,1'-біфеніл наносили в кількості 50 мг скляною лопаточкою безпосередньо на поверхню хоріонлантоїсної мембрани та спостерігали протягом 300 секунд за допомогою цифрової

мікрокамери зміни на судинах хоріонантоїсної мембрани: геморагії (крововилив із судин), лізис судин (розпад кровоносних судин), коагуляцію (внутрішньо- і позасудинну денатурація білків), робили фотофіксацію, протоколювали й оцінювали в балах. Індекс подразнення розраховували як медіанне значення сумарних балів усіх спостережень тестування та визначали потенціал подразнювальної дії згідно з класифікацією [4].

Нанесення 1,1'-біфенілу на поверхню хоріонантоїсної мембрани викликало утворення геморагій у двох спостереженнях на 30-й секунді та в одному спостереженні на 120-й секунді експерименту (табл. 3), при цьому індекс подразнення становив 5 балів, що відповідає за класифікацією помірній подразнювальній дії.

Таблиця 3

Фотофіксація змін під впливом 1,1'-біфенілу на хоріонантоїсній мембрані курячого яйця

Тестування	До впливу	Час спостереження		
		30 секунд	120 секунд	300 секунд
№ 1				
№ 2				
№ 3				

Кумулятивну активність 1,1'-біфенілу визначали в субхронічному експерименті за методикою Ліма і співавторів [10]. Препарат вводили щоденно білим щурам у поступово (через кожні 4 дні) наростаючих дозах. Початковий рівень впливу становив 287 мг/кг (1/10 DL₅₀).

За результатами досліджень встановлено, що 1,1'-біфеніл викликав розвиток клінічної картини отруєння, у якій переважали симптоми ураження центральної нервової системи. Загибель тварин реєструвалася починаючи з 18-ї доби експерименту. Коефіцієнт кумуляції становить 5,4, і свідчить про середньо виражені кумулятивні властивості.

Для встановлення порогової концентрації за хронічного інгаляційного впливу (Lim_{ch}) проведено експериментальні дослідження за умов хронічного надходження 1,1'-біфенілу. Критеріями для визначення токсичної дії на організм тварин у хронічному експерименті були: загальний стан і вага тварин, морфологічні показники внутрішніх органів, особливості впливу препарату на гематологічні та біохімічні показники. Затруєння білих щурів-самців проводилось інтратрахеально впродовж 4 місяців у дозах, що відповідали концентраціям 288 мг/м³, 96 мг/м³, 32 мг/м³.

За впливу препарату впродовж експерименту патології респіраторних шляхів і паренхіматозних органів не виявлено.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 288 мг/м³ статистично достовірно зменшувалася маса тіла, знижувався рівень гемоглобіну, збільшувалися активність у сироватці крові лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, лактатдегідрогенази (ЛДГ), зростали рівні креатініну й сечовини у крові.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 96 мг/м³, статистично достовірно зменшувалася маса тіла, збільшувалися активність у сироватці крові лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, ЛДГ а зміни гематологічних не мали статистичної достовірності.

Рівень 1,1'-біфенілу 32 мг/м³ не викликав змін досліджуваних показників. Концентрація 1,1'-біфенілу 96 мг/м³ може розглядатися як близька до Lim_{ch} .

Аналіз даних наукової літератури свідчить, що 1,1'-біфеніл в експериментах на щурах не проявляв токсичності для репродукції і розвитку тварин [8], а за внутрішньошкірної сенсibilізації мурчаків спостерігали ознаки алергічної реакції [7].

За результатами оцінювання на тестових штамах *Salmonella* TA1535, TA100, TA1538, TA98, TA1537 і TA1978 (тест Еймса) як за наявності, так і за відсутності доданої метаболічної активності S9 печінки щурів мутагенних властивостей 1,1'-біфенілу не виявлено [11].

У цитогенетичному дослідженні кісткового мозку щурів, яких піддавали інгаляційному впливу 1,1'-біфенілу, хромосомних аберацій не зафіксовано [7].

Згідно з Керівництвом Агентства з охорони навколишнього середовища США (EPA) щодо оцінки ризику канцерогенезу, база даних для 1,1'-біфенілу надає «імовірні докази канцерогенного потенціалу» на основі підвищеної частоти пухлин сечового міхура (перехідноклітинних папілом або карцином) у самців щурів і пухлин печінки (гепатоцелюлярні аденоми або карциноми) у самок мишей, які піддавалися впливу 1,1'-біфенілу в раціоні протягом 2 років. Вибір цього дескриптора раку враховує той факт, що пухлини сечового міхура, мабуть, тісно пов'язані з утворенням конкрементів у сечовому міхурі, які виникають у самців щурів лише за відносно високих рівнів впливу 1,1'-біфенілу [7].

Токсикокінетичні дослідження на тваринах показали, що перорально введений 1,1'-біфеніл швидко та легко всмоктується, широко розподіляється по тканинах після всмоктування та швидко виводиться з організму, переважно у вигляді кон'югованих гідроксильованих метаболітів із сечею. Обмежені дані показують, що 1,1'-біфеніл може поглинатися шкірою людини. Метаболізм біфенілу в людини якісно подібний до метаболізму в щурів, хоча є деякі повідомлення про кількісні відмінності [9].

Органами-мішенями для 1,1'-біфенілу є нирки та печінка. Також існують обмежені докази того, що токсичність 1,1'-біфенілу може бути пов'язана з впливом на сечовий міхур [7].

В обґрунтуванні ГДК 1,1'-біфенілу в повітрі робочої зони були враховані параметри токсичності, характер його біологічної дії на організм, резорбтивно-токсична дія в разі попадання на шкіру, середньо виражені кумулятивні властивості, можливість викликати сенсibilізацію організму, а також докази канцерогенного потенціалу. Також прийнято до уваги, що 1,1'-біфеніл міститься у кам'яновугільній смолі, яка внесена до Переліку речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів з доведеною канцерогенністю для людини (група 1) [1].

Виходячи з токсикологічної характеристики 1,1'-біфенілу до величини близької до порогу хронічної інгаляційної дії (96 мг/м³) було застосовано коефіцієнт запасу 100 і як медико-санітарний норматив допустимого вмісту в повітрі робочої зони запропоновано рівень 1,0 мг/м³ пари + аерозоль, 2-й клас небезпечності, позначка + – потребує спеціального захисту шкіри.

Висновки

1. 1,1'-біфеніл за параметрами гострої токсичності за одноразового внутрішньошлункового введення й однократного інгаляційного впливу належить до помірно небезпечних речовин (3-й

клас небезпечності), за однократного нанесення на шкіру – до малонебезпечних речовин (4-й клас небезпечності).

2. 1,1'-біфеніл чинить резорбтивно-токсичну дію в разі нанесення на шкіру і має середньо виражені кумулятивні властивостями, проявляє середньо виражену подразнювальну дію в разі попадання на слизові оболонки, може викликати сенсibiлізацію організму, впливати на розвиток плоду.

3. За хронічного впливу 1,1'-біфеніл обумовлює у самців щурів розвиток перехідноклітинних папілом або карцином сечового міхура, а у самок мишей – гепатоцелюлярних аденом або карцином печінки.

4. ГДК 1,1'-біфенілу в повітрі робочої зони рекомендується на рівні 1,0 мг/м³, пари + аерозоль, 2-й клас небезпечності, позначка + – потребує спеціального захисту шкіри.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини : гігієнічний норматив, затверджено наказом МОЗ від 20.06.2022 №1054, зареєстрованим у Мін'юсті 11.08.2022 за № 910/32246. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0910-22#Text>.

2. Державні медико-санітарні нормативи допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони : затверджені наказом МОЗ від 09.07.2024 №1192, зареєстрованим у Мін'юсті 24.08.2024 за № 1107/42452). URL <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1107-24#Text>.

3. Дифеніл. <https://uk.wikipedia.org/wiki/>.

4. Кузьмінов Б. П., Туркіна В. А., Чемодурова Н. Є. Оцінка подразнювальної дії хімічних речовин на хоріоалантоїсній оболонці курячого ембріону (test HET-CAM) : методичні вказівки. Львів, 2023. 20 с. DOI: 10.13140/RG.2.2.32544.56322.

5. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах : наказ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 № 249. *Офіційний вісник України*. 2012. № 24. С. 82.

6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series*. No. 123. <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>.

7. Evaluation of health hazards by exposure to Biphenyl and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Environmental Project No. 1490, 2013. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2013/08/978-87-93026-27-8.pdf>.

8. Khera K.S., Whalen C., Angers G., Trivett G. Assessment of the teratogenic potential of piperonyl butoxide, biphenyl, and phosalone in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979. Vol. 47. P. 353–358.

9. Li Z., Hogan K.A., Cai C., Rieth S. Human health effects of biphenyl: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*. 2016. Vol. 124. P. 703–712. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1509730>.

10. Lim R., Rink K., Glass H. et al. A method for the evaluation of cumulating and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Int. Pharmacodyn*. 1961. Vol. 130. P. 335–336.

11. PubChem. Biphenyl. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Biphenyl>.

REFERENCES

1. Perelik rehovyn, produktiv, vyrobnychkh protsesiv, pobutovykh ta pryrodnykh faktoriv, kantserohennykh dlia liudyny: hihienichniy normatyv, zatverdzheno nakazom MOZ vid 20.06.2022 № 1054, zareiestrovanyu u Miniusti 11.08.2022 za № 910/32246). [List of substances, products, production processes, household and natural factors carcinogenic to humans: hygienic standard, approved by order of the Ministry of Health dated 06/20/2022 No. 1054, registered with the Ministry of Justice on 08/11/2022 under No. 910/32246]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0910-22#Text>.

2. Derzhavni medyko-sanitarni normatyvy dopustymoho vmistu khimichnykh rehovyn u povitri robochoi zony: zatverdzheni nakazom MOZ vid 09.07.2024 № 1192, zareiestrovanyu u Miniusti

24.08.2024 за № 1107/42452). [State medical and sanitary standards for the permissible content of chemical substances in the air of the working area, approved by the order of the Ministry of Health dated 07/09/2024 No. 1192, registered in the Ministry of Justice on 08/24/2024 under No. 1107/42452]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1107-24#Text>.

3. Diphenyl. <https://uk.wikipedia.org/wiki/>.

4. Kuzminov, B.P., Turkina, V.A., & Chemodurova, N.Ye. (2023). Otsinka podraznyuval'noyi diyi khimichnykh rehovyn na khorioalantoyisniy obolontsi kuryachoho embrionu (test HET-CAM): metodychni vkazivky [Methodological guidelines. Evaluation of irritation action of substances on the chorioallantoic membrane of the chick embryo (HET-CAM test)], Lviv [in Ukrainian].

5. Poriadok provedennia naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh: Nakaz Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrainy vid 01.03.2012 № 249. [The procedure for research and experiments on animals by scientific institutions: Order of the Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine dated March 1, 2012 No. 249.] *Oftsiiyni visnyk Ukrainy*. 2012. 24: 82.

6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series No. 123*. <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>.

7. Evaluation of health hazards by exposure to Biphenyl and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Environmental Project No. 1490, 2013. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2013/08/978-87-93026-27-8.pdf>.

8. Khera, K.S., Whalen, C., Angers, G., Trivett, G. (1979). Assessment of the teratogenic potential of piperonyl butoxide, biphenyl, and phosalone in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 47: 353–358.

9. Li Z., Hogan K.A., Cai C., Rieth S. (2016). Human health effects of biphenyl: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*. 124: 703–712; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1509730>.

10. Lim, R., Rink, K., Glass, H. et al. (1961). A method for the evaluation of cumulating and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Int. Pharmacodyn*. 130: 335–336.

11. PubChem. Biphenyl. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Biphenyl>.

TOXICOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE MEDICAL AND SANITARY STANDARDS ON THE ALLOWABLE CONTENT OF 1,1'-BIPHENYL IN THE AIR OF THE WORKING AREA

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Kuzminov O.B., Lukasevych N.F., Chemodurova N.Ye.

Abstract. 1,1'-Biphenyl occurs naturally in coal tar, crude oil and natural gas and is used as an intermediate product of chemical synthesis, a component of heat transfer fluids, coolant in nuclear reactors, and an antiseptic in leather production. Under conditions of use in various technological processes, 1,1'-biphenyl in the form of vapors and aerosols enters the air of industrial premises and can negatively affect workers, which necessitates the development of a health standard in the air of the working area

The aim of the study was to experimentally determine the toxicity parameters of 1,1'-biphenyl to define the nature of its biological effect on the body of warm-blooded animals and to substantiate the maximum permissible concentration in the air of the work area.

1,1'-biphenyl was studied in acute, subacute and chronic experiments. The work was carried out on laboratory animals (male white rats, male white mice, ants and rabbits). The conducted experimental studies and the analysis of literature data established that 1,1'-biphenyl according to the parameters of acute toxicity with a single intragastric injection and a single inhalation exposure belongs to moderately dangerous substances (hazard class 3), with a single application to the skin – to low-hazardous substances (4 hazard class),

has resorptive toxic effect in case of skin application and moderately expressed cumulative properties, has moderately expressed irritating effect in case of contact with mucous membranes, may cause sensitization of the body. 1,1'-biphenyl does not have any specific effect on reproduction and growth processes, does not have mutagenic effect, and there is probable evidence of carcinogenic potential. The maximum

permissible concentration in the air of the working area is justified at the level of 1,0 mg/m³, vapor + aerosol, hazard class 2, mark “+” – requires special skin protection.

Conclusions. The parameters of toxicity, the nature of biological action on the organism of laboratory animals have been determined and the maximum permissible concentration of 1,1'-biphenyl in the air of the working area has been substantiated.

Key words: *1,1'-biphenyl, toxicity parameters, maximum permissible concentration, air of the working area.*

Кузьмінов Борис Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Зазуляк Тетяна Степанівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Кузьмінов Олександр Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-8676>

Лукасевич Надія Федорівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-125>

Чемодурова Наталія Євгенівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3501-9567>

Надійшла до редакції 6.10.2024