

На основании проведенных исследований разработан комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья работников, включающих раннее выявление заболеваний, причин и условий их возникновения, а также на устранение отрицательного воздействия факторов внутренней и внешней среды на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях.

Разработка и реализация программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди работников нефтехимической отрасли способствует сохранению и укреплению их здоровья.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (п. п. 2–3 см. References)

1. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10(4): 4–9.
4. Кириллов В.Ф., ред. Руководство к практическим занятиям по гигиене труда: учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

5. Р 2.2.2006–05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. М.; 2005.

References

1. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011; 10(4): 4–9. (in Russian)
2. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu. Rev. Public. Health*. 2011; 32: 5–22.
3. Young F., Capewell S., Ford E.S., Critchley J.A. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am. J. Prev. Med.* 2010; 39(3): 228–34.
4. Kirillov V.F., ed. *Guide to Practical Training in Occupational Hygiene: a Textbook for Universities [Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po gigiene truda: uchebnoe posobie dlya vuzov]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
5. R 2.2.2006–05. Guidelines for hygienic assessment of factors of working environment and labor process. The criteria and classification of working conditions. Moscow; 2005. (in Russian)

Поступила 20.03.15

Принята к печати 13.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.63

Мартынова Н.А., Захаренков В.В., Олещенко А.М., Горохова Л.Г.

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ 2-ФОРМИЛФЕНОКСИЭТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, 654041, Новокузнецк

Изучены токсические свойства 2-формилфеноксиэтановой кислоты с целью гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны. DL_{50} при введении в желудок для крыс-самцов, мышей, самцов и самок, составила 5354, 3698 и 4322 мг/кг. Относится к умеренно опасным веществам. Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не отмечено. Обладает выраженной способностью к кумуляции: C_{cum} – 2,9. Оказывает выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и умеренное – на кожу. Оказывает токсическое действие на печень, почки, ЦНС. Порог острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) 120,3 мг/м³. На уровне Lim_{ac} раздражающего действия на дыхательные пути не оказывает. Ориентировочный безопасный уровень воздействия 2-формилфеноксиэтановой кислоты в воздухе рабочей зоны 1 мг/м³.

Ключевые слова: 2-формилфеноксиэтановая кислота; токсикологическая характеристика; гигиеническое нормирование.

Для цитирования: Мартынова Н.А., Захаренков В.В., Олещенко А.М., Горохова Л.Г. Гигиеническое нормирование 2-формилфеноксиэтановой кислоты в воздухе рабочей зоны. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(2): 155–157. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-2-155-157>

Martynova N.A., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Gorokhova L.G.

HYGIENIC STANDARDIZATION OF 2-FORMYLPHENOXYETHANE ACID IN THE AIR OF THE WORKING ZONE

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

The toxic properties of 2-formylphenoxyethane acid for hygienic standardization in the air of working zone were studied. The substance in the dose equal of DL_{50} introduced into the stomach for male rats, male and female mice accounted for 5354, 3698 and 4322 mg/kg. It refers to moderately hazardous substances. No significant differences in species and gender sensitivity of animals to the substance were noted. It possesses a strong ability to cumulation: C_{cum} is 2.9. It has a marked irritating effect to the mucous membranes of eyes and the moderate one – to the skin. It has a toxic effect on the liver, kidneys, central nervous system. The threshold of acute inhalation effect (Lim_{ac}) is 120.3 mg/m³. At Lim_{ac} level it has no irritating effect on the respiratory tract. The tentative safe exposure level of 2-formylphenoxyethane acid in the air of working zone is 1 mg/m³.

Key words: 2-formylphenoxyethane acid; toxicological characteristics; hygienic standardization.

For citation: Martynova N.A., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Gorokhova L.G. Hygienic standardization of 2-formylphenoxyethane acid in the air of the working zone. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(2): 155–157. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-2-155-157>

For correspondence: Nina A. Martynova, MD, senior researcher of the Laboratory of applied investigations, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 30 March 2016

Accepted: 13 May 2016

Введение

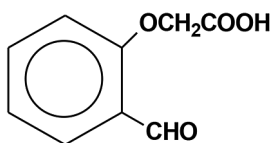
Химико-фармацевтическое производство характеризуется использованием разнообразных видов химического сырья, многообразием промежуточных продуктов синтеза лекарственных препаратов, многостадийным и прерывистым характером технологических процессов, несовершенством в ряде случаев технологических схем действующих производств и может приводить к значительным выбросам вредных веществ в воздух рабочей зоны и атмосферу [1], что диктует необходимость разработки мероприятий, направленных на сохранение здоровья работающих и населения. Одной из профилактических мер предупреждения интоксикации промышленными веществами является их гигиеническое регламентирование – разработка научно обоснованных гигиенических нормативов (ПДК, ОБУВ). Гигиеническое регламентирование включает информацию о характере действия вредных веществ, их допустимых параметрах, методах контроля [5, 9]. Соблюдение гигиенических нормативов гарантирует сохранение здоровья работающих. Однако, не всегда представляется возможным оценить последствия возможного превышения нормативов и разработать оптимальную тактику профилактики и социальной защиты работающих в неблагоприятных условиях труда. Для совершенствования мер профилактики профзаболеваний необходима оценка реальных экспозиций вредных факторов и потенциального медико-социального ущерба для адекватной оценки и прогнозирования профессионального риска здоровью [4]. Оценке профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий и принятию на его основе ответственных управленческих решений, направленных на оптимизацию условий труда и здоровья работающих, посвящены работы многих авторов [2, 3, 8].

Нами изучены токсические свойства 2-формилфеноксиановой кислоты (ФЭК), используемой в производстве лекарственного препарата амиодарон, с целью гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы

ФЭК представляет собой кристаллический порошок с запахом фенола, нерастворимый в воде и хорошо растворимый в спирте, ацетоне, бензоле.

Структурная формула:



Брутто формула: $C_9H_8O_4$.

Молекулярная масса: 180,16.

Экспериментальные исследования проведены на беспородных белых мышах и крысах, морских свинках и кроликах. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава России № 267 от 19.06.03). Токсические свойства ФЭК изучали в однократных и повторных экспериментах при введении вещества в желудок, ингаляционном воздействии, нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163-80).

Для оценки функционального состояния органов и систем белых крыс использовали биохимические, физиологические, гематологические и морфологические методы исследования. Определение концентрации ФЭК в воздухе затравочных камер проводили спектрофотометрическим методом. Статистическую

Для корреспонденции: *Мартьянова Нина Андреевна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, 654041, Новокузнецк. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistic for Windows 6.0.

Результаты и обсуждение

Величина средней смертельной дозы (DL_{50}) при введении в желудок 20% масляной эмульсии ФЭК для крыс-самцов, мышей, самцов и самок, составила соответственно 5354 (4420 – 6486), 3698 (3119 – 4385) и 4322 (3489 – 5364) мг/кг (метод Литчфилда и Вилкоксона), что позволяет, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007–76, отнести ФЭК к веществам 3-го класса опасности (умеренно опасные). Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не отмечено, поскольку коэффициент видовых различий (КВР) равен 1,45, а коэффициент половой чувствительности (КПЧ) – 1,17.

Клиническая картина острого отравления характеризовалась малоподвижностью, миорелаксацией, шаткой походкой, усиленной саливацией, приступами клонико-тонических судорог, угнетением дыхания, снижением температуры тела и гибелью преимущественно в первые трое суток. При морфологическом исследовании органов погибших животных отмечено достоверное увеличение коэффициентов массы легких опытных животных ($7,88 \pm 0,622$) по сравнению с контролем ($5,69 \pm 0,280$).

ФЭК обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз: внесение в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 50 мг вещества сопровождалось слезотечением, гиперемией и отечностью слизистой век, помутнением роговицы и присоединением гнойной инфекции. Воспалительный процесс закончился стойким помутнением роговицы с образованием бельма.

ФЭК оказывает умеренное раздражающее действие на кожу: многократные аппликации 30–50% мази вещества на кожу крыс и морских свинок вызывали гиперемию, сухость, образование изъязвлений. Признаков интоксикации и гибели животных не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии кожно-резорбтивного эффекта. В опытах на мышах при воспроизведении гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по методу А.Д. Черноусова [10] сенсибилизирующих свойств ФЭК не выявлено: показатель ГЗТ (величина отека) подопытных мышей достоверно не отличался от контрольных.

ФЭК обладает выраженной способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции (C_{cum}) равен 2,9 (крысы, метод R.K. Lim и соавт., 1961).

В подостром эксперименте после введения ФЭК в желудок в суммарной дозе, равной $2,9 DL_{50}$, у животных отмечено снижение температуры тела, потребления кислорода, двигательной активности в лабиринте [7], эозинопения, диспротеинемия в виде гипоальбуминемии и гипер- α -глобулинемии, увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови, снижение содержания хлоридов в моче и ее относительной плотности (табл. 1). Указанное свидетельствует о нарушении функции печени, почек и ЦНС.

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия в опытах на крысах были испытаны концентрации ФЭК, равные 120,3 и 38,3 мг/м³. Пороговость эффекта определяли, используя показатели, оказавшиеся наиболее чувствительными при проведении подострого эксперимента.

Исследование показало, что концентрация 38,3 мг/м³ не вызывала достоверных изменений ни по одному из использованных показателей, что позволяет считать ее недействующей. В качестве пороговой нами принята концентрация ФЭК 120,3 мг/м³, при которой отмечено достоверное увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови и наличие внешних признаков интоксикации (миорелаксация, малоподвижность).

Поскольку ФЭК обладает раздражающим действием на кожу и глаз, было проведено определение порога раздражающего действия ФЭК на дыхательные пути крыс (Lim_{ir}). С этой целью была испытана концентрация 137,5 мг/м³, близкая к порогу острого ингаляционного действия (Lim_{ac}), равному 120,3 мг/м³. О раздражающем действии судили по изменению частоты дыхания и развитию паранекротических изменений в легких с вычислением коэффициентов накопления и выведения красителя нейтрального красного [6]. Полученные данные представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что ФЭК в испытанной концентрации

Таблица 1

Показатели функционального состояния 8 крыс при подостром отравлении ФЭК

Показатель	После введения ФЭК в суммарной дозе 2,9 DL ₅₀	
	опыт	контроль
<i>Интегральные показатели</i>		
Температура тела, °С	34,9 ± 0,97**	38,5 ± 0,07
Потребление кислорода, мл/100 г/ч	99,2 ± 14,2*	142,0 ± 10,9
Вертикальная двигательная активность в лабиринте	2,6 ± 1,11*	8,4 ± 1,61
Интегральный показатель двигательной активности	7,1 ± 2,0*	12,2 ± 1,1
<i>Исследование сыворотки крови</i>		
Белок, г/л	95,3 ± 4,36**	80,5 ± 1,45
Альбумины, %	47,8 ± 1,93*	52,9 ± 0,83
α ₁ -глобулины	11,3 ± 0,77*	9,4 ± 0,48
Мочевина, ммоль/л	5,7 ± 0,37**	3,9 ± 0,31
<i>Исследование мочи</i>		
Спонтанный диурез, мл/18 ч	4,1 ± 0,84*	2,1 ± 0,35
Относительная плотность мочи, кг/л	1,0271 ± 0,0056*	1,0472 ± 0,0068
Концентрация ионов хлора, ммоль/л	92,3 ± 9,47***	273,2 ± 30,52

Примечание. Отличие от контроля достоверно: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

не вызывала изменения частоты дыхания, а также показателей накопления и выведения красителя нейтрального красного в легких, что свидетельствует о том, что ФЭК не является избирательно действующим раздражающим веществом и подлежит нормированию по общетоксическому действию, поскольку Lim_{10} ФЭК выше Lim_{ac} .

Заключение

Величина ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) ФЭК, рассчитанная по уравнениям (9, 10, 11), рекомендованным «Методическими указаниями по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 4000-85) с учетом DL₅₀, Lim_{ac} и C_{sum} , составила 0,7 мг/м³. При обосновании ОБУВ учитывали опыт гигиенического нормирования феноксиэтановой кислоты, близкой к ФЭК по химической структуре и параметрам токсикометрии, для которой ПДК в воздухе рабочей зоны составляет 1 мг/м³.

Учитывая изложенное, рекомендован и законодательно утвержден ОБУВ ФЭК в воздухе рабочей зоны 1 мг/м³ с пометкой «Требуется специальная защита кожи и глаз», агрегатное состояние – аэрозоль (ГН 2.2.5.2308–07). Метод контроля воздуха рабочей зоны – спектрофотометрический.

Таблица 2

Показатели раздражающего действия ФЭК на дыхательные пути 10 крыс после однократного ингаляционного воздействия (137,5 ± 35,5 мг/м³)

Показатель	После окончания заправки	
	опыт	контроль
Частота дыхания в мин	116,3 ± 7,0	107,6 ± 9,4
Коэффициент накопления красителя	1,111 ± 0,109	1,035 ± 0,047
Коэффициент выведения красителя	0,0188 ± 0,0075	0,0228 ± 0,0073

Соблюдение указанного норматива гарантирует безопасность для здоровья работающих и позволит исключить риск развития профзаболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Буров Ю.В., Рожнов Г.И. Актуальные эколого-гигиенические проблемы в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности. *Гигиена и санитария*. 1995; 74(4): 21–5.
2. Горохова Л.Г., Суржиков Д.В., Михайлова Н.Н., Мартынова Н.А. Оценка риска неблагоприятного воздействия на здоровье человека промышленного синтеза препаратов бензодиазепинового ряда. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; (3-2): 57–9.
3. Захаренков В.В., Кислицына В.В. Гигиеническая оценка условий труда и профессионального риска для здоровья работников угольной шахты. *Успехи современного естествознания*. 2013; (11): 14–8.
4. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Молодкина Н.Н. Основы управления риском ущерба здоровью в медицине труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 1998; (3): 1–8.
5. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г., Романова Т.В. Токсикологическая оценка флуоксетина как основа его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2013; (6): 16–20.
6. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. М.; 1980.
7. Навакатикян М.А., Платонов Л.А. Лабиринт для исследования двигательной активности белых крыс. *Гигиена и санитария*. 1988; 67(2): 60–2.
8. Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржиков Д.В., Панайотти Е.А., Цай Л.В. Оценка риска заболеваемости рабочих угольных разрезов Кузбасса. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; (6): 13–6.
9. Рахманян Ю.А. Актуализация проблем экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решения. *Гигиена и санитария*. 2012; 91(5): 4–8.
10. Методические указания 1.1.578–96. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы. М.; 1997.

References

1. Burov Yu.V., Rozhnov G.I. Actual ecological-hygienic problems in chemical-pharmaceutical and biotechnological industry. *Gigiena i sanitariya*. 1995; 74(4): 21–5. (in Russian)
2. Gorokhova L.G., Surzhikov D.V., Mikhaylova N.N., Martynova N.A. Risk assessment of the adverse impact of industrial synthesis of benzodiazepine drugs on human health. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013; (3-2): 57–9. (in Russian)
3. Zakharenkov V.V., Kislicyna V.V. Hygienic assessment of working conditions and occupational hazards to health in coal mine workers. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013; (11): 14–8. (in Russian)
4. Izmerov N.F., Denisov E.I., Molodkina N.N. Fundamentals of risk management of damage to health in occupational medicine. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 1998; (3): 1–8. (in Russian)
5. Martynova N.A., Gorokhova L.G., Romanova T.V. Toxicological evaluation of fluoxetine as the basis of its hygienic standardization in the air of working zone. *Toksikologicheskii vestnik*. 2013; (6): 16–20. (in Russian)
6. Methodical instructions to performance of the studies on irritating properties and substantiation of the maximum permissible concentrations of selective irritating substances in the air of working zone. Moscow; 1980. (in Russian)
7. Navakatikyan M.A., Platonov L.A. Labyrinth for the study on motor activity of white rats. *Gigiena i sanitariya*. 1988; 67(2): 60–2. (in Russian)
8. Oleshchenko A.M., Zakharenkov V.V., Surzhikov D.V., Panaiotti E.A., Tsay L.V. Evaluation of risk of morbidity among workers of coal open-cast mines in Kuzbass. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; (6): 13–6. (in Russian)
9. Rakhmanin Yu.A. Updating the problems of human ecology and environmental hygiene and ways of their solution. *Gigiena i sanitariya*. 2012; 91(5): 4–8. (in Russian)
10. Methodical instructions 1.1.578–96. Requirements to the experimental researches on a substantiation of maximum permissible concentrations of industrial chemical allergens in the air of working zone and atmosphere. Moscow; 1997. (in Russian)