

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ
ГИГИЕНИЧЕСКОГО
НОРМИРОВАНИЯ
ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВ С
ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА ИХ
ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Зав. лаборатории токсикологии дезсредств,
к.м.н. М.В.Бидевкина

В настоящее время одним из требований к безопасности применения дезинфекционных средств является наличие установленных гигиенических нормативов для действующих веществ (ДВ) в различных видах окружающей среды:

- в воздухе рабочей зоны,
- в атмосферном воздухе населенных мест,
- воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования,
- почве.

Гигиенические нормативы действующих веществ (ПДК, ОБУВ, ОДУ), как правило, используются для проведения мониторинга за их содержанием во внешней среде с целью профилактики их вредного воздействия на организм.

Гигиенические нормативы ДВ в воздухе рабочей зоны необходимы для разработки безопасных режимов проведения дезинфекционных, дезинсекционных и дератизационных мероприятий на различных объектах, включая установление времени проветривания после использования дезсредств, решение вопроса о возможности их применения в присутствии людей.

Гигиенические нормативы ДВ, установленные для атмосферного воздуха, являются основными критериями безопасности при проведении противоклещевых обработок природных биотопов, установлении норм расхода инсектицидных средств, применяемых в быту.

Принимая во внимание широкую область применения дезинфекционных средств: лечебно-профилактические учреждения, детские учреждения, предприятия коммунально-бытового обслуживания, учреждения образования, культуры, отдыха и т.п., разработка современных методов установления ПДК и ОБУВ является актуальной задачей.

В настоящее время при разработке ПДК и ОБУВ веществ во всех средах широко используются различные токсикометрические показатели (CL50, DL50, Limac, Limolf, ПДК и ОБУВ).

Накопленный опыт установления ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны показал, что надежность прогнозирования возрастает при использовании в качестве основы для расчетов ПДК порогов острого токсического действия.

На основе определения порогов острого действия разработан метод установления ПДК избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. Предложены формулы расчета ОБУВ для органических веществ, L_{imas} которых установлен по изменению поведенческих реакций [Н.Г. Иванов, 1980, 2002 гг.].

Целью данной работы являлась разработка метода гигиенического нормирования ДВ дезсредств и других химических соединений в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест на основании установления характера биологического действия в краткосрочном эксперименте и с учетом гигиенической значимости регистрируемых изменений показателей интоксикации.

Для этого нами был создан банк данных по токсикометрии веществ, в котором, использовались материалы Проблемной комиссии «Научные основы медицины труда» РАМН (свыше 1000 веществ), а также результаты исследований изученных нами около 100 химических соединений с целью обоснования их ПДК/ОБУВ в воздухе рабочей зоны. Среди веществ, для которых были установлены гигиенические нормативы:

- 20% составляют вещества с избирательным раздражающим действием;
- 9 % - с преимущественным влиянием на нервную систему;
- по 2% приходится на вещества с гепатотоксическим, нефротоксическим или антимикробным действием,
- 27% веществ обладают политропным действием, оказывая влияние на функцию печени, почек, нервной и дыхательной системы.

ТАБЛИЦА 1. ХИМИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ДВ ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ

СРЕДСТВ

| Дезинфицирующие средства | Инсектициды | Репелленты |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Альдегиды | Карбаматы | Альдегиды |
| Кислородсодержащие соединения | Пиретроиды | Амиды органических кислот |
| Хлорактивные соединения | Макроциклические лактоны | Производные в-аланина |
| Третичные амины | Неоникотиноиды | Пиперидины |
| Четвертично-аммониевые соединения | Фосфорорганические соединения | Эфиры органических кислот |
| Производные бигуанида | Фенилпиразолы | Спирты |
| Полимерные производные гуанидина | Аналоги ювенильного гормона | |
| Спирты | Формамидины | |
| Соединения йода | | |

Характер биологического действия изученных нами веществ:

15 веществ обладали избирательным раздражающим действием,

10 - неизбирательным раздражающим действием,

9 веществ оказывали преимущественное действие на функцию нервной системы,

2 вещества - на функцию печени,

30 - на уровне Лимас вызывали изменение функционального состояния различных органов и систем организма

ТАБЛ. 2. ВЕЩЕСТВА С ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ РАЗДРАЖАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

| № | Соединение | Lim _{ir} , мг/м ³ , крыс ы | Lim _{ir} , мг/м ³ , человек | ПДК/ ОБУВ, мг/м ³ ,р. з. | ОБУВ, мг/м ³ , атмосф. |
|-----|----------------------------|---|---|--|---|
| 1. | Бензилхлорформиат | 4,6 | 2,8 | 0,5 | - |
| 2. | 2-Бензил-4-хлорфенол | 9,8 | 1,9 | 0,3 | - |
| 3. | Гексаметилентетрамин | 4,6 | 2,1 | 0,3 | 0,01 |
| 4. | Ортофосфористая кислота | 4,5 | 1,2 | 0,4 | 0,02 |
| 5. | Третбутилгипохлорит | 93 | 18,2 | 5 | - |
| 6. | Фенилтиол | 2,4 | 0,6 | 0,2 | - |
| 7. | Фенилфенол | 12,3 | 2,8 | 0,3 | 0,03 |
| 8. | 2-Фууроилхлорид | 6,5 | 2,3 | 0,3 | - |
| 9. | Хлорацетилхлорид | 9,1 | 2 | 0,3 | 0,03 |
| 10. | 3-Хлорбутанон-2 | 125,4 | 55,3 | 10 | 0,02 |

**ТАБЛИЦА 3. ВЕЩЕСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ
ВЛИЯНИЕМ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

| № | Соединение | DL ₅₀ , в/ж мг/кг, крысы | Lim _{ac₃} , мг/м ³ | ПДК/ ОБУВ, мг/м ³ , раб.зона | ОБУВ, мг/м ³ , Атм. |
|----|--|---|--|--|--------------------------------------|
| 1. | 4-Амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин | 906 | 60 | 3 | - |
| 2. | Аммоний перренат | 3500 | 78 | 2 | - |
| 3. | 1,1,1,2,3,3,3-Гептафтор-пропан | - | 382000 | 3000 | - |
| 4. | Диметилкарбонат | 9200 | 312 | 20 | 0,1 |
| 5. | 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-он | 1539 | 84 | 3 | - |
| 6. | Трипропиленфенол | 716 | 68 | 5/2 | - |
| 7. | Этиленкарбонат | 9500 | 290 | 20 | 0,1 |
| 8. | 1,3,4,6,7,9,9в-гептаазафенален-2,5,8-триамин | 1200 | 90 | 2 | - |

ТАБЛИЦА 4. ДРУГИЕ ИЗУЧЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

| № | Соединение | Limac, мг/м3 | ОБУВ мг/м3, р.з. | ОБУВ мг/м3, атм. |
|----|---------------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| 1 | Барбитуровая кислота | 5355 | 10 | 0,1 |
| 2 | 2-(Бутоксиэтокси)этанол | 936 | 10 | 1,3 |
| 3 | Дициклобутилиден | 855 | 10 | 0,07 |
| 4 | Дициклогексильовый эфир адипиновой к- | 108 | 5 | 0.05 |
| 5 | Дициклогексильовый эфир янтарной к-ты | 163 | 10 | 0,1 |
| 6 | Изобутилсалицилат | 185 | 5 | 0,05 |
| 7 | Карфедон | 212 | 5 | 0,01 |
| 8 | Ментол | 16,5 | 2 | 0,03 |
| 9 | Ментанилацетат | 455 | 10 | 0,1 |
| 10 | Метилфенилкарбонат | 106 | 1 | 0,02 |
| 11 | 1-Нитро-4-(фенилметокси)-бензол | 12,2 | 1 | 1 |
| 12 | 2,2,3,3-Тетрафторпропилметакрилат | 1130 | 10 | 0,1 |
| 13 | Этил-2-оксо-3-пиперидинкарбоксилат | 16,6 | 2 | 0,02 |

НА ОСНОВАНИИ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ЛИМАС ПРЕДЛОЖЕНЫ КОМПЛЕКСЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ И ИНФОРМАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Оценка функции нервной системы:

-тесты «Открытое поле», «ТКСО», ориентировочная реакция, СПП

Оценка функции печени:

-активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ФМФА

-содержание общего белка, альбуминов, билирубина, глюкозы

-проба Квика-Пытеля на синтез гиппуровой кислоты

-бромсульфалеиновая проба

Оценка функции почек:

-суточный объем мочи после водной нагрузки

-содержание белка и ионов хлоридов в моче

-содержание мочевины/креатинина в моче и сыворотке крови (СКФ)

Оценка дыхательной системы:

-частота дыхания

-клеточный состав смывов из легких и верхних дыхательных путей

В результате выполненных исследований установлена тесная зависимость между порогом острого ингаляционного действия, установленного с учетом биологического эффекта, и величиной гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны.

На основании проведенного математического анализа (коэффициент корреляции, стандартная ошибка, количество наблюдений, высокая статистическая значимость) рекомендованы ряд формул расчета гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны для веществ:

- с преимущественным влиянием на нервную систему (n=90):
 - lg ОБУВ = 0,90 lg Limac - 1,26 (мг/м3), (r= 0,89, p<0,001)
- с нефротоксическим эффектом (n=18):
 - lg ОБУВ = 1,18 lg Limac - 1,78 (мг/м3), (r= 0,88, p<0,001)
- с гепатотропным действием (n=47):
 - lg ОБУВ = 0,86 lg Limac - 1,22 (мг/м3), (r= 0,80, p<0,001)
- с избирательным раздражающим действием (n=43):
 - Lg ПДК= lg Limir - 1,18 (мг/м3), (r= 0,93, p<0,001)
- с неизбирательным раздражающим действием (n=69):
 - Lg ОБУВ=0,84 lg Limac - 1,21 (мг/м3), (r= 0,80, p<0,001)
- с политропным характером действия (n=39):
 - lg ОБУВ = 0,79 lg Limac - 1,14 (мг/м3), (r= 0,83, p<0,001)

ИСПОЛЬЗУЯ АНАЛОГИЧНЫЙ ПОДХОД БЫЛИ РАЗРАБОТАНЫ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ ДЛЯ ВЕЩЕСТВ:

- с преимущественным влиянием на нервную систему (n=19):
 - $\lg \text{ОБУВ} = 0,73 \lg \text{Limac} - 2,98$ (мг/м³), ($r = 0,89$, $p < 0,001$);
- с гепатотропным действием (n = 19):
 - $\lg \text{ОБУВ} = 0,47 \lg \text{Limac} - 2,33$ (мг/м³), ($r = 0,61$, $p < 0,009$).
- с неизбирательным раздражающим действием (n=29):
 - $\lg \text{ОБУВ} = 0,69 \lg \text{Limac} - 2,66$ (мг/м³), ($r = 0,79$, $p < 0,001$);
- с политропным характером действия (n=18):
 - $\lg \text{ОБУВ} = 0,34 \lg \text{Limac} + 0,20 \lg \text{DL50} - 2,91$ (мг/м³),
 - ($r = 0,71$, $p < 0,001$);

ТАБЛ. 5. СОПОСТАВЛЕНИЕ УТВЕРЖДЕННЫХ И ПОЛУЧЕННЫХ ПО ПРЕДЛОЖЕННЫМ ФОРМУЛАМ ОБУВ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

| № | Наименование | Рабочая зона ПДК/ОБУВ, | | Атмосфера ПДК/ОБУВ, мг/м ³ | |
|---|---|-------------------------------|----------|--|---------|
| | | мг/м ³ Расчетны | Утвержд. | Расчетны | Утвержд |
| 1 | Аверсектин | 0,1 ^е | 0,05 | 0,004 ^е | 0,002 |
| 2 | Гексаметилентетрамин | 0,3 | 0,3 | 0,01 | 0,01 |
| 3 | 5-бензилокситриптамин | 0,3 | 0,1 | 0,008 | 0,005 |
| 4 | 5-бензилокситриптамин-2- карбоновая к-та | 1 | 1 | 0,01 | 0,01 |
| 5 | Диметилкарбонат | 10 | 20 | 0,1 | 0,1 |
| 6 | 2,2-Диметилпропандиол-1,3 | 20 | 10 | 0,1 | 0,1 |
| 7 | Магния гидроксид | 2 | 2 | 0,04 | 0,02 |
| 8 | Пиритион цинк | 0,2 | 0,2 | 0,005 | 0,01 |
| 9 | Н-фталил-5- бензилокситриптамин | 1 | 1 | 0,01 | 0,01 |

бензилокситриптамин

- Таким образом, предложены новые математических модели расчета гигиенических нормативов веществ с различным характером биологического действия на основании определения L_{mac} на лабораторных животных по комплексам показателей, отражающих функции нервной, дыхательной систем, печени и почек.
- Для веществ с преимущественным влиянием на нервную систему установлена высокая корреляционная зависимость между L_{mac} и гигиеническими нормативами как для воздуха рабочей зоны, так и для атмосферного воздуха населенных мест.

- Для многокомпонентных дезинфекционных средств установление особенностей биологического действия, входящих в него химических веществ, позволит повысить точность прогноза характера их совместного действия (суммация, потенцирование и т.п.), определить наиболее чувствительные органы и системы организма к их воздействию.

Благодарю за внимание!