

ГІГІЄНІЧНА РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ВІСМУТУ ЛИМОННОКИСЛОГО У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ

Б.П. Кузьмінов, д.м.н., Т.С. Зазуляк, к.б.н., І.О., Нектегаєв, О.І. Грушка, О.І. Галушка

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

РЕЗЮМЕ. У дослідях на лабораторних тваринах (щури, миші, мурчакі, кролики) здійснена токсикологічна оцінка з обґрунтуванням гранично допустимої концентрації у повітрі робочої зони вісмуту лимоннокислого. Встановлено, що препарат за критерієм гострої токсичності відноситься до малонебезпечних сполук, володіє значними кумулятивними властивостями і значною подразнюючою дією на слизові оболонки. Алергенні властивості не виявлені. ГДК у повітрі робочої зони дорівнює 1,0 мг/м³.

Ключові слова: вісмут лимоннокислий, токсикологічна оцінка, повітря робочої зони, кумулятивна активність, подразнююча дія, гранично допустима концентрація.

РЕЗЮМЕ. В экспериментах на лабораторных животных (крысы, мыши, морские свинки, кролики) проведена токсикологическая оценка с обоснованием предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны висмута лимоннокислого. Установлено, что препарат по критерию острой токсичности относится к малоопасным соединениям, обладает сильной кумулятивной активностью и сильным раздражающим действием слизистой оболочки. Аллергенные свойства не выявлены. ПДК в воздухе рабочей зоны составляет 1,0 мг/м³.

Ключевые слова: висмут лимоннокислый, токсикологическая оценка, воздух рабочей зоны, кумулятивная активность, раздражающее действие, предельно допустимая концентрация.

SUMMARY. In the experiments on laboratory animals (rats, mice, guinea pigs, rabbits) underwent toxicological evaluation and substantiation of maximum permissible concentration in air of working zone of bismuth citrate. It was established that the drug according to the criterion of acute toxicity related to low hazard compounds, has a strong cumulative activity and strong irritating mucous membranes. Allergenic properties were not identified. The exposure zone is 1,0 mg/m³.

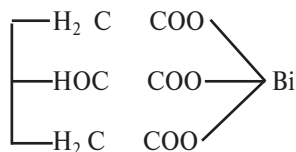
Key words: bismuth citrate, toxicological evaluation, air of working zone, cumulative activity, irritating mucous membranes, maximum permissible concentration.

Вісмут лимоннокислий використовується в хіміко-фармацевтичній промисловості для виготовлення лікарських субстанцій протиракових препаратів (Гастро-норм, Де-нол, Пілорід) [3, 12], місцевоанестезуючих, діагностичних, протигрибкових та протисифілітичних засобів [5]. В якості компонента додається до модифікованого поживного середовища Вільсона-Блера (W. J. Wilson, M. M. V. Blair), яке застосовується для виділення групи патогенних анаеробів та паратифозних бактерій [2]. Широке застосування у лікувальній та лабораторній практиці, а відповідно, і використання у технологічних процесах підприємств поставило задачу розробки гігієнічного нормативу вмісту даної сполуки у повітрі робочої зони виробничих приміщень.

Мета роботи. Токсикологічна оцінка вісмуту лимоннокислого з розробкою гранично допустимої концентрації у повітрі робочої зони виробничих приміщень.

Об'єкти і методи дослідження Об'єктом дослідження був вісмут лимоннокислий (CAS №813-93-4). Молекулярна маса -398,07; емпірич-

на формула: C₆H₅O₇Bi; структурна формула сполуки:



За зовнішнім виглядом вісмут лимоннокислий є білим аморфним порошком, який добре розчиняється в 25% розчині аміаку та азотній кислоті, практично нерозчинний у воді та спирті. У повітря робочої зони речовина поступає у вигляді аерозолу дезінтеграції.

В експериментах використовували статевозрілих безпородних тварин (білих щурів, білих мишей, мурчаків, кроликів), яких утримували на стандартному віварному раціоні. Встановлювали гостру і субхронічну токсичність, кумулятивні та алергенні властивості, резорбтивно-токсичну, місцево-пдрознювальну дію на шкіру і слизові оболонки у відповідності з рекомендованими МОЗ України методичними вказівками [6, 7, 8, 10]. Концентрації речовини в повітрі контролювали фотометричним методом [4].

Результати та їх обговорення

Однократне пероральне введення вісмуту лимоннокислого білим щурам та білим мишам викликало розвиток гострого отруєння, в клінічній картині якого спостерігалось короткочасне підвищення рухової активності, яке через 20-30 хв. змінювалось адинамією. Надалі тварини збивались в купки, дихання тварин поверхневе, часте, у деяких — розпластане положення тіла, парез задніх кінцівок. Загибель білих щурів і білих мишей реєструвалась з 1 по 5 добу. Середньоефективний час загибелі (ET₅₀₍₁₎) для білих щурів дорівнював 94 години, для білих мишей — 72 години.

Середньосмертельні дози вісмуту лимоннокислого становили для білих щурів-самців — 11200 мг/кг, для білих щурів-самок — 11800 мг/кг, для білих мишей-самців — 8550 мг/кг, для білих мишей-самок — 8350 мг/кг, що дозволило віднести сполуку до 4 класу небезпеки згідно ГОСТ 12.1.007-76. Міжвидова і міжстатева чутливість до речовини не виражена, КВЧ рівний 1,41. Значення показників небезпеки розвитку гострого перорального несмертельного отруєння дозволяють

Показники небезпеки гострого несмертельного перорального отруєння вісмутом лимоннокислим

Вид тварин	Значення показників			
	1/ЛД ₅₀	ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆	S	1/ЛД ₅₀ ·S
Білі щури	8,47x10 ⁻⁵	1,38	1,26	10,6x10 ⁻⁵
Білі миші	11,97x10 ⁻⁵	1,35	1,17	14,1x10 ⁻⁵

віднести вісмут лимоннокислий до малонебезпечних сполук (табл. 1)

Для визначення кумулятивної активності вісму лимоннокислого використовували методику Б.М. Штабського [11]. Розраховували індекс кумуляції (I_k) і встановлювали час загибелі білих щурів та білих мишей при n-кратному введенні речовини ($ET_{50(n)}$). Для визначення індексу кумуляції при проведенні гострого досліду окремо розраховували середньосмертельні дози за результатами загибелі тварин упродовж першої доби (D_1) та усього періоду спостереження (D_2). $I_k = 1 - D_2/D_1$, що становило для білих щурів 0,68, для білих мишей — 0,6. Визначення $ET_{50(n)}$ проводили при повторному введенні сполуки дозою $1/2 D_1$ упродовж 15 діб. Час загибелі білих щурів дорівнював 388,8 годин, білих мишей — 355,2 години. Отримані показники дозволяють віднести вісмут лимоннокислий до висококумулятивних сполук (група 1А).

10-кратне занурювання хвостів білих мишей у водну суспензію сполуки (час експозиції 2 години) не викликало загибелі тварин та ознак гострої інтоксикації. Вивчення здатності даної сполуки до шкірної резорбції та місцево-подразнювальної дії показало відсутність вищезазначених властивостей.

Внесення 50 мг вісму лимоннокислого у кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало різко виражену пошкоджуючу дію: 10 балів за класифікацією А. Mayda і К. Chruscielska [13] (набряк- 4 бали, гіперемія — 3 бали, виділення — 3 бали. Відновлення офтальмо статусу спостерігалось на 24 добу без проведення медикаментозного лікування.

Для визначення характеру біологічної дії вісму лимоннокислого був проведений експеримент з введенням речовини білим щурам у вигляді водної суспензії в дозах 1/10, 1/50 та 1/250 ЛД₅₀, що складало відповідно 1180 мг/кг, 236 мг/кг, 47,2 мг/кг. В якості критеріїв токсичності були використані інтегральні та специфічні тести.

Дослідження показали, що препарат в дозі 1/10 ЛД₅₀ викликав статистичне зниження на 20 і 30 добу кількості еритроцитів відповідно на 10,0 % та 24,7%, гемоглобіну — 10,5 % та 14,0 %, креатиніну — на 36 % та 56 %. Активність холінестерази крові на 20-30 добу знижувалась на

10-15 %, мозку на 30 добу — на 22%. Кількість хлоридів в сечі на 30 добу зменшилась на 80 %. В поведінкових тестах відмічено підвищення горизонтальної активності на 45-150 %, вертикальної активності — на 20 %, значення СПП змінилось на 33 %.

Патоморфологічно знайдені крововиливи та лімфоцитарна інфільтрація звитих каналців нирок, помірний поліморфний клітинний інфільтрат порталних трактів печінки, вогнищеві крововиливи у головному мозку та набряк мозкової оболонки, нерівномірна гіперемія судин міокарду.

В дозі 1/50 ЛД₅₀ препарат викликав на 30 добу зниження кількості еритроцитів на 33,9 %, гемоглобіну — на 10,0 %. Активність холінестерази крові зменшувалась на 14 %. Горизонтальна активність на 10-20 добу збільшувалась на 90-120 %. Кількість хлоридів в сечі збільшилась на 30 добу на 70 %.

Доза 1/250 ЛД₅₀ була недіючою за всіма досліджуваними показниками.

Поріг гострої інгаляційної дії вісму лимоннокислого встановлювали на білих щурах. Досліджувався вплив препарату в наступних концентраціях: 4637,5±195,9 мг/м³, 452,2±30,1 мг/м³, 43,3±6,5 мг/м³. Вибір показників для оцінки токсичної дії був обґрунтований літературними даними та результатами вивчення характеру біологічної дії вісму лимоннокислого в субхронічному експерименті.

Встановлено, що однократний інгаляційний вплив вісму лимоннокислого в максимально досягнутій концентрації 4637,5 мг/м³ не викликав загибелі тварин і клінічних ознак інтоксикації. При дії препарату в концентрації 4637,5±195,9 мг/м³ достовірно зменшувалась кількість гемоглобіну в крові — на 14,4 %, еритроцитів — на 17,8 %, збільшувалась кількість лімфоцитів — на 14 %. Відзначено

також збільшення вмісту креатиніну в сировотці крові на 11,4 %, в сечі — на 75 %. Кількість хлоридів в сечі зменшилась на 10 %. В поведінкових тестах горизонтальна активність збільшувалась на 80 %. Патоморфологічно виявлено в просвітах бронхів наявність темно-сірих або чорних гранульованих сторонніх тіл. Перебронхіальна лімфоїдна тканина гіперплазована. В окремих ділянках міжальвеолярні перетинки потовщені, містять лімфоцитарні інфільтрати. У головному мозку помірний периваскулярний періцелюлярний набряк. В селезінці — помірна гіперплазія лімфоїдних фолікул. Серце, печінка та нирки звичайної будови.

Вісмут лимоннокислий в концентрації 452,2±30,1 мг/м³ викликав достовірно збільшення кількості креатиніну в сироватці крові — на 10 %, в сечі — на 31 %. В крові достовірно зменшувалась кількість гемоглобіну — на 13,0 %, еритроцитів — на 17,0 %. В поведінкових тестах на 57 % підвищилась горизонтальна активність.

Вплив сполуки на рівні 43,3±6,5 мг/м³ не викликав достовірних змін за всіма досліджуваними показниками.

В якості близької до порогової концентрації вісму лимоннокислого за загальнотоксичною дією встановлена величина 452,2 мг/м³.

Сенсибілізацію морських свинок світлої масті проводили за методом О.Г.Алексєєвої, А.І. Петкевич [1] шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг (в 0,02 мл) речовини в зовнішню поверхню вуха. Тваринам контрольної групи вводили по 0,02 мл розчинника. Отримані результати свідчили про відсутність алергенної перебудови організму.

Для розрахунку величини ГДК використані формули №№ 18, 19, 22, 28а, 28б, 29, 32 методичних вказівок [9]. Розрахункові величини були в межах від 0,48 мг/м³ до 7,59 мг/м³.

Враховуючи встановлені параметри токсичності та розрахункові величини ГДК, допустимий вміст в повітрі робочої зони вісмуту лимоннокислого рекомендовано на рівні 1,0 мг/м³, агрегатний стан аерозоль, 2 клас небезпеки, позначка "+" (вимагається спеціальний захист очей). Гігієнічний норматив вісмуту лимоннокислого затверджено Міністерством охорони здоров'я України (Постанова Головного державного санітарного лікаря України № 17 від 12.12.2005 р.).

Висновки

1. Вісмут лимоннокислий за параметрами гострої токсичності відноситься до 4 класу небезпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76. Виражених розбіжностей у варіабельності видової та статевої чутливості тварин до препарату не виявлено. Не володіє резорбтивно-токсичним і місцево-подразнювальним ефектами при потраплянні на шкіру. Викликає різко виражену пошкоджуючу дію на слизові оболонки. Нале-

жить до висококумулятивних сполук. Поріг гострої інгалаційної дії за загальнотоксичним ефектом знаходиться на рівні 452 мг/м³. Алергенними властивостями не володіє.

2. На підставі експериментальних даних і проведених розрахунків, гранично допустима концентрація вісмуту лимоннокислого затверджена на рівні 1,0 мг/м³ (аерозоль, 2 клас небезпеки, з позначкою "+").

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева О.Г. Принципы нормирования химических аллергенов / О.Г. Алексеева, Н.И. Шумская // Принципы предельно допустимых концентраций. — М.: Медицина, 1970. — С.111—120.
2. Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества сульфитредуцирующих клостридий: ГОСТ 29185-91. — Введ. 01.01.93. — М. — 1992. — 11 с.
3. Грищенко І.І. Вітчизняний колоїдний субцитрат вісмуту-гастронорм-базисний препарат у комплексному лікуванні пептичних виразок / І.І. Грищенко, М.Б. Щербініна // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2001. — № 2- С. 13- 15
4. Зазуляк Т.С. Фотометрична методика вимірювання концентрацій вісмуту цитрату у повітрі робочої зони / Т.С. Зазуляк, Б.П. Кузьмінов, І.О. Негтегаєв // Современные проблемы токсикологии. — 2008. — № 1. — С. 69- 72.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — 16 Изд. — Новая волна. — 2010. — 1216 с.
6. МР Постановка исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны. [утв. МЗ СССР 23.01.1980, № 2121-80]. — Рига, 1980. — 22 с.
7. МУ к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. [утв. МЗ СССР 01.08.1979, № 2163-80]. — М., 1980. — 20 с.
8. МУ Оценка воздействия вредных химических веществ на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи [утв. МЗ СССР 01.11.1979, № 2102-79]. — М., 1980. — 22 с.
9. МУ по гигиеническому нормированию лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов [утв. МЗ России № 1.1.726—98 от 28.12.98 г]. — М., 1999. — 22 с.
10. МВ по обґрунтуванню гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць. [затв. МОЗ України 21.10.2005, № 544]. — К., 2005. — 19 с.
11. Штабський Б.М., Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький. — Львів:Видавничий дім "НАУТІЛУС", 1999. — 308с.
12. Фадеев Г.Д. Клиническая фармакология препаратов висмута и перспективы их использования для лечения пептических язв /Г.Д. Фадеев // Український терапевтичний журнал 2004, №2. — с. 76 — 80.
13. Maida A. / A. Maida., K. Chrusaielska // Medicine Pracy. — 1965. — Vol.XXXIV. — P. 321—396.

Надійшла до редакції 5.11.2010 р.