

В. А. Грынчак, Е. К. Власенко
**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА
5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОБЪЕКТАХ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ
ЧЕЛОВЕКА**

Научный руководитель канд. мед. наук И. И. Ильюкова

Кафедра гигиена труда

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр
гигиены», г. Минск*

***Резюме.** Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении исследуемый препарат относится к III класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76, обладает выраженным раздражительным действием, не индуцирует аллергологически значимых проявлений при моделировании гиперчувствительности замедленного типа у белых мышей. По результатам токсиколого-гигиенической оценки обоснован ряд гигиенических регламентов в среде обитания человека.*

***Ключевые слова:** гексильный эфир 5-аминолевулиновой кислоты, токсичность, гигиенические регламенты.*

***Resume.** It was found that after a single intragastric administration of test substance refers to III class of danger according to State Standard 12.1.007-76, and it has a strong irritative action. It does not induce significant allergic manifestations in the simulation of delayed type hypersensitivity in white mice. A number of hygiene regulations in the human environment were justified based on the results of toxicological and hygienic assessment.*

***Keywords:** hexyl ester of 5-aminolevulinic acid, toxicity, hygienic rules.*

Актуальность. Гексильный эфир 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ-АЛК) признан перспективным отечественным регулятором роста сельскохозяйственных растений. Для обоснования и проведения мероприятий, направленных на защиту здоровья человека и среды его обитания еще на стадии проектирования производства, необходимо обосновать ряд гигиенических регламентов для безопасного про-

изводства и дальнейшего его применения в сельском хозяйстве [1].

Цель работы: на основе комплексной токсиколого-гигиенической оценки (результаты установления верхних параметров токсичности, оценки кумулятивных эффектов, ирритативных, местно-раздражающих, сенсibiliзирующих и кожно-резорбтивных свойств и т.д.) обосновать гигиенические нормативы содержания ГЭ-АЛК в объектах среды обитания.

Задачи:

1. Обосновать гигиенические нормативы содержания ГЭ-АЛК в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, воде водоемов и почве.

2. Установить допустимую суточную дозу поступления препарата в организм человека.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 120 нелинейных белых мышах массой тела 17-23 г, 129 рандомбредных белых крысах, массой тела 180-210 г и на 3 кроликах породы Шиншилла, массой 4,2-4,5 кг. Обращение с животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики [2]. Водные растворы ГЭ-АЛК получали ex tempore; к контрольным группам животных применяли аналогичную схему эксперимента с эквивалентными объемами растворителя (дистиллированной воды).

Острое отравление моделировали однократным введением ГЭ-АЛК в желудок подопытных животных с помощью иглы-зонда, последующее наблюдение продолжалось в течение 14 суток с регистрацией симптомов клинической картины отравления. Количественные параметры острой токсичности рассчитывали пробит-анализом в изложении М.Л. Беленького с уточнением характеристик потенциальной опасности смертельного отравления [3].

Кумулятивные эффекты ГЭ-АЛК по методу Lim et al. [4] оценивали на самцах белых мышей (по 20 особей в группе). Эксперимент проводили в режиме постоянного (через 4 дня) увеличения в 1,5 раза дозы препарата в течение 28 суток при первоначальной дозе, кратной 1/10 от DL_{50ac} . Оценку кумулятивных свойств по методу Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича [5] проводили путем введения фиксированных доз ГЭ-АЛК самцам белых крыс в течение 30 суток. Опыты проведены на пяти группах животных по 10 особей в каждой: I-контрольная и II, III, IV, V (крысы подвергались воздействию 1/5, 1/10, 1/20 и 1/80 от DL_{50ac} , соответственно). В ходе опытов регистрировали проявления симптомов клинической картины интоксикации, изменения массы тела животных, а также сроки их гибели.

Определение степени опасности отравления при трансдермальном пути поступления проведено на 7 беспородных белых крысах-самцах, наблюдение за состоянием крыс проводили в течение 14 суток с регистрацией развития симптомов интоксикации [6].

Токсичность ГЭ-АЛК (50% водного раствора) при ингаляционном воздействии аэрозоля дезинтеграции изучали на белых мышах обоего пола (10 самцов и 10 самок) в затравочной камере объемом 250 дм³. Для измерения концентрации веще-

ства в камере с помощью аспиратора отбирали пробы воздуха. Длительность ингаляционной затравки составляла 2 часа, после чего за состоянием подопытных животных наблюдали еще в течение 14 суток [6].

Изучение местно-раздражающих свойств проведено на 7 белых беспородных крысах-самцах, степень выраженности эритемы, величину отека кожи и его интенсивность оценивали по [6].

Исследование особенностей раздражающего действия ГЭ-АЛК на слизистые оболочки глаз выполнены на кроликах-самцах. ГЭ-АЛК в количестве 50 мкл 50%-ого водного раствора вносили в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кролика, левый глаз (50 мкл дистиллированной воды) служил контролем. Визуальное наблюдение за состоянием слизистых оболочек глаз кроликов проводили в течение 14 суток. Регистрировали проявление признаков раздражения слизистых оболочек глаз – гиперемии конъюнктивы и роговицы, отека век, выделений из глаза [6].

Оценку сенсибилизирующих свойств выполняли с помощью модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа [6]. Эксперимент проведен на белых беспородных мышах-самцах (по 10 особей в опытной и контрольной группах), ГЭ-АЛК растворяли в физиологическом растворе.

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При однократном внутрижелудочном введении среднесмертельная доза DL_{50ac} ГЭ-АЛК для мышей (самцы) составляет 3000 мг/кг, для крыс (самки) – 7800 мг/кг (III класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76). В тесте «субхронической токсичности» по схеме Lim et al. показана способность животных к адаптации к введению нарастающих количеств изучаемого соединения ($K_{cum}=6,1$). При использовании метода Кагана и Станкевича кумулятивный эффект развивался только на фоне поступления массивных доз ГЭ-АЛК и уменьшался при снижении величины ежедневно вводимой дозы (вещество I типа кумулятивного действия). Согласно гигиенической классификации Л.И. Медведя ГЭ-АЛК относится к веществам с выраженной степенью кумуляции ($K_{cum}=1,6$). Экспериментально установленные закономерности проявления токсических свойств свидетельствуют, что при использовании принятых методических схем проведения опытов препарат не способен к индукции признаков раздражения кожных покровов и не обладает трансдермальной и ингаляционной токсичностью. ГЭ-АЛК относится к химическим соединениям, обладающим выраженным ирритативным действием (3 класс), вызывая при однократной инстилляцией серозный блефароконъюнктивит, не индуцирует аллергологически значимых проявлений при моделировании гиперчувствительности замедленного типа у белых мышей.

В соответствии с поставленной целью проведена токсиколого-гигиеническая оценка ГЭ-АЛК и обоснованы гигиенические нормативы. На первом этапе комплексного нормирования на основании полученных экспериментальных данных

установлена максимально допустимая суточная доза (ДСД), сопоставление которой с суммарной величиной загрязнения объектов среды обитания человека позволит оценить уровень загрязнения ГЭ-АЛК как приемлемый и/или недопустимый для состояния здоровья населения. При определении значения ДСД исходили из величины подпороговой дозы, установленной по результатам хронического эксперимента продолжительностью 6 месяцев на белых крысах, с учетом коэффициента запаса. Подпороговая доза ГЭ-АЛК составляет 11 мг/кг (установлена по лимитирующим показателям вредности функционирования центральной нервной системы: изменение поведенческих показателей и суммационно-порогового показателя) с коэффициентом запаса - 100. Исходя из этих данных, на 1 кг массы человека допускается 0,11 мг ГЭ-АЛК или с учетом средней массы 50 кг, максимально допустимое поступление ДСП (суммарное количество препарата, поступающее из разных сред) для человека не должно превышать 5,5 мг/сутки.

Расчет нормативов допустимого содержания ГЭ-АЛК в объектах окружающей среды проводился с использованием физических констант (молекулярный вес 251,75 г/моль, температура плавления 97⁰С) и основных токсикометрических параметров.

При обосновании норматива ГЭ-АЛК в воде водоемов принимали во внимание его физические свойства и величину ДСД. Нормативная величина разработана расчетным методом. Для прогноза предельно допустимой концентрации применяли уравнения, отражающие корреляционные связи между этой величиной, установленными токсикологическими параметрами (DL_{50ac}), нормативами в других объектах окружающей среды (воздух рабочей зоны), физическими константами. Подпороговая (максимальная недействующая) концентрация действующего вещества препарата в воде определялась по формуле: $MNK = ДСД \times A \times M / 100 \times N$, где MNK – максимально недействующая концентрация в воде; ДСД – допустимая суточная доза для человека (мг/кг); А – доля препарата, поступающая в организм с водой; М – масса тела человека (кг); N – норма водопотребления человека в течение суток (л).

Минимальное расчетное значение ОДУ ГЭ-АЛК – вещества, имеющего санитарно-токсикологический признак вредности, составило 0,1 мг/дм³. Результаты органолептических исследований воды, содержащей ГЭ-АЛК на уровне минимального расчетного значения, показали, что запах при 20⁰С и 60⁰С отсутствует.

Расчетная MNK для ГЭ-АЛК составила 0,4 мг/дм³. На основании сопоставления и сравнительной оценки прогнозного значения ОДУ, выводов по результатам органолептических исследований, ориентировочно допустимая концентрация ГЭ-АЛК в воде водоемов установлена по санитарно-токсикологическому критерию вредности на уровне 0,1 мг/дм³. MNK при этом в 4 раза превышает норматив, что свидетельствует в пользу надежности последнего. При данной величине норматива в организм человека с водой может поступить 0,3 мг ГЭ-АЛК, что составит 5,5% от допустимого суточного поступления для человека.

Важнейшим элементом комплексного гигиенического нормирования является разработка предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочных без-

опасных уровней воздействия (ОБУВ) действующих веществ пестицидов в воздухе рабочей зоны в условиях производства и сельскохозяйственного применения, в том числе, расчетным методом. Прогнозные значения ОБУВ ГЭ-АЛК рассчитывали по формулам, предложенным для всех групп пестицидов.

Результаты анализа полученных значений показали, что наиболее низкое расчетное значение норматива – $0,8 \text{ мг/м}^3$. Исходя из этого целесообразно принять ОБУВ ГЭ-АЛК в воздухе рабочей зоны равный $0,8 \text{ мг/м}^3$ (пары+аэрозоль) [7].

Обоснование ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) ГЭ-АЛК в атмосферном воздухе населенных мест проводили по расчетам, учитывающим молекулярную массу, основные параметры токсичности и величину ОБУВ в.р.з.

ОБУВ ГЭ-АЛК в атмосферном воздухе установлен на уровне расчетного значения – $0,01 \text{ мг/м}^3$ (преимущественное агрегатное состояние пары+аэрозоль). При данной величине ОБУВ в организм человека с атмосферным воздухом может поступить $0,2 \text{ мг}$ ГЭ-АЛК, что составит $3,6\%$ от допустимого суточного поступления для человека.

Расчет ориентировочно допустимой концентрации (ОДК) ГЭ-АЛК в почве проводили по установленной величине допустимой суточной дозы.

Полученное минимальное расчетное значение составило $0,3 \text{ мг/кг}$, что позволяет рекомендовать эту величину в качестве ОДК ГЭ-АЛК в почве. Рассчитана концентрация ГЭ-АЛК в почве, которая прогнозируется при максимальной норме расхода препаративной формы - $0,045$. Следовательно, рассчитанное значение ОДК ГЭ-АЛК в почве $0,3 \text{ мг/кг}$ в $6,7$ раз выше содержания, прогнозируемого при максимальной норме расхода препарата ($1,5 \text{ л/га}$), что свидетельствует о невозможности превышения гигиенического норматива при соблюдении нормы расхода препарата.

Выводы:

1 Обоснован ряд гигиенических регламентов в среде обитания человека: ориентировочно безопасный уровень воздействия в воздухе рабочей зоны (ОБУВ в.р.з.) – $0,8 \text{ мг/м}^3$, ориентировочно безопасный уровень воздействия в атмосферном воздухе (ОБУВ с.с.) – $0,01 \text{ мг/м}^3$, ориентировочно допустимый уровень в воде водоемов (ОДУ в воде) – $0,1 \text{ мг/дм}^3$, ориентировочно допустимая концентрация в почве (ОДК в почве) - $0,3 \text{ мг/кг}$.

2 Допустимая суточная доза (ВДСД, мг/кг м.т.человека) – $0,1 \text{ мг/кг}$.

V. A. Grynchak, E. K. Vlasenko
**HYGIENIC REGULATIONS OF HEXYL ESTER OF 5-AMINOLEVULINIC
ACID IN THE OBJECT HUMAN ENVIRONMENT**

Tutor Ph.D. I.I. Ilyukova

Department of occupational health

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk

Литература

1. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утв. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года, № 299. Глава II, разд. 15: Требования к пестицидам и агрохимикатам.
2. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 : утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 28.03.2008, № 56. – Введ.01.05.2008. – Минск, 2008. – 35 с.
3. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. - Рига: Изд-во Акад.наук Латв.ССР, 1959. - 115 с.
4. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and sub-chronic median effective doses / Lim R. K. [et al.] // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1961. – 130, Mar 1. – С. 336-353.
5. Каган, Ю.С. Станкевич В.В. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю.С. Каган, В.В. Станкевич // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. - Уфа, 1964. - С.48-49.
6. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.04. – Минск, 2004. – 43 с.
7. Гигиенические нормативы 1.1.9-23-2002. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов: утв. постановлением гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 31.12.2002, № 149.