

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АВАРИЙНЫХ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЗОМАНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Кузнецова Е.А.*, Жуков В.Е., Колодий Т.И.

ФГУП “Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии”

ФМБА России 400048 г. Волгоград, ул. Землячки, 12

Телефон/факс: (8442) 78-62-57, e-mail: niigtp@rihtop.ru

Резюме. Для обоснования аварийных пределов воздействия (АПВ) зомана экспериментально определены параметры токсичности вещества: средне смертельная концентрация (CL_{50}), порог специфического действия ($Lim_{ac}^{sp.}$) и порог общетоксического действия ($Lim_{ac}^{integr.}$) при экспозициях продолжительностью 30 минут, 1, 2 и 4 часа. Анализ полученных результатов выявил зависимость «концентрация – время – эффект» при ингаляции зомана для всех уровней воздействия. Данные использовались при разработке аварийных пределов воздействия зомана в воздухе рабочей зоны (ГН 2.2.5.2388-08) и математического прогнозирования АПВ_{р.з} при продолжительности экспозиции зомана во временных диапазонах от 18 минут до 5 часов.

Ключевые слова: зоман, аварийные пределы воздействия, рабочая зона, ингаляция.

THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE EMERGENCY EXPOSURE LIMITS OF SOMAN FOR THE AIR OF THE WORKING PLACE

Kuznetsova E.A.*, Zhukov V.E., Kolodii T.I.

*Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of Federal Medical and
Biological Agency of Russia*

Summary. To substantiate emergency exposure limits of soman the toxicological parameters of substance: median lethal concentration (CL_{50}), threshold of specific toxic effect ($Lim_{ac}^{sp.}$), threshold of general toxic effect ($Lim_{ac}^{integr.}$) were defined in the experiment with the exposures that lasted for 30 min., 1, 2, 4 hours. The dependence “concentration- time- effect” was revealed as the result of the inhalation of soman. The data were used for the development of the emergency exposure limits of soman in the air of the working place and the mathematical forecasting of the mentioned limits in the interval from 18 minutes to 5 hours.

Key words: Soman, emergency exposure limits, working place, inhalation.

Введение. Реализация международных обязательств Российской Федерации по ликвидации химического оружия потребовала разработки новых видов гигиенических нормативов, в том числе и аварийных пределов воздействия (АПВ). Согласно официальной формулировке АПВ предназначены для сохранения здоровья работников химических производств, объектов (баз) по уничтожению отравляющих веществ (ОВ), а также населения, проживающего в районах их размещения путем регламентирования времени пребывания человека в зоне химического заражения (защита временем). При превышении АПВ использование средств индивидуальной защиты обязательно [1].

АПВ применяются для обоснования прогностических медико-санитарных оценок и разработки мероприятий по ликвидации последствий химических аварий в случае возникновения внештатных ситуаций на объектах уничтожения химического оружия [2].

Цель исследований заключалась в экспериментальном обосновании АПВ зомана в воздухе рабочей зоны, а также в разработке математических моделей для определения прогностических параметров токсичности вещества.

Материалы и методы исследования. Объектом исследований являлся зоман (О – 1,2,2 – триметилпропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты) с массовой долей вещества 92%.

Планирование экспериментов осуществлялось в соответствии с действующими нормативными документами [1, 3].

Ингаляционные затравки проводились в 200 литровых камерах системы Курляндского. Концентрации зомана в камере создавались динамическим способом. Для химико-аналитического контроля содержания соединения в воздушной среде применялась холинэстеразная визуально-колориметрическая методика [4]. В опыты брались белые беспородные крысы - самцы, массой 200-230 грамм.

Эффективность поступления вещества изучалась при экспозициях продолжительностью 30 минут, 1, 2 и 4 часа.

При оценке состояния подопытных животных определяли активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов по методу Хестрина в модификации А.Н. Панюкова [5]. Кроме того, исследовались масса тела, поведенческие реакции (горизонтальный, вертикальный, норковый, эмоциональный тесты), суммационно-пороговый показатель, частота сердечных сокращений, содержание гемоглобина, эритроцитов, белых кровяных

клеток, а также общего белка, пировиноградной кислоты, мочевины, глюкозы в сыворотке крови и относительная масса внутренних органов [6-12]. Микроскопию тканей внутренних органов проводили по общепринятым методикам [13].

Параметры токсичности зомана (CL_{50} и $Lim_{ac}^{sp.}$) рассчитывались по Миллеру и Тейнтеру, результаты других исследований обрабатывались с использованием критерия Стьюдента [14, 15]. Обращение с подопытными животными соответствовало принципам надлежащей лабораторной практики (ГОСТ Р 53434-2009). Всего в опытах было использовано 500 животных.

Результаты и обсуждения. Экспериментальные данные представлены в таблице 1.

Сопоставление средне смертельных концентраций, приведенных в таблице 1, свидетельствует о том, что по величине CL_{50} , установленной при 4 часовой экспозиции, зоман относится к чрезвычайно опасным соединениям [16].

Таблица 1 – Токсикометрические характеристики зомана, определенные в опытах на белых крысах-самцах при ингаляционном воздействии различной продолжительности

Показатели токсичности	Продолжительность ингаляции (t) и значения показателей (мг/м ³)			
	30 минут	1 час	2 часа	4 часа
CL_{50}	8,3±0,74	4,3±0,44	2,75±0,30	1,38±0,15
$Lim_{ac}^{integr.}$	1,2	0,95	0,38	0,24
$Lim_{ac}^{sp.} (CE_{50})$	0,096±0,011	0,047±0,008	0,033±0,004	0,015±0,004

Сравнительный анализ токсикометрических показателей и продолжительности ингаляции зомана, позволил констатировать наличие зависимости ”концентрация – время – эффект” или хроноконцентрационного типа действия.

Клиническая картина на уровне средне летальных концентраций характеризовалась повышением двигательной активности, развитием судорожного синдрома (фибрилляция отдельных групп мышц, приступы тонических и клонических судорог), затрудненностью дыхания, обильным выделением мокроты, цианозом видимых слизистых мордочки.

Необходимо подчеркнуть, что гибель, примерно, половины подопытных животных происходила за 5-15 минут до окончания экспозиции.

При установлении $Lim_{ac}^{sp.}$ в качестве критерия использовалась величина ингибирования АХЭ эритроцитов на 25% у 50% подопытных животных, взятых в опыт [17, 18].

При статистической обработке результатов эксперимента была определена пороговая величина в вероятностной форме (средне эффективная концентрация CE_{50}), т.е. $Lim_{ac}^{sp.}$ соответствовал CE_{50} (таблица 1).

При определении $Lim_{ac}^{integr.}$ - порога однократного действия вещества по интегральным показателям было использовано 26 тестов, отражающих состояние отдельных органов и систем. Для каждой экспозиции величина $Lim_{ac}^{integr.}$ устанавливалась на основе зависимости «концентрация – эффект», при этом использовались как статистические критерии вредности, так и результаты морфологических исследований [15].

Сопоставление значений $Lim_{ac}^{sp.}$ и $Lim_{ac}^{integr.}$ для каждой экспозиции показало, что абсолютные значения первого параметра меньше пороговых величин, отражающих общетоксическое действие вещества. В связи с этим при обосновании АПВ использовался уровень $Lim_{ac}^{sp.}$ (таблица 1).

С учетом коэффициента запаса 10 были рассчитаны следующие величины АПВ: 30 мин. – 0,0096 мг/м³; 1 час – 0,0047 мг/м³; 2 часа – 0,0033 мг/м³; 4 часа – 0,0015 мг/м³.

Токсикометрические характеристики и величины АПВ зомана были положены в основу выявления функциональных зависимостей показателей токсичности от продолжительности ингаляции t (час). Для этих целей использовались методы линейной и нелинейной регрессии [19]. Полученные оптимальные математические зависимости выглядят следующим образом:

$$CL_{50}(t) = \begin{cases} 4,3 t^{-1,1298607}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 8,3 - 4(2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 4,3 - 1,55(t-1), & 1 \leq t < 2; \\ 2,75 - 1,37(0,5t-1), & 2 \leq t < 5. \end{cases}$$

$$Lim_{ac}^{integr.}(t) = \begin{cases} 0,7459 t^{-0,929653}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 1,2 - 0,25(2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 0,95 - 0,57(t-1), & 1 \leq t < 2; \\ 0,38 - 0,14(0,5t-1), & 2 \leq t < 5. \end{cases}$$

$$Lim_{ac}^{sp.}(t) = \begin{cases} 0,047 t^{-1,029861}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 0,096 - 0,049(2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 0,047 - 0,014(t-1), & 1 \leq t < 2; \\ 0,033 - 0,018(0,5t-1), & 2 \leq t < 5. \end{cases}$$

$$АПВр.з.(t) = \begin{cases} 0,0047 t^{-1,029861}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 0,0096 - 0,0049(2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 0,0047 - 0,0014(t-1), & 1 \leq t < 2; \end{cases}$$

$$0,0033 - 0,0018(0,5t-1), \quad 2 \leq t < 5$$

Выведенные уравнения позволяют осуществлять прогнозирование различных уровней токсичности вещества с достаточной степенью надежности, так как коэффициенты корреляции между экспериментальными данными и значениями соответствующих регрессионных функций превышают 0,999, а относительная погрешность колеблется от 3% до 5% (таблица 2).

Таблица 2 – Некоторые токсикометрические характеристики и величины АПВ зомана, определенные методами линейной и нелинейной регрессии

t	CL ₅₀	integr. Lim _{ac.}	sp. Lim _{ac.}	АПВ _{р.з.}
0,3	16,759019	2,284422	0,162402	0,016240
0,4	12,108357	1,748343	0,120759	0,012076
0,5	8,3000	1,2000	0,096000	0,009600
0,6	7,500000	1,150000	0,086200	0,008620
0,7	6,700000	1,100000	0,076400	0,007640
0,8	5,900000	1,050000	0,066600	0,006660
0,9	5,100000	1,000000	0,056800	0,005680
1,0	4,300000	0,950000	0,047000	0,004700
1,1	4,145000	0,893000	0,045600	0,004560
1,2	3,990000	0,836000	0,044200	0,004420
1,3	3,835000	0,779000	0,042800	0,004280
1,4	3,680000	0,722000	0,041400	0,004140
1,5	3,525000	0,665000	0,040000	0,004000
1,6	3,370000	0,608000	0,038600	0,003860
1,7	3,215000	0,551000	0,037200	0,003720
1,8	3,060000	0,494000	0,035800	0,003580
1,9	2,905000	0,437000	0,034400	0,003440
2,0	2,750000	0,380000	0,033000	0,003300
2,1	2,681500	0,373000	0,032100	0,003210
2,2	2,613000	0,366000	0,031200	0,003120
2,3	2,544500	0,359000	0,030300	0,003030
2,4	2,476000	0,352000	0,029400	0,002940
2,5	2,407500	0,345000	0,028500	0,002850
2,6	2,339000	0,338000	0,027600	0,002760
2,7	2,270500	0,331000	0,026700	0,002670
2,8	2,202000	0,324000	0,025800	0,002580
2,9	2,133500	0,317000	0,024900	0,002490
3,0	2,065000	0,310000	0,024000	0,002400
3,1	1,996500	0,303000	0,023100	0,002310
3,2	1,928000	0,296000	0,022200	0,002220
3,3	1,859500	0,289000	0,021300	0,002130
3,4	1,791000	0,282000	0,020400	0,002040
3,5	1,722500	0,275000	0,019500	0,001950
3,6	1,654000	0,268000	0,018600	0,001860

3,7	1,585500	0,261000	0,017700	0,001770
3,8	1,517000	0,254000	0,016800	0,001680
3,9	1,448500	0,247000	0,015900	0,001590
4,0	1,380000	0,240000	0,015000	0,001500
4,1	1,311500	0,233000	0,014100	0,001410
4,2	1,243000	0,226000	0,013200	0,001320
4,3	1,174500	0,219000	0,012300	0,001230
4,4	1,106000	0,212000	0,011400	0,001140
4,5	1,037500	0,205000	0,010500	0,001050
4,6	0,969000	0,198000	0,009600	0,000960
4,7	0,900500	0,191000	0,008700	0,000870
4,8	0,832000	0,184000	0,007800	0,000780
4,9	0,763500	0,177000	0,006900	0,000690
5,0	0,695000	0,170000	0,006000	0,000600

Таким образом, математическое прогнозирование позволяет рассчитывать величины АПВ и параметры токсичности зомана во временных диапазонах от 18 минут до 5 часов.

Выводы.

1. Для однократной ингаляции зомана характерно наличие зависимости «концентрация – время – эффект» при экспозициях различной продолжительности и всех уровнях воздействия.

2. Установленные в соответствии с требованиями “Методических указаний” значения АПВ_{р.з.} для зомана составили: АПВ_{р.з.}^{30 минут} = 0,0096 мг/м³; АПВ_{р.з.}^{1 час} = 0,0047 мг/м³; АПВ_{р.з.}^{2 часа} = 0,0033 мг/м³; АПВ_{р.з.}^{4 часа} = 0,0015 мг/м³. Указанные величины утверждены в законодательном порядке (ГН 2.2.5. 2388-08).

3. Разработанные уравнения линейной и нелинейной регрессии позволяют с высокой степенью приближенности рассчитывать величины АПВ и показатели токсичности зомана в широком временном диапазоне (от 18 минут до 5 часов).

Литература.

1. Разработка и обоснование аварийных пределов воздействия высокотоксичных химических соединений - отравляющих веществ (ОВ) и компонентов ракетных топлив (КРТ), МУ 2.1.781-99.
2. Шкодич, П.Е. Эколого-гигиенические аспекты проблемы уничтожения химического оружия / П.Е. Шкодич, В.Ф. Желтобрюхов, В.В. Клаучек. - Волгоград, 2004. - 235 с.
3. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Утв. Главным государственным

санитарным врачом СССР 4 апреля 1980 г. №2163-80.

4. Методика выполнения измерений массовой концентрации зомана в воздухе рабочей зоны ферментативным методом № 031-01-017-06 от 29.11.2006 г.
5. Панюков, А.Н. О применении метода Хестрина для отдельного измерения активности холинэстераз / А.Н. Панюков // Вопросы Медицинской химии.- Т.12, вып. 1. - 1966. - С.88-95
6. Козловская, Л.В. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования / Л.В. Козловская, М.А. Мартынова. - 1975. - 352 с.
7. Трахтенберг, И.М. Методы изучения токсического действия химических и биологических загрязнителей / И.М. Трахтенберг, Л.А. Тимофеевская, И.Я. Квятковская. - Рига: Знание, 1987. - 172 с.
8. Бокунева, Н.И. Справочник по клиническим лабораторным медицинским исследованиям / Н.И. Бокунева [и др.] - М.: Медицина, 1975. - 125 с.
9. Колб, В.Г. Справочник по клинической биохимии/ В.Г. Колб, В.С.Камышников. – Минск, 1982. - 198 с.
10. Покровский, А.А. Биохимические методы исследования в клинике/ А.А.Покровский. - М.: Медгиз, 1969. - 503 с.
11. Рылова, М.П. Применение интегральных методов исследования для выявления действия окиси углерода при повторных затравках / М.П. Рылова. - М.: Промышленная токсикология, 1960.- С. 264 - 270
12. Сперанский, С.И. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов/ С.И. Сперанский // Фармакология и токсикология. - 1965. - №1. - С. 123-126
13. Меркулов, Г.А. Курс патогистологической техники/ Г.А. Меркулов - Л.: Медицина, 1969. - 339 с.
14. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький.- М.: Гос.изд.мед.литературы, 1963. - 152 с.
15. Мерков, А.М. Санитарная статистика / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. - Л.: Медицина, 1974. - 387 с.
16. ГОСТ 12.1.007-76*. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. - Введ. 01.01.1997 - Постановление Госкомстандарта СССР от 10.03.1976 г. № 579. - Переиздан с изменениями (ИУС № 12-81 и № 6-1990).

17. Калинина, Н.И. К вопросу о стандартах безопасности при уничтожении химического оружия / Н.И. Калинина // Токсикологический вестник. - 1994. - №3. - С. 6-9
18. Шкодич, П.Е. Токсико-гигиенические аспекты стандартизации аварийных ситуаций при уничтожении химического оружия / П.Е. Шкодич, Н.И. Калинина // Российский химический журнал. - 1993. - Т. XXXVII, №3. - С. 79 - 82
19. Боровков, А.А. Математическая статистика/ А.А. Боровков.- М.: Наука, 1984