

С. В. СПЕРАНСКИЙ

## МАЛАЯ ТОКСИКОМЕТРИЯ, НОВЫЙ СПОСОБ УСКОРЕННОГО НОРМИРОВАНИЯ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Институт гигиены, Новосибирск

Наш подход к решению проблемы основан на использовании метода фракционного голодания. Этот метод весьма нетрудоемок и требует для своего осуществления единственного инструмента — весов, позволяющих производить взвешивания с точностью не менее чем 0,5 г.

В основе метода фракционного голодания лежит суммарно-групповое взвешивание белых мышей (по 10 самцов в каждой группе). Эффект действия ядов определяется по расхождению кривых изменения массы тела подопытных мышей по сравнению с контрольными на фоне последовательно применяемых голодовых нагрузок, чередуемых с периодами насыщения. Расхождение кривых учитывается по показателю, который мы предлагаем называть интегральным динамическим (идп). Он представляет собой сумму отличий в прибавке массы сравниваемых групп (без учета знака каждого отличия) по всем интервалам времени между отдельными взвешиваниями и позволяет оценивать количественные сдвиги в динамике изменения массы при любой их направленности и времени возникновения.

Нашей предпосылкой был тот факт, что потеря аппетита, т. е. изменение пищевого поведения, является столь же неспецифическим симптомом любого заболевания, как и классический стресс. Этот факт был отмечен еще Г. Селье в начале его деятельности, однако не получил дальнейшего развития.

При стандартной форме эксперимента (внутрибрюшинное введение веществ перед началом первого голодания) число двукратных шагов, отделяющих среднесмертельную дозу ( $DL_{50}$ ) от порога токсического действия по методу фракционного голодания ( $Lim_{идп}$ ), является объективной мерой широты зоны токсического действия ядов, не зависящей от избирательности этого действия. При этом большая суммарная продолжительность голодания — насыщенный (30 ч) обеспечивает возможность регистрации эффектов, значительно отдаленных во времени, т. е. определяемая зона отражает те особенности действия ядов, которые лежат в основе хронической интоксикации. Все это давало основание ожидать, что широта данной зоны будет хорошо коррелировать с дистанцией между среднесмертельной концентрацией ядов и их предельно допустимыми концентрациями в воздухе рабочих помещений, которые, как известно, базируются главным образом на данных хронического эксперимента. Это положение подтверждается исследованиями, показывающими, что внутрибрюшное введение веществ является наиболее адекватной моделью ингаляционных отравлений (Л. В. Работникова).

Форма выражения доз и концентраций в шагах весьма удобна для анализа, однако она не является общепринятой и поэтому требует пояснения. Как уже упоминалось, мы пользовались двукратным шагом, т. е. каждая следующая доза в порядке удаления от  $DL_{50}$  была в 2 раза меньше предыдущей. При этих усло-

виях дистанция в 1 шаг соответствовала  $1/2 DL_{50}$ , в 2 шага —  $1/2 DL_{50}$  и т. д. В общем виде доза в долях от  $DL_{50}$  выражалась формулой  $2^{-N}$ , где N — число шагов. Так, например, 5 шагам соответствовала  $1/32 DL_{50}$  ( $2^{-5}$ ), а 8 шагам —  $1/256 DL_{50}$  ( $2^{-8}$ ). Легко осуществим и обратный пересчет: от долей к двукратным шагам.

Первоначальный анализ данных был проведен нами по 7 эталонным веществам, для каждого из которых уже имелась утвержденная ПДК<sub>р.з.</sub> В табл. 1 эти вещества отмечены звездочками в отличие от прочих, которые были исследованы позднее. Индекс и в обозначении ПДК<sub>н</sub> — сокращение слова «инстинная» — употребляется для дифференцирования от прогнозируемых (индекс п) величин ПДК, о которых речь будет ниже.

Как явствует из табл. 1, ожидавшаяся корреляция между  $Lim_{идп}$  (в шагах от  $DL_{50}$ ) и ПДК<sub>н</sub> (в шагах от  $KL_{50}$ ) хорошо подтвердилась экспериментальными данными (по 7 веществам). Более того, для веществ срединной части упорядоченного по возрастанию числа шагов ряда  $Lim_{идп}$  было характерно прямое совпадение с рядом ПДК<sub>н</sub> (естественно, с некоторыми допусками), тогда как для крайних членов (ацетона и тетраэтилсвинца) отличия оказались наибольшими, притом противоположно направленными. При этих условиях адекватной формой аппроксимации для перехода от ряда  $Lim_{идп}$  к ряду ПДК<sub>н</sub> и было принятие для них тождества величин в интервале от 8 до 12 шагов. При отходе от этой средней полосы ПДК<sub>н</sub> менялась медленнее, чем  $Lim_{идп}$ , что с хорошим приближением описывалось зависимостью, при которой изменению  $Lim_{идп}$  на каждые 2 шага соответствовали изменения ПДК<sub>н</sub> на 1 шаг. Поправки, отражающие эту форму аппроксимации, приведены в табл. 2.

Пятый вертикальный ряд табл. 1 — ПДК<sub>п</sub> — прогнозируемые величины ПДК в шагах от  $KL_{50}$  (на основании величины  $Lim_{идп}$  и предложенной формы аппроксимации).

Хотя совпадение прогнозируемых и истинных величин ПДК получилось очень хорошим (максимальное отличие на 2 шага), нельзя было исключить случайности такого успеха, подгонки данной формы аппроксимации к данному (весьма ограниченному) набору веществ, выход за пределы которого немедленно разрушил бы кажущуюся закономерность. Поэтому в качестве ближайшей задачи мы поставили себе расширенную апробацию предлагаемого способа за счет веществ, принадлежащих по возможности к самым различным классам химических соединений. Менее чем за 3 мес (срок важен для характеристики трудоемкости способа) мы получили данные еще по 10 веществам; приводим их в той же табл. 1 (названия не отмечены звездочками).

Как видно из табл. 1, увеличение числа веществ привело к дополнительному обоснованию и способа в целом, и конкретной формы аппроксимации для перехода от величин

Сравнение данных «малой токсикометрии» с результатами гигиенического нормирования по полной программе

Вещество	DL <sub>50</sub> внутр-рибрюшинно, г/кг	Lim <sub>идп</sub> ша-ги DL <sub>50</sub>	KL <sub>50</sub> , мг/л	ПДК <sub>н</sub> ша-ги от KL <sub>50</sub>	ПДК <sub>н</sub> ша-ги от KL <sub>50</sub>	ПДК <sub>н</sub> , мг/м <sup>3</sup>	ПДК <sub>н</sub> , мг/м <sup>3</sup>	lg ПДК <sub>н</sub>	lg ПДК <sub>п</sub>
Ацетон*	4,8	5	80	9	7	200	625	+2,30	+2,80
Диэтиламин*	0,24	6	5	7	7	30	39	+1,48	+1,58
Фенол	0,44	7	0,38	10	8	0,3	1,3	-0,52	+0,14
Этиленхлоргидрин*	0,13	8	0,38	9	8	0,5	1,5	-0,30	+0,17
Фурфурол	0,32	8	4	9	8	10	15,6	+1,00	+1,19
Хлорекс	0,24	10	0,65	8	10	2	0,63	+0,30	-0,20
Диоксан*	3,6	10,5	37	12	10,5	10	26	+1,00	+1,41
Метиловый спирт	7,3	12	55	13	12	5	13,4	+0,70	+1,27
Бензол*	1,3	12	45	13	12	5	11,2	+0,70	+1,05
Метилцианид	3,2	13	15,3	11	12	10	3,7	+1,0	+0,57
Четыреххлористый углерод*	3,2	14	34	11	13	20	4,2	+1,30	+0,62
Бромистый этил	2,0	15	36	13	13	5	4,4	+0,70	+0,64
Оксид мезитила	0,9	16	10	13	14	1	0,62	0	-0,21
Дибутилфталат	5,0	17	25	16	14	0,5	1,56	-0,30	+0,19
Хлористый аллил	0,6	18	10,7	15	15	0,3	0,33	-0,52	-0,52
Тетраэтилсвинец*	0,04	23	0,5	17	17	0,005	0,004	-2,30	-2,41
Хлороформ	1,6	24	30	16	18	0,3	0,12	-0,52	-0,92

Примечания. 1. В настоящее время утверждены все представленные ПДК, кроме хлороформа. Материалы по обоснованию норматива для хлороформа получены в Новосибирском институте гигиены и готовы к представлению в комиссию по ПДК рабочих помещений.

2. Дробная величина Lim<sub>идп</sub> в шагах от DL<sub>50</sub> для диоксана связана с уточнением его средне-смертельной дозы после определения порога.

Lim<sub>идп</sub>, DL<sub>50</sub> и KL<sub>50</sub> к ПДК<sub>р.з.</sub>

В вертикальных четвертой и пятой графах ряды величин ПДК<sub>н</sub> и ПДК<sub>п</sub> даны в необычном выражении (в шагах от KL<sub>50</sub>), притом приближенно, с округлением до целых. В шестой и седьмой графах мы приводим точные абсолютные величины ПДК<sub>р.з.</sub> — истинные и прогнозируемые, а в восьмой и девятой графах — логарифмы этих концентраций.

Соответствующий расчет обнаруживает жесткую корреляцию между истинным и прогнозируемым ПДК<sub>р.з.</sub> в их логарифмическом выражении:  $r=0,96$ . Максимальное же различие между ними в абсолютном выражении оказалось менее пятикратное. Как известно, в основе определения ПДК<sub>р.з.</sub> лежит порог хронического действия веществ; сам же этот порог определяется обычно с десятикратным

шагом. Кроме того, имеется еще ряд факторов, которые не позволяют считать реальные ПДК строго эквивалентными по биологическому действию (различие применяемых при их обосновании методов, условий содержания животных, сезона проведения опытов и т. д.). По этой причине следует признать, что полученное соответствие лежит на пределе возможного ожидания — при самой высокой адекватности предлагаемого способа поставленной цели.

Таким образом, чтобы определить ПДК вещества в воздухе рабочей зоны способом малой токсикометрии, необходимо получить экспериментально 3 параметра: KL<sub>50</sub>, DL<sub>50</sub> и Lim<sub>идп</sub> (в шагах от DL<sub>50</sub>). После этого по табл. 2 установить дистанцию от KL<sub>50</sub> до прогнозируемой величины ПДК<sub>р.з.</sub> (например, если Lim<sub>идп</sub> равен 16 шагам, эта дистанция будет 14 шагов: 16-2). Затем осуществить пересчет от шагов к долям по формуле  $2^{-N}$

(в нашем примере получится  $\frac{1}{16 \times 384}$ ). Наконец, вычислить искомую ПДК<sub>р.з.</sub>, умножив KL<sub>50</sub> на эту величину.

Таблица 2

Исчисленные поправки для переход от Lim<sub>идп</sub> (в шагах от DL<sub>50</sub>) к ПДК<sub>п</sub> (в шагах от KL<sub>50</sub>)

Lim <sub>идп</sub>	Поправка	Lim <sub>идп</sub>	Поправка	Lim <sub>идп</sub>	Поправка
4-5	+2	13-14	-1	19-20	-4
6-7	+1	15-16	-2	21-22	-5
8-12	0	17-18	-3	23-24	-6

## ЛИТЕРАТУРА

Работникова Л. В. — В кн.: Актуальные вопросы промышленной токсикологии. Л., 1970, с. 117-185.

Поступила 09.06.82