

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АВАРИЙНЫХ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЗАРИНА 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@richtop.ru

Резюме. Для обоснования аварийных пределов воздействия (АПВ) зарина 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 наличие зависимости «концентрация – время – эффект» при ингаляции зарина на всех уровнях воздействия. Данные использовались при разработке аварийных пределов воздействия зарина в воздухе рабочей зоны (ГН 2.2.5.2389-08) и математического прогнозирования $АПВ_{p,z}$ при продолжительности экспозиции вещества во временном диапазоне от 18 минут до 5 часов.

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

THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE EMERGENCY EXPOSURE LIMITS OF SARIN 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 sarin 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 minutes, 1, 2, 4 hours. The dependence “concentration – time – effect” was revealed as the result of the inhalation of sarin. The data were used for the development of the emergency exposure limits of sarin 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: Sarin, emergency exposure limits, working place, inhalation.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с национальной программой ликвидации химического оружия процесс уничтожения отравляющих веществ (ОВ) осуществляется на специализированных предприятиях. Для обеспечения безопасной эксплуатации объектов разработан комплекс мероприятий, базирующихся, в том числе и на наличии стандартов безопасности, ограничивающих содержание ОВ в объектах окружающей среды [1].

Согласно требованиям Ростехнадзора и Министерства Чрезвычайных Ситуаций на химически опасных объектах должны быть разработаны мероприятия на случай возникновения внештатных ситуаций [1].

Известно, что планирование адекватных действий персонала спасательных бригад в подобных ситуациях основывается на прогностических оценках медико-санитарных последствий возможных химических аварий. Одним из критериев разработки прогноза является использование таких гигиенических нормативов, как аварийные пределы воздействия (АПВ), регламентирующих время пребывания человека в зоне химического заражения без средств индивидуальной защиты [1, 2].

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследований являлся зарин (О-изопропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты) с массовой долей вещества 92%.

Планирование экспериментов осуществлялось в соответствии с действующими нормативными документами [2, 3].

Ингаляционные затравки проводились в 200 литровых камерах системы Курляндского. Концентрации зарина 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 соединения 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].

Полученные данные подвергались статистической обработке. Параметры токсичности зарина (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

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

Таблица 1

Токсикометрические характеристики зарина, 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}	13,80±0,98	7,94±0,62	4,07±0,37	1,78±0,16
$Lim_{ac}^{integr.}$	3,95	1,70	1,0	0,32
$CE_{50} (Lim_{ac}^{sp})$	1,30±0,15	0,67±0,05	0,34±0,03	0,16±0,01

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

Клиническая картина на уровне средне летальных концентраций была, в целом, однотипной и характеризовалась проявлениями, типичными для ФОВ [17].

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

При установлении $\text{Lim}_{\text{ac}}^{\text{sp}}$ в качестве критерия использовалась величина ингибирования АХЭ эритроцитов на 25% у 50% подопытных животных, взятых в опыт [18, 19].

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

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

Сопоставление значений $\text{Lim}_{\text{ac}}^{\text{sp}}$ и $\text{Lim}_{\text{ac}}^{\text{integr}}$ для каждой экспозиции показало, что уровни первого параметра меньше пороговых величин, отражающих общетоксическое действие вещества. В связи с этим при обосновании АПВ использовались концентрации зарина, соответствующие $\text{Lim}_{\text{ac}}^{\text{sp}}$ (таблица 1).

С учетом коэффициента запаса 10 были рассчитаны следующие величины АПВ зарина: 30 мин. - 0,13 мг/м³; 1 час – 0,067 мг/м³; 2 часа – 0,034 мг/м³; 4 часа – 0,016 мг/м³.

Токсикометрические характеристики и величины АПВ зарина были положены в основу выявления функциональных зависимостей показателей токсичности от продолжительности ингаляции t (час). Для этих целей использовались методы линейной и нелинейной регрессии [20]. Полученные оптимальные математические зависимости выглядят следующим образом:

$$\text{CL}_{50}(t) = \begin{cases} 7,94 t^{-0,83354331}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 13,8-5,86 (2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 7,94-3,87 (t-1), & 1 \leq t < 2; \\ 4,07-2,29 (0,5t-1), & 2 \leq t < 5. \end{cases}$$

$$\text{Lim}_{\text{ac}}^{\text{integr}}(t) = \begin{cases} 1,7 t^{-0,929653}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 3,95-2,25 (2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 1,7-0,7 (t-1), & 1 \leq t < 2; \\ 1-0,68 (0,5t-1), & 2 \leq t < 5. \end{cases}$$

$$\text{Lim}_{\text{ac}}^{\text{sp}}(t) = \begin{cases} 0,67 t^{-1,02986}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 1,3-0,63(2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 0,67-0,33(t-1), & 1 \leq t < 2; \\ 0,34-0,18(0,5t-1), & 2 \leq t < 5. \end{cases}$$

$$\text{АПВ}_{\text{р.з.}}(t) = \begin{cases} 0,067 t^{-1,029861}, & 0 \leq t < 0,5; \\ 0,13-0,063 (2t-1), & 0,5 \leq t < 1; \\ 0,067-0,033 (t-1), & 1 \leq t < 2; \\ 0,034-0,018 (0,5t-1), & 2 \leq t < 5. \end{cases}$$

Выведенные уравнения позволяют осуществлять прогнозирование токсикометрических характеристик 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 зарина, определенные методами линейной и нелинейной регрессии

t	CL ₅₀	Lim _{ac} ^{integr}	Lim _{ac} ^{sp}	АПВ _{р.з.}
0,3	21,660201	5,206487	2,315086	0,033960
0,4	17,042004	3,984695	1,721463	0,032969
0,5	13,8000	3,9500	1,300000	0,130000
0,6	12,628000	3,500000	1,174000	0,117400
0,7	11,456000	3,050000	1,048000	0,104800
0,8	10,284000	2,600000	0,922000	0,092200
0,9	9,112000	2,150000	0,796000	0,079600
1,0	7,940000	1,700000	0,670000	0,067000
1,1	7,553000	1,630000	0,637000	0,063700
1,2	7,166000	1,560000	0,604000	0,060400
1,3	6,779000	1,490000	0,571000	0,057100
1,4	6,392000	1,420000	0,538000	0,053800
1,5	6,005000	1,350000	0,505000	0,050500
1,6	5,618000	1,280000	0,472000	0,047200
1,7	5,231000	1,210000	0,439000	0,043900
1,8	4,844000	1,140000	0,406000	0,040600
1,9	4,457000	1,070000	0,373000	0,037300
2,0	4,070000	1,000000	0,340000	0,034000
2,1	3,955500	0,966000	0,331000	0,033100
2,2	3,841000	0,932000	0,322000	0,032200
2,3	3,726500	0,898000	0,313000	0,031300
2,4	3,612000	0,864000	0,304000	0,030400
2,5	3,497500	0,830000	0,295000	0,029500
2,6	3,383000	0,796000	0,286000	0,028600
2,7	3,268500	0,762000	0,277000	0,027700
2,8	3,154000	0,728000	0,268000	0,026800
2,9	3,039500	0,694000	0,259000	0,025900
3,0	2,925000	0,660000	0,250000	0,025000
3,1	2,810500	0,626000	0,241000	0,024100
3,2	2,696000	0,592000	0,232000	0,023200

t	CL₅₀	Lim_{ac}^{integr}	Lim_{ac}^{sp}	АПВ_{р.з.}
3,3	2,581500	0,558000	0,223000	0,022300
3,4	2,467000	0,524000	0,214000	0,021400
3,5	2,352500	0,490000	0,205000	0,020500
3,6	2,238000	0,456000	0,196000	0,019600
3,7	2,123500	0,422000	0,187000	0,018700
3,8	2,009000	0,388000	0,178000	0,017800
3,9	1,894500	0,354000	0,169000	0,016900
4,0	1,780000	0,320000	0,160000	0,016000
4,1	1,665500	0,286000	0,151000	0,015100
4,2	1,551000	0,252000	0,142000	0,014200
4,3	1,436500	0,218000	0,133000	0,013300
4,4	1,322000	0,184000	0,124000	0,012400
4,5	1,207500	0,150000	0,115000	0,011500
4,6	1,093000	0,116000	0,106000	0,010600
4,7	0,978500	0,082000	0,097000	0,009700
4,8	0,864000	0,048000	0,088000	0,008800
4,9	0,749500	0,014000	0,079000	0,007900
5,0	0,635000	0,011000	0,070000	0,007000

Таким образом, метод математического прогнозирования позволяет рассчитывать величины АПВ и токсикометрические характеристики зарина во временных диапазонах от 18 минут до 5 часов.

ВЫВОДЫ

1. Для однократной ингаляции зарина характерно наличие зависимости «концентрация – время – эффект» при исследованных уровнях воздействия.

2. Экспериментально обоснованные значения аварийных пределов воздействия зарина в воздухе рабочей зоны составили: АПВ_{р.з.}^{30 минут} = 0,13 мг/м³; АПВ_{р.з.}^{1час} = 0,067 мг/м³; АПВ_{р.з.}^{2часа} = 0,034 мг/м³; АПВ_{р.з.}^{4часа} = 0,016 мг/м³. Указанные величины утверждены в законодательном порядке (ГН 2.2.5.2389-08).

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкодич, П.Е. Эколого-гигиенические аспекты проблемы уничтожения химического оружия / П.Е. Шкодич, В.Ф. Желтобрюхов, В.В. Клаучек. - Волгоград, 2004. – 235 с.

2. Разработка и обоснование аварийных пределов воздействия высокотоксичных химических соединений - отравляющих веществ (ОВ) и компонентов ракетных топлив (КРТ), МУ 2.1.781-99.
3. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 04 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. Курляндский, Б.А. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филов. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
18. Калинина, Н.И. К вопросу о стандартах безопасности при уничтожении химического оружия / Н.И. Калинина // Токсикологический вестник. – 1994. – №3. – С. 6 – 9.
19. 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.
20. Боровков, А.А. Математическая статистика/ А.А. Боровков. – М.: Наука, 1984 – 234 с.