

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ГЛАВНОЕ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ОРИЕНТИРОВОЧНЫХ
БЕЗОПАСНЫХ УРОВНЕЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ
РАБОЧЕЙ ЗОНЫ**

Москва — 1985

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

Главное санитарно-эпидемиологическое управление

"УТВЕРЖДАЮ"

Заместитель Главного
Государственного санитарного
врача СССР

А.И.ЗАЙЧЕНКО

4 ноября 1985г.

М4000-85

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ОРИЕНТИРОВОЧНЫХ
БЕЗОПАСНЫХ УРОВНЕЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В
ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ**

Москва - 1985

И гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, ВНИИГИТОКС, Ленинградский НИИ гигиены труда и профзаболеваний, Киевский НИИ гигиены труда профзаболеваний, Новосибирский НИИ гигиены, ВНИИпоБИХС, 1-ый Московский медицинский институт, Уфимский НИИ гигиены и профзаболеваний, Запский медицинский институт, ВНИИбиотехника, ВНИИ дезинфекции и стерилизации.

авители: Саноцкий И.В., Уланова И.П., Сидоров К.К., Иванов Н.Г., Лено, А.И., Авилова Г.Г., Коган Ю.С., Сасинович Л.М., Михеев М.И., ахтсберг И.М., Сперацкий С.В., Ротенберг В.С., Новиков С.М., коимов Г.Г., Ковязин В.Г., Зельцер П.Л., Заева Г.И.

I. Общие положения

Настоящие Методические указания предназначены для определения величин ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

Методические указания предназначены для НИИ гигиенического профиля, медицинских институтов, токсикологических лабораторий различных министерств и ведомств.

ОБУВ - временный ориентировочный гигиенический норматив, утверждаемый Министерством здравоохранения СССР на 2 года на основании рекомендации секции "Промышленной токсикологии" Проблемной комиссии "Научные основы гигиены труда и профпатологии".

При необходимости продления срока действия ОБУВ либо перевода ОБУВ в ПДК секция пересматривает величину ОБУВ и направляет материалы на переутверждение в Министерство здравоохранения СССР.

С момента утверждения величины ПДК ранее установленными ОБУВ данного вещества утрачивает силу.

ОБУВ устанавливается на период предшествующий проектированию производства (для условий опытных и полужаводских установок) путем расчета:

- по параметрам токсиметрии веществ, устанавливаемым в соответствии с "Методическими указаниями к постановке исследований обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны" (утв. Минздравом СССР, № 2163-80 от 04.04.80);

- с помощью интерполяции и экстраполяции в рядах соединений, близких по химической структуре, физическим и химическим свойствам и характеру биологического действия.

Одновременно с устанавливаемыми ОБУВ должны разрабатываться методы их контроля в воздухе рабочей зоны в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.005-76 "ССБТ. Воздух рабочей зоны. Общие санитарно-гигиенические требования".

Выбор способа установления ОБУВ производится в зависимости от степени изученности вещества и принадлежности к химической группе.

Для обоснования ОБУВ основной группы веществ необходимы данные о величинах LD_{50} , CL_{50} (в случае возможности установления), Lim_{ac} , кумулятивной активности (установленной по методу Кагана Ю.С. и Станкевича В.В. или по методу Лима и соавторов), характере действия при попадании на кожу и слизистые оболочки глаз, способности проникать через неповрежденные кожные покровы.

Если вещество относится:

- к гомологическому ряду, представители которого имеют утвержденную в законодательном порядке величину ПДК для воздуха рабочей зоны;

- к изученному классу химических соединений с известным биологическим действием;

- имеют установленные в законодательном порядке санитарные нормативы в атмосфере населенных мест или в воде водоемов коммунально-бытового водопользования по токсикологическому признаку вредности,

возможно обоснование ОБУВ при определении не всех указанных выше параметров токсикометрии (группы веществ, относящихся к изученным в токсикологическом плане классам химических соединений)

ОБУВ не устанавливаются:

- для веществ, опасных в плане развития отдаленных и необратимых эффектов,

- для веществ, подлежащих широкому внедрению^{х)} в практику.

Для установления значения ОБУВ рекомендуется проводить расчеты по нескольким уравнениям.

Для вычисления среднего значения ОБУВ ее величина представляется в виде среднего геометрического логарифма ОБУВ, рассчитанных по отдельным уравнениям. Одновременно целесообразно провести расчеты ОБУВ для ранее нормированных соединений, что позволяет подтвердить обоснованность прогнозов. В случае значительных расхождений величин ОБУВ, рассчитанных по отдельным уравнениям или "выпадением" полученной величины из ряда нормированных соединений последующего гомологического ряда, целесообразно привлечение дополнительных расчетов, основанных на определении порогов с помощью метода фракционного голодания или использования митохондриальной тест-системы. При выборе окончательного значения ОБУВ следует учитывать все имеющиеся сведения о токсических свойствах изучаемого вещества (прогнозируемые величины, аналогия с ранее нормированными соединениями, особенности токсического действия)

Величины ОБУВ (CL_{50} , Lim_{ac} , Lim_{ch} , Lim_{i2} в уравнениях выражены в $мг/м^3$, DL_{50} - $мг/кг$.

^{х)} Под "широким внедрением" понимается наличие контакта с контингентами работающих, количество которых составляет не менее 50 человек (Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны", утв. Минздравом СССР, № 2163-80).

При использовании других параметров токсикометрии, лимитирующих показателей, вида подопытных животных, путей введения веществ и т.д. дополнительная информация приведена рядом с рекомендуемыми уравнениями, либо указана непосредственно в самих уравнениях.

2. Определение ОБУВ основной группы веществ.

После проведения токсикологических исследований и установления DL_{50} , CL_{50} , Lim_{ac} и других параметров токсикометрии расчет величины ОБУВ проводят по приведенным ниже уравнениям.

2.1. Для органических веществ, присутствующих в воздухе в виде паров, определение проводят по уравнениям (1-3)

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,5 \lg Lim_{ac} + 0,49 \lg CL_{50} - 0,83 \quad (1)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,49 \lg DL_{50} + 0,63 \lg Lim_{ac} - 2,29 \quad (2)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,39 \lg Lim_{ac} + 0,41 \lg CL_{50} + 0,36 \lg DL_{50} - 2,61 \quad (3)$$

2.2. Для органических веществ, Lim_{ac} которых установлен поведенческим реакциям (исследованиями проводят в соответствии с Методическими указаниями по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования" (утв. Минздравом СССР К 2166-80), расчет величин ОБУВ проводят по уравнениям (4-5)

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,72 \lg Lim_{ac} - 0,2 \lg DL_{50} - 0,36 \quad (4)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,79 \lg Lim_{ac} - 1,31 \quad (5)$$

2.3. Для гепатотоксичных веществ, Lim_{ac} которых установлено по комплексу показателей (бромсульфалеиновая проба, проба Шнигеза, тимуровой кислоты, липидный обмен в печени, органо-химические ферменты, состояние мембран гепатоцитов)

численные ОБУВ проводят по уравнению:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,0 \lg DL_{50} + 0,65 \lg Lim_{ac} - 3,64 \quad (6)$$

2.4. Для веществ, обладающих неизбирательным раздражающим действием ($Z \leq 1$), расчет ОБУВ возможен по уравнению:

$$\begin{aligned} \lg \text{ОБУВ} &= 0,92 \lg \text{Lim}_{i2}^{\text{КС}} - 1,22 & (7) \\ \lg \text{ОБУВ} &= 0,99 \lg \text{Lim}_{i2} - 0,756 & (8) \end{aligned}$$

Определение Lim_{i2} для белых крыс и человека проводят в соответствии с методическими указаниями "К постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованиям ПДК избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны" (утв. Минздравом СССР, № 2196-80).

2.5. Для органических веществ, присутствующих в воздухе в виде аэрозолей или их смеси в парах

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,63 \lg \text{ДЛ}_{50} - 1,75 + \beta \quad (9)$$

где β по классификации кумулятивного действия Л.И.Медведя и соавт. для сверхкумулятивных веществ составляет 1,194, для высококумулятивных - 0,611, для среднекумулятивных - 0,786.

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,70 \lg \text{Lim}_{\text{ср}} - 0,94 + \beta \quad (10)$$

где β для веществ I-й группы составляет - 1,48, для веществ 2-й группы - 0,703, для веществ 3-й группы - 0,603.

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,36 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,47 \lg \text{Lim}_{\text{ср}} - 1,62 + \beta \quad (11)$$

где β для сверхкумулятивных веществ составляет - 1,070, для высококумулятивных - 0,706, для среднекумулятивных - 0,672.

Поправки на выраженность кумулятивного действия целесообразно использовать в тех случаях, когда есть основание полагать, что величина коэффициента кумуляции оказывает влияние на значения ОБУВ (аналогия с ранее нормированными структурно близкими соединениями).

2.6. Расчет величины ОБУВ химических органических веществ различной структуры возможен с помощью эмпирической модели множественной нелинейной зависимости величины ОБУВ от совокупности показателей (параметры токсикометрии, физико-химические показатели):

CL_{50}^M кг/л, DL_{50}^M и DL_{50}^{KC} г/кг; Lim_{ac}^{KC} мг/м³, КВЮС_h
 Н.Заевой (в тысячах), $t_{пл.}^{OC}$, $t_{кип.}^{OC}$, M - молекулярная
 масса, d г/см³, μ - дипольный момент, E - диэлектрическая проницае-
 мость, n_p - коэффициент преломления, h - коэффициент поверхност-
 ного натяжения, H_f - молярная энтальпия. Графическое изображение мо-
 дели представлено на рис.1. (12)

Расчеты могут производиться с неполным набором любого сочета-
 ния параметров в модель показателей (полнота информации не менее
 10, но при обязательном наличии данных о DL_{50} или CL_{50} и Lim_{ac} .

$F_1 \dots F_{12}$ - сплайны - графики зависимости величин ОБУВ
 от различных параметров веществ.

$B_1 \dots B_{12}$ - весовые соответствующих параметров веществ
 от единицы.

Пример расчета величины ОБУВ бензола с помощью сплайнов.
 Горизонтальные оси сплайнов отлаживают параметры веществ.

параметры	F_x	B_i
45 мг/м ³	- 0,28	0,15
15,6	- 0,08	0,06
	+ 0,08	0,10
10 ^{OC}	+ 0,12	0,05
0,88	- 0,08	0,06
1,5	+ 0,30	0,17
	$\sum F = 0,02$	$\sum B = 0,59$

Из полученных точек восстанавливают перпендикуляры до
 осей и определяют значения нелинейных коэффициентов F
 на соответствующих осях. Найденные коэффициенты F и их весовости B

(указаны под каждой онлайн-моделью) подставляют в расчетную ф-мулу:

$$\text{ОБУВ} = 0,62 + \frac{\sum F_i}{\sum B_i} = 0,62 + \frac{0,28+0,08+0,08+0,12+0,08+0,30}{0,15+0,06+0,10+0,05+0,06+C,17} = 0,61 + \frac{0,92}{0,59} = 0,62 + 0,53 = 0,65$$

$$\text{ОБУВ} = 0,65 \quad \text{или} \quad \text{ОБУВ} = 10^{0,65} = 4,46 \text{ мг/м}^3$$

Величина ПДК бензола, утвержденная в законодательном порядке 5 мг/м³. Расчет был проведен по 6 параметрам из II предусмотренных в модели (полнота информации 54,5%).

2.7. Для органических веществ, обладающих общотоксическим действием, ОБУВ рассчитывают по уравнению

$$\text{ОБУВ} = \frac{\text{расчетный Lim}_{ch}}{\text{коэфф. запаса}} \quad (13)$$

а) расчет Lim_{ch} проводится по уравнениям

$$\lg \text{Lim}_{ch} (\text{мг/м}^3) = 0,62 \lg \text{CL}_{50} (\text{мг/м}^3) - 1,08 \quad (14)$$

$$\lg \text{Lim}_{ch} (\text{мг/м}^3) = 0,77 \lg \text{Lim}_{ac} (\text{мг/м}^3) - 0,56 \quad (15)$$

При одновременном наличии смертельных и пороговых концентраций для мышей и крыс в качестве исходных следует брать величины для наиболее чувствительного вида животных.

Уравнения отражают общую зависимость между Lim_{ch} и параметрами острой токсичности.

Для отдельных групп соединений рекомендуется проводить расчет, используя следующие уравнения (16-21)

$$\text{фосфорорганические вещества} \quad \lg \text{Lim}_{ch} = 0,95 \lg \text{Lim}_{ac} + 0,45 \quad (16)$$

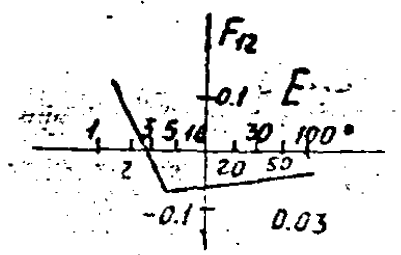
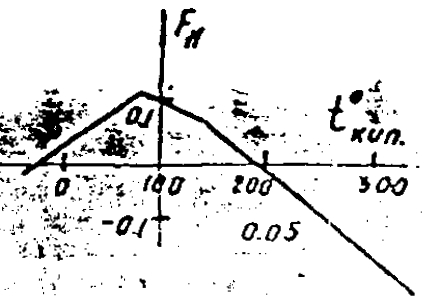
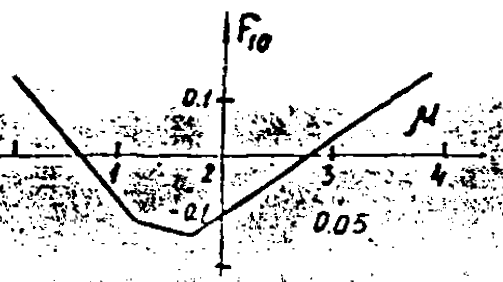
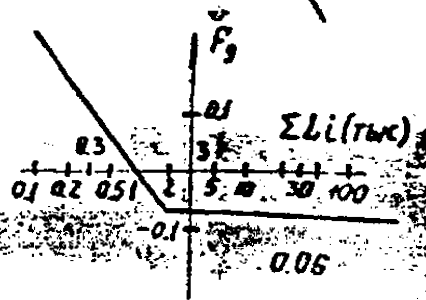
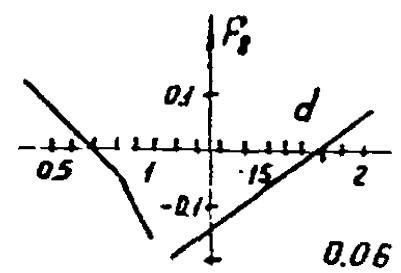
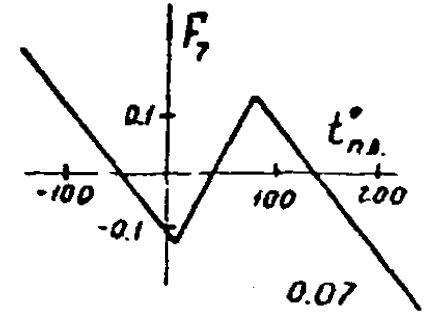
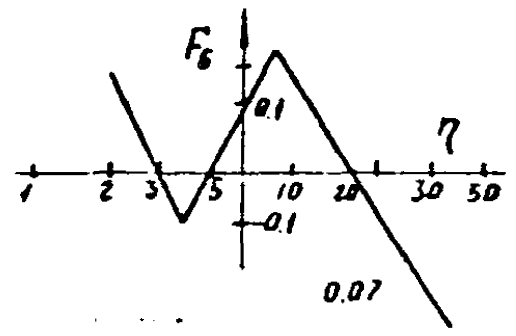
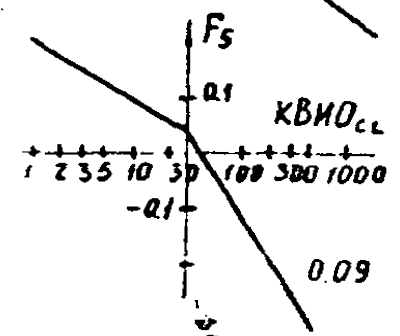
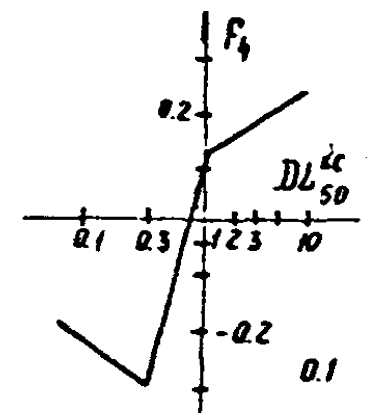
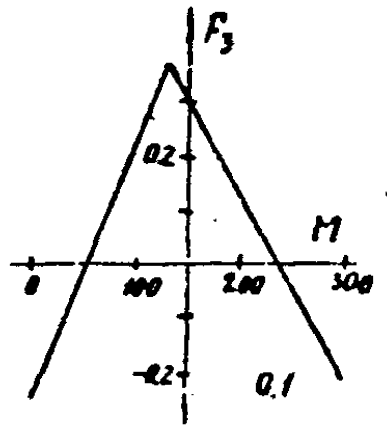
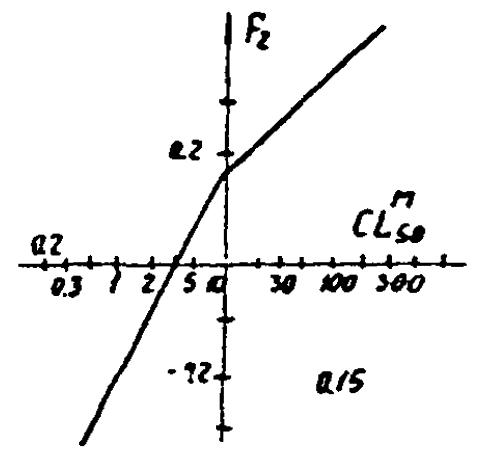
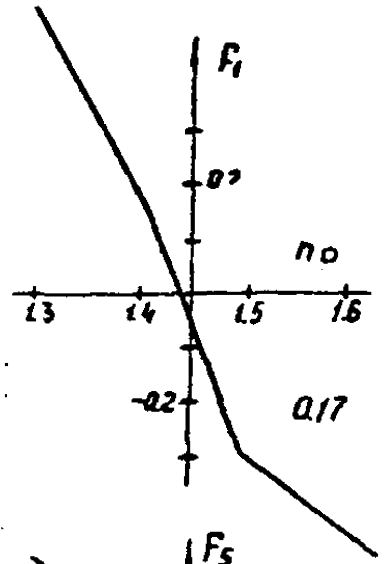
$$\text{альдегиды и кетоны} \quad \text{Lim}_{ch} = 6,19 + 0,268 \sqrt{\text{CL}_{50}} \quad (17)$$

$$\text{Lim}_{ch} = 2,50 + 2,56 \sqrt{\text{Lim}_{ac}} \quad (18)$$

$$\text{Производные акриловой и метакриловой кислот} \quad \lg \text{Lim}_{ch} = 0,93 \lg \text{CL}_{50} + 2,23 \quad (19)$$

$$\lg \text{Lim}_{ch} = 1,24 \lg \text{Lim}_{ac} + 0,46 \quad (20)$$

$$\text{нитрилы и цианиды, отщепляющую группу CN} \quad \lg \text{Lim}_{ch} = 0,58 \lg \text{Lim}_{ac} + 1,05 \quad (21)$$



Bi-Secompms	Molo	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
-------------	------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----

б) Обоснование коэффициента запаса. Коэффициент запаса складывается из данных о потенциальной и реальной опасности веществ. Для характеристики потенциальной опасности использована величина КВИО, т.е. отношение максимально достижимой концентрации паров вещества в воздухе при 20°C и его CL_{50} (КВИО_{св}) либо к Lim_{ac} (КВИО_{ас}). Биологическая активность вещества на разных уровнях воздействия оценена по величинам CL_{50} , Lim_{ac} и Lim_{ch} (по расчету). Кумулятивная активность вещества оценена по величинам зон хронического и биологического действия. Междвидовые различия в чувствительности подопытных животных (не менее 4-х видов грызунов - мышей, морских свинок, крыс, кроликов) оценены по величине КВР - отношению DL_{50} для наиболее устойчивого вида животных к DL_{50} для наиболее чувствительного при одном и том же пути введения в организм. Предусмотрено 2 варианта обоснования коэффициента запаса в зависимости от результатов эксперимента. При 1-ом варианте расчет коэффициента запаса проводится исходя из значений CL_{50} , Lim_{ch} , КВИО_{св}, Z_{ch} , КВР. Исходные данные приведены в таблице 1.

Согласно 2-му варианту расчет коэффициента запаса проводится в случае недостижимости в стандартных условиях эксперимента величин CL_{50} . В этом случае коэффициент запаса обосновывается исходя из значений Lim_{ac} , Lim_{ch} , Z_{ch} , КВИО_{ас}, КВР (таблица 2). Для расчета коэффициента следует в каждом из 5 разделов, обозначенных римскими цифрами, таблиц 1 или 2 (в зависимости от результатов эксперимента) найти графу, относящуюся к данным опыта и соответствующий им балл. Найденные таким образом баллы необходимо сложить, полученной сумме в таблице 3 соответствует определенное значение коэффициента запаса.

Таблица # I

Расчет коэффициента запаса по I-ому варианту

I	$Cl_{50} \text{ мг/м}^3$	≤ 500	501-500С	5001-50000	> 50000
	баллы	8	6	4	2
II	$L_{ch} \text{ мг/м}^3$	$\leq I$	I, I-100	II-100	> 100
	баллы	8	6	4	2
III	Z_{ch}	> 1000	1000-101	100-10	< 10
	баллы	8	6	4	2
IV	КЭМО с _с	> 300	300-30	29-3	< 3
	баллы	8	6	4	2
V	КЭР	> 9	9-3	< 3	-
	баллы	8	6	4	-

Таблица 2

Расчет коэффициента запаса по 2-ому варианту

I	$L_{ac} \text{ мг/м}^3$	< 10	10-100	101-1000	> 1000
	баллы	8	6	4	2
II	$L_{ch} \text{ мг/м}^3$	$\leq I$	I, I-10	II-100	> 100
	баллы	8	6	4	2
III	Z_{ch}	> 10	10-5	4,9-2,5	$< 2,5$
	баллы	8	6	4	2
IV	КЭМО (с _с)	> 10000	9999-1000	999-100	< 100
	баллы	8	6	4	2
V	КЭР	> 9	9-3	< 3	-
	баллы	8	6	4	-

Таблица 3

Величины коэффициента запаса в зависимости от суммы баллов

Сумма баллов	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34-40
Коэффициент запаса	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20

Расчетная величина $Lim_{сд}$ может быть апробирована в краткосрочном (30 дней) эксперименте, программа которого предусматривает проведение исследований на 8 группах белых крыс (всего не менее 68 животных). Исследование влияния вещества на организм проводят на 13-15 день, на 20-25 день и 28-30 день воздействия. Применяются следующие методы исследования:

а) суммационно-пороговый показатель с функциональной пробой - анодизацией головного мозга - для исследования функционального состояния центральной нервной системы; исследование поведенческих реакций.

б) изучение сорбционных свойств тканей основных органов и желез методом витального окрашивания.

Пороговый эффект характеризуется напряжением защитных механизмов при формировании начальных фаз интоксикации. На это указывает: 1) выявление наличия торможения в центральной нервной системе, появляющееся только при применении пробы - анодизации головного мозга, торможение поведенческих реакций; 2) обнаружение скрытого выраженного снижения, а затем и увеличения сорбционной способности тканей ряда желез внутренней секреции (гипофиза, щитовидной железы, надпочечников), а также отдельных внутренних органов. (С.М.Павленко, В.А.Гусева).

2.8. ОБУВ неорганических газов и паров рассчитывают по уравнениям (22-23)

$$\xi \text{ ОБУВ} = CI_{50} (\text{мм/л}) + 0,4 + \xi \text{ М, или в упрощенном виде (22)}$$

$$\text{ОБУВ} = 2,52 \cdot CI_{50} (\text{мг/л}) \quad (23)$$

2.9. ОБУВ для аэрозолей окислов и других малорастворимых соединений металлов рассчитывают по уравнению для растворимых соединений металлов - по уравнению (24-27)

$$\frac{1}{2} \text{ ОБУВ} = 0,85 \frac{1}{2} \text{ ДЛ}_{50} \text{ (мг/кг)} - 3,0 + \frac{1}{2} M - \frac{1}{2} N \quad (24)$$

$$\frac{1}{2} \text{ ОБУВ мг/м}^3 = 0,664 \frac{1}{2} \text{ ДЛ}_{50} \text{ мг/кг} - 1,59 \quad (25)$$

где: ДЛ₅₀ - смертельная доза для 50% мышей при внутрибрюшинном введении в последующим наблюдением в течение недели, выраженная в миллиатомах на килограмм массы тела (мг/кг);

N - число атомов металла в молекуле вещества

Расчет ОБУВ растворимых солей металлов по Lim_{ae} :

$$\frac{1}{2} \text{ ОБУВ мг/м}^3 = 0,7 \frac{1}{2} Lim_{ae} \text{ мг/кг} - 0,85 \quad (26)$$

Расчет ОБУВ растворимых соединений металлов по ДЛ₅₀ и Lim_{ae} при совместном их использовании:

$$\frac{1}{2} \text{ ОБУВ мг/м}^3 = 0,29 \frac{1}{2} \text{ ДЛ}_{50} + 0,48 \frac{1}{2} Lim_{ae} - 1,24 \quad (27)$$

2.10. Расчет ОБУВ с помощью митохондриальной тест-системы.

Метод основан на изучении влияния веществ на процессы дыхания в изолированных митохондриях печени крыс.

Расчет ОБУВ проводится на основе использования величины ДЛ₅₀ - концентрации, угнетающей дыхание изолированных митохондрий на 50%.

Величина ДЛ₅₀ может быть получена из литературы, либо в соответствии с "Методическими рекомендациями по экспрессному определению параметров токсикометрии новых химических агентов на изолированных митохондриях" (утв. Минздравом РСФСР 04.05.77).

2.10.1. Расчет величины ДЛ₅₀ при введении в желудок.

Расчет величины ДЛ₅₀ осуществляется по уравнению $\frac{I}{\text{ДЛ}_{50}}$ (28)

$$\text{мг/кг} \cdot \text{г} = 1,30 + 0,55 \frac{1}{2} \frac{I}{C_i}_{50}$$

Средняя ошибка расчетной величины ДЛ₅₀ составляет 1,72-3,0 раза, или 1,57±0,2 раза по абсолютной величине.

Пример расчета: экспериментально найденная величина C_i_{50} ариевой соли 2,4-дихлорбензооксиуксусной кислоты (2,4-Д) составляет $5 \cdot 10^{-3} M$; $I/C_i_{50} = 0,2 \cdot 10^2$; $\frac{1}{2} I/C_i_{50} 2,3$. Подставляя полученную величину в уравнение (28) имеем: $\frac{1}{2} I/\text{ДЛ}_{50} = 1,30 + 0,55 \cdot 2,3 =$

$$,30 + 1,265 = 2,565;$$

$$\int I/ДЛ_{50} = 2,565; I/ДЛ_{50} = 0,68 \cdot 10^2; ДЛ_{50} = 0,272 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$$

Исходя из молекулярной массы 2,4-Д, равной 243, находим расчетную ДЛ₅₀ в весовых единицах, равную 660 мг/кг (крысы).

2.10.2. Расчет величины СЛ₅₀ (однократная 2-х часовая ингаляционная нагрузка). Расчет осуществляется по уравнению

$$\int I/СЛ_{50} = 3,05 + 0,663 \int I/СЛ_{50} \quad (29)$$

Средняя ошибка расчетной величины СЛ₅₀ составляет 2,92 ± 0,48.

Пример расчета: экспериментально найденная величина СЛ₅₀ для SO₂ (в виде натриевой соли Na₂SO₃) составляет 2,4 · 10⁻² М. Отсюда I/СЛ₅₀ = 4,16 · 10¹, а $\int I/СЛ_{50} = 1,62$.

Подставляя эту величину в уравнение (29) найдем

$$\int I/СЛ_{50} = 3,05 + 0,663 \cdot 1,62 = 4,12$$

Если $\int I/СЛ_{50} = 4,12$, то I/СЛ₅₀ = 1,35 · 10⁴, а СЛ₅₀ = 7,5 · 10⁻⁵ М. Исходя из молекулярного веса SO₂, равного 64, переводом СЛ₅₀ в принятую в токсикологии высокую величину, которая составляет 4,8 мг/л. Согласно литературным данным, величина СЛ₅₀ для SO₂ варьирует от 2,6 до 6 мг/л.

2.10.3. Расчет порога однократного действия при 4-х часовой ингаляции (Lim_{дс}) осуществляется по уравнению (30)

$$\int I/Lim_{дс} \text{ (моль/л)} = 4,15 + 0,605 \int I/СЛ_{50} \quad (30)$$

средняя погрешность расчета составляет 3,13 ± 1,13

Примечание. В связи с тем, что экспериментально определенными величины Lim_{дс} сильно варьируют в зависимости от использования методов и критериев определения порога, к расчетам этого токсиметрического параметра следует относиться с известной осторожностью.

2.10.4. Расчет величины ОБУВ для воздуха рабочей зоны проводится согласно уравнению (31).

$$\int I/ОБУВ \text{ (моль}^{-1} \cdot \text{м}^3) = 6,64 + 0,766 \int I/СЛ_{50} \quad (31)$$

Средняя погрешность расчета составляет $6,5 \pm 1,90$

Пример расчета величины ОБУВ.

$С_{i50}$ для п-хлортолуола (п-ХТ) равна $0,126 \text{ М}$

$f_{i50} = 0,099$; $f_{i/OБУВ} = 6,04 + 0,766 \cdot 0,899 = 6,73$;

$i/OБУВ = 5,359 \cdot 10^6$; $OБУВ = 1,86 \cdot 10^{-7}$ моль/л, или, с учетом молекулярного веса п-ХТ (126,6), $1,86 \cdot 10^{-7} \times 126,6 = 2,36 \cdot 10^{-6}$ г/л.

В принятой для гигиенического нормирования системе единиц ($\text{мг}/\text{м}^3$) получаем: $2,36 \cdot 10^{-5} \cdot 10^6 = 23,6 \text{ мг}/\text{м}^3$. Утвержденная в законодательном порядке величина ПДК п-ХТ для воздуха рабочей зоны равна $10 \text{ мг}/\text{м}^3$ (с учетом действия вещества на репродуктивную функцию).

2.II. Обоснование ОБУВ веществ на основе порога неспецифической реакции организма методом фракционного голодания.

Для расчета величины ОБУВ необходимо нахождение следующих параметров токсикометрии: DL_{50} исследуемого вещества при однократном внутрибрюшном введении (DL_{50} в/бр.) CL_{50} ($\text{мг}/\text{л}$), порога по методу фракционного голодания (L_{in} и др.) в двукратных шагах от DL_{50} в/бр.

Соотношение между выражением доз в шагах и в дозах от DL_{50} подчиняется формуле 2^{-N} , где N - порядковый номер шага; так, дозе 2 шага соответствует $1/4$ от DL_{50} (2^{-2}), дозе 10 шагов - $1/1024$ DL_{50} (2^{-10}) - и т.д. При определении величин L_{in} и др. а также порога по иным показателям, испытываются дозы, составляющие целое число двукратных шагов от DL_{50} . Вещества растворяются в воде (в случаях плохой растворимости - с помощью эмульгатора ОП-7 или любого другого, нетоксичность которого доказана). При этом варьирует лишь концентрация вещества в растворе, но не количество раствора: оно всегда составляет $0,01 \text{ мл}$ на 1 г массы тела мыши.

Исследование действия веществ методом фракционного голодания осуществляется следующим образом.

Не менее, чем за неделю до опыта, мыши-самцы двух-пятидесяти-ного возраста расселяются по 60-65 особей в каждую ванночку (клетку). В день опыта (утром) из них формируется 5 экспериментальных групп, выравненных по средней массе тела, животные маркируются групповыми метками (внутри каждой метки одинаковые) и затравливаются внутрибрюшинно (2,3 и 4-ая группы, I и 5-я группы - контрольная). После этого они на 6 часов лишаются воды и пищи (первое голодание), затем кормятся в течение 3-х часов и снова лишаются пищи на 14 часов (второе голодание). В ходе голоданий - насыщений мыши периодически взвешиваются. Режим взвешивания: перед первым голоданием; после первого голодания; через 1,2 и 3 часа после начала первого насыщения; после второго голодания; через 1,2,4 и 6 часов после начала второго насыщения (всего 10 взвешиваний). Взвешивание мышей - групповые, по 10 животных вместе, с точностью до 0,5 г. Перед каждым взвешиванием мыши сортируются в соответствии с их групповой принадлежностью, после взвешивания снова объединяются. По итогам эксперимента определяется интегральный динамический показатель (ИДП): сумма модулей отливки в прибавке массы тела сравниваемых групп по всем интервалам между взвешиваниями в единицах, соответствующая 0,25 г. Сравниваются две контрольные группы между собой и каждая подопытная - со средним результатом для двух контрольных. Серии, в которых ИДП при сравнении двух контролей между собой оказывается больше 40, исключаются из рассмотрения (взбрасываются). Для прочих серий показателем наличия токсического эффекта считается $ИДП > 40$, что соответствует вероятности случайного результата менее 0,001 (по данным "холостых" серий). На основании испытания нескольких доз исследуемого вещества определяется минимальная доза, вызывающая токсический эффект ($L_{100} ИДП$). Правила определения $L_{100} ИДП$:

а) Первоначально испытываются четные шаги от ДД 50. Если при этом минимальная эффективная доза оказывается от 4 до 10 шагов исключительно, то порог уточняется до двухкратного шага. Во всех остальных случаях достаточно определение порога с точностью до четырехкратного шага.

б) Порог считается найденным, когда две большие дозы эффективны, т.е. дают превышение граничной величины ИДП, а три меньшие - неэффективны.

в) В случае получения данных, противоречащих постулату о прямой зависимости наличия или отсутствия эффекта от дозы, варианты воздействия, давшие парадоксальные результаты, проверяются дважды. Таким образом, по каждому из таких вариантов накапливаются три результата. Доза оценивается как эффективная, если в двух случаях из трех получено превышение граничной величины ИДП, и как неэффективная - если в двух случаях из трех граничная величина не достигается.

г) Доза больше 4 шагов от ДД 50 можно не испытывать. Если эта доза окажется минимальной эффективной или неэффективной, порог квалифицируется как "менее 5 шагов".

После нахождения $L_{\text{ИДП}}$ иди (в двухкратных шагах от ДД 50 в/бр) необходимо по табл.4 определить значение Д - дистанции от СД 50 до ОБУВ (тоже в двухкратных шагах). Дальнейший расчет гигиенического норматива производится по формуле: $\text{ОБУВ} = \frac{\text{СД}_{50}}{2^{-D}}$ (32)

Таблица № 4

$L_{\text{ИДП}}$	Д	$L_{\text{ИДП}}$	Д	$L_{\text{ИДП}}$	Д	$L_{\text{ИДП}}$	Д	$L_{\text{ИДП}}$	Д
менее									
5	6	8	8	12	12	20	16	28	20
5	7	9	9	14	13	22	17	30	21
6	7	10	10	16	14	24	18	32	22
7	8	11	11	18	15	26	19	34	23

Пример, Пусть для какого-либо вещества CL_{50} составляет 3 мг/л (3000 мг/м^3), а L_{100} иди (в шагах от ДД 50) равен 16, По табл.4 находим, что данной величине L_{100} иди соответствует дистанция от CL_{50} до ОБУВ (д), равная 14 шагам. Тогда ОБУВ будет равен $3000 \text{ мг/м}^3 \times 2^{-14} = \frac{3000}{16384} \text{ мг/м}^3 = 0,18 \text{ мг/м}^3$ (с округлением до сотых).

Экспериментальное определение CL_{50} может быть заменено расчетом этого параметра по формуле: CL_{50} (в мг/л) = $K : ДД_{50} \text{ в/бр}$ (г/кг).

Для нахождения величины коэффициента K осуществляют следующий опыт. Раствор вещества, соответствующий $ДД_{50}$ в/бр разводят в 4 раза и с помощью шприца вводят шести мышам внутривенно (в ретроорбитальный венозный синус). Если гибели мышей не наблюдается, или гибнет одна мышь из шести, коэффициент K принимают равным 15. В противном случае (при гибели большего числа мышей), вещество разводят еще в 2 раза (теперь разведение соответствует $1/6 ДД_{50}$ в/бр.) и опыт повторяют (на другие 6-ый мыша). Если после этого гибели не наблюдается, или гибнет менее пяти мышей и 6-ти то принимают величину K , равную 5. Если от второй дозы погибают все животные (или 5 или 6), то принимают величину K , равную 0,8. Дальнейший расчет гигиенического норматива на основании исчисленной величины CL_{50} не отличается от такового при использовании CL_{50} экспериментальной.

Ограничением способа является неприменимость его для нормирования соединений, в токсическом эффекте которых лимитирующим фактором является при поражении почечной ткани. В случае, когда есть основания подозревать важность кожного пути поступления яда, он должен исследоваться дополнительно традиционными методами

То же относится и к эффекту, объединяемым в группу "специфических" (эмбриотропное, тератогенное, канцерогенное и мутагенное действие ядов).

3. Определение ОБУВ веществ, относящихся к изученным в токсикологическом плане классам или группам химических соединений.

3.1. Для органических соединений, находящихся в воздухе в виде паров либо смеси паров и аэрозолей, рекомендуется следующие уравнения.

Класс или группа соединений	Уравнение
Углеводороды предельные алифатические	ОБУВ = 0,001 · CI ₅₀ (33)
Углеводороды с непредельной связью в открытой цепи	ОБУВ = 0,0004 · CI ₅₀ (34)
Хлоруглеводороды предельные алифатические	ОБУВ = 0,0005 · CI ₅₀ (35)
Хлоруглеводороды непредельные	ОБУВ = 0,0002 · CI ₅₀ (36)
Хлорбензолы, хлороксилолы хлорнафталины	ОБУВ = 0,0025 · CI ₅₀ (37)
Бромуглеводороды без непредельных связей в открытой цепи	ОБУВ = 0,00025 CI ₅₀ (38)
Спирты предельные алифатические с атомами F или без них, фенолы без непредельных связей в боковых цепях	$\frac{1}{0,75 + \frac{1}{M}}$ ОБУВ = 0,286 · $\frac{1}{M}$ CI ₅₀ мг/л (39)
Спирты непредельные алифатические с одной двойной связью	$\frac{1}{1,10 + \frac{1}{M}}$ ОБУВ = 0,286 · $\frac{1}{M}$ CI ₅₀ мг/л (40)
То же с двумя двойными или одной тройной связью	ОБУВ = 0,286 · $\frac{1}{1,35 + \frac{1}{M}}$ CI ₅₀ мг/л (41)
Простые эфиры предельные алифатические	ОБУВ = 0,001 + CI ₅₀ (42)
Простые эфиры алифатические непредельные	ОБУВ = 0,0003 · CI ₅₀ (43)
Органические кислоты и их ангидриды	ОБУВ = 0,001 · CI ₅₀ (44)
Эстерованные органические кислоты	ОБУВ = от 0,00016 CI ₅₀ до 0,0005 CI ₅₀ (45)

Хлорангидриды органических кислот	ОБУВ = 0,0025 . CI ₅₀	(46)
Сложные эфиры (без фосфора)	ОБУВ = 0,001 CI ₅₀	(47)
Ацетаты, акрилаты	ОБУВ = 0,0025 . CI ₅₀	(48)
Хлорированные сложные эфиры	ОБУВ = 0,0005 . CI ₅₀	(49)
Альдегиды	ОБУВ = 0,51 CI ₅₀ мг/л - 0,92 + $\frac{1}{2}M$	(50)
Кетоны предельные алифатические	ОБУВ = 0,008 . CI ₅₀	(51)
Хлорацетоны	ОБУВ = 0,001 . CI ₅₀	(52)
Кетоны непредельные алифатические	ОБУВ = 0,00001 . CI ₅₀ до 0,0002 . CI ₅₀	(53)
Гетероциклические соединения	ОБУВ = 0,0005 . CI ₅₀	(54)
Нитросоединения	ОБУВ = 0,002 . CI ₅₀	(55)
Нитросоединения алифатические с 3 и 4 группами	ОБУВ = 0,00063 . CI ₅₀	(56)
Амины разнообразные	ОБУВ = 0,001 . CI ₅₀	(57)
Нитрилы, цианиды, изоцианаты (с группой C≡N или C=N)	ОБУВ = 0,78 $\frac{1}{2}CI_{50}$ (мг/л) - 0,67 + $\frac{1}{2}M$	(58)
Нитро- и аминосоединения ряда бензола	ОБУВ = 0,0116 Lim_{act} + 0,27	(59)

$$\frac{1}{2} \text{ ОБУВ} = 0,67 \frac{1}{2} \text{ ДЛ}_{50} - 2,35 \quad (60)$$

Расчет ОБУВ органических соединений, находящихся в воздухе в виде смеси паров и аэрозоля производят по уравнениям (63-69). Расчет ОБУВ проводят исходя из величины ДЛ₅₀ при введении в желудок.

Для класса углеводородов	ОБУВ = 0,016 ДЛ ₅₀	(63)
- " - галоидуглеводородов	ОБУВ = 0,001 ДЛ ₅₀	(64)
- " - спиртов	ОБУВ = 0,0025 ДЛ ₅₀	(65)
- " - аминов	ОБУВ = 0,005 ДЛ ₅₀	(66)
- " - нитросоединений	ОБУВ = 0,002 ДЛ ₅₀	(67)
- " - гетероциклических соединений	ОБУВ = 0,002 ДЛ ₅₀	(68)
- " - сложных эфиров	ОБУВ = 0,002 ДЛ ₅₀	(69)

*) для этой же группы соединений, находящихся в воздухе в виде аэрозоля, расчет ОБУВ рекомендуется по уравнениям (61-62)

$$\frac{1}{2} \text{ ОБУВ} = 0,92 \frac{1}{2} \text{ Lim}_{act} - 1,65 \quad (61)$$

$$\frac{1}{2} \text{ ОБУВ} = 0,66 \frac{1}{2} \text{ ДЛ}_{50} - 2,11 \quad (62)$$

3.2. Для расчета ОБУВ членов гомологических рядов, в которых уже имеются нормированные гомологи, используется зависимость

$$\text{ОБУВ} = \frac{M \cdot 1000}{\sum \ell_i} \quad (70)$$

где $\sum \ell_i$ - сумма величин биологических активностей химических связей атомов в молекуле нормируемого вещества; значения ℓ_i для разных гомологических рядов соединений, вычисленные как средние величины из нормированных гомологов ряда, приведены в таблице.

Значение биологической активности химических связей нормированных соединений различных гомологических рядов.

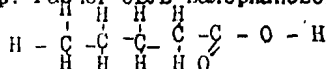
Химическая связь	ℓ_i (./мм)	Ряд соединений
$\geq C-H$	0,0	Предельные, непредельные, циклические и нециклические углеводороды
$\geq C-C \leq$	6,5	Предельные углеводороды ряда метана
$> C=C <$ (открытая связь)	459,0	Непредельные углеводороды ряда этилена
$-C=C-$ (сопряженная связь)	842,0	Диэтиленовые углеводороды
$-C \equiv C-$	4122,0	Непредельные углеводороды ряда ацетилена
$\geq C-C \leq$	243,0	Предельные циклические углеводороды (циклопарафины)
$> C=C <$	5116,0	Непредельные циклические углеводороды
$> C=C <$	4957,0	Незамещенные ароматические углеводороды (бензол)
$> C=C <$	504,0	Замещенные ароматические углеводороды ряда бензола
$> C=C <$	1073,0 31503,0	Ароматические углеводороды с конденсированными кольцами: двумя кольцами (ряд нафталина) тремя кольцами (ряд фенантрена)
$> C=O$	352,0	Предельные кетоны жирного ряда

	2	3
>C=O	97647,0	Непредельные кетоны жирного ряда
>C=O	8311,0	Циклические кетоны
>C=O	21721,0	Ароматические кетоны
>C=O	933708,0	Хиноны
>C=O	15625,0	Предельные альдегиды жирного и ароматического рядов
>C=O	209767,0	Непредельные альдегиды жирного ряда
>C-O-	303,0	Предельные эфиры жирного ряда
>C-O-	2260,0	Непредельные эфиры жирного ряда
>C-O-	7647,0	Эфиры алициклического и ароматического рядов
>C-O-	976,0	Ацетали
>C-O-	25526,0	Органические трехчленные окисы
>C-C-	49303,0	Ненасыщенные (пятичленные) гетероциклы с одним атомом кислорода (ряд фурана)
>C-C-	307,0	Гетероциклы (пятичленные) с двумя атомами кислорода
>C-C-	2425,0	Шестичленные гетероциклы с двумя атомами кислорода
-O-H	10073,0	Предельные одноатомные спирты жирного ряда
-O-H	231862,0	Одноатомные фенолы
-O-H	2522,0	Простые эфиры этилен- и диэтиленгликоля
-O-O-	1411288,0	Органические перекиси
-O-H	-6943,0	Предельные монокарбоновые кислоты жирного ряда
-O-H	-200994,0	Непредельные монокарбоновые кислоты жирного ряда
-O-H	1183129,0	Моно- и дикарбоновые кислоты ароматического ряда
>C-O-	68158,0	Ангидриды предельных кислот жирного ряда
>C-O-	65,5	Сложные эфиры предельных жирных кислот

1	2	3
$\Rightarrow \text{O}-\text{O}-$	-45071,0	Сложные эфиры непредельных эфиров и (или) кислот
$\Rightarrow \text{O}-\text{O}-$	130798,0	Сложные эфиры ароматических кислот (фталаты)
$\equiv \text{N}=\text{O}$	4601,0	Оксиды азота
$\equiv \text{N}-\text{O}-$	2300,0	То же
$\equiv \text{C}-\text{N} \equiv$	-6591,0	Мононитропарафины
$\equiv \text{C}-\text{N} \equiv$	132030,0	Три- и тетранитрометан
$\equiv \text{C}-\text{N} \equiv$	118467,0	Циклические мононитросоединения
$\equiv \text{C}-\text{N} \equiv$	27523,0	Ароматические мононитросоединения
$\equiv \text{C}-\text{N} \equiv$	73482,0	Ароматические ди- и тринитросоединения
$\Rightarrow \text{C}-\text{N} \equiv$	1359757,0	Ароматические моно- и динитро-спирты
$\equiv \text{N}-\text{H}$	281,0	Аммиак
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	8978,0	Низшие (до C_6) предельные первичные алифатические амины
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	212423,0	Высшие (C_7-C_{20}) предельные и непредельные первичные алифатические амины
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	35926,0	Вторичные алифатические амины и диамины
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	3650,0	Предельные третичные алифатические амины
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	95039,0	Циклические амины
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	928469,0	Незамещенные первичные ароматические амины (анилин)
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	27195,0	Замещенные (первичные, вторичные и третичные) ароматические амины и диамины
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	326403,0	Ароматические эфиры
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	-6725,0	Алифатические аминокислоты
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	3400,0	Алифатические аминоспирты
$\equiv \text{C}-\text{N} <$	91443,0	Гетероциклические азотсодержащие соединения (гомологи этиленмина)

1	2	3
C-N< (a) C=N- (б)	5236,0(a) 10472,0(б)	Ароматические шестичленные азот-содержащие предельные соединения, с одним гетероатомом азота (ряд, пиридина)
C-N< (a) C=N- (б)	74006,0(a) 148012,0(б)	Ароматические шестичленные азот-содержащие непредельные соединения с одним гетероатомом азота
C-N<	3007,0	Гетероциклические соединения с одним атомом азота и кислорода (-алкилпроизводные морфолина)
>N-N<	358865,0	Гидразин
>C-S-	-2643,0	Гетероциклические (пятичленные) непредельные соединения с одним атомом серы
-S-H	1350,0	Сероводород
>C-S-	54698,0	Меркаптаны
-C≡N	3386,0	Предельные цианиды
-C≡N	2232828,0	Непредельные цианиды
-C≡N	143972,0	Ароматические цианиды

Пример: Расчет ОБУВ валериановой кислоты:



$$\sum \rho_i = 9 + \rho_i(>C-H) + 4 \cdot \rho_i(C-C<) + 1 \rho_i(>C=O) + 1 \rho_i(C-O-) + \\ + 1 \rho_i(-O-H) = 9 + 0,8 + 4 \cdot 51,4 + 1 \cdot 1 \cdot (-12517,8 + 1 \cdot 21987,7 + \\ + 1 \cdot 8507,7 + 1 \cdot 8507,9 = 18190,6$$

$$\text{ОБУВ} = \frac{102,0}{18190,6} \cdot 1000 = 5,6 \text{ мг/м}^3.$$

Утвержденная в законодательном порядке ПДК валериановой кислоты составляет 5 мг/м³.

3.3. Для пестицидов рекомендуется проводить расчеты по уравнениям (71-91).

Исходными показателями эти уравнения предусматривают ДЛ 50 при введении в желудок, СЛ 50, для мышей, крыс (экспозиция соответственно по 2 и 4 часа), ДЛ* 50 при нанесении на кожу и коэффициент кумуляции (T_g).

Для пестицидов всех групп расчет ОБУВ проводит по уравне-

ниями:

$$\text{ОБУВ} = 0,58 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) - 1,96 \quad (71)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,47 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,11 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) - 2,02 \quad (72)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,52 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,04 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) - 2,13 \quad (73)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,46 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,06 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) + 0,04 \text{ ДЛ}_{50}^{\text{II}} - 2,12 \quad (74)$$

Расчет ОБУВ для фосфорорганических пестицидов - по

уравнениям:

$$\text{ОБУВ} = 0,52 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) - 1,6 \quad (75)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,3 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,25 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) - 1,93 \quad (76)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,46 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,04 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) - 1,89 \quad (77)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,28 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,24 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) + 0,035 \text{ ДЛ}_{50}^{\text{II}} - 2,09 \quad (78)$$

Для высокотоксичных и высоколетучих фосфорорганических

пестицидов рекомендуются уравнения:

$$\text{ОБУВ} = 0,47 \text{ ДЛ}_{50} - 1,36 \quad (79)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,38 \text{ ДЛ}_{50} + 0,035 \text{ ДЛ}_{50}^{\text{II}} - 1,47 \quad (80)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,74 \text{ Лим}_{\text{ае}} - 0,74 \quad (81)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,15 \text{ Лим}_{\text{ае}} + 0,79 \text{ Лим}_{\text{сн}} - 0,69 \quad (82)$$

$\text{Лим}_{\text{сн}}$ рассчитывается по уравнению

$$\text{Лим}_{\text{сн}} = 0,52 \text{ Лим}_{\text{ае}} + 0,09 \text{ ДЛ}_{50} - 0,88 \quad (83)$$

Расчет ОБУВ для хлорорганических пестицидов по уравне-

ниями:

$$\text{ОБУВ} = 0,97 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) - 3,06 \quad (84)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,74 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,22 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) - 3,13 \quad (85)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,9 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,06 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) - 3,21 \quad (86)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,77 \text{ ДЛ}_{50} (\text{мг/кг}) + 0,12 \text{ ДЛ}_{50}^X (\text{мг/кг}) + 0,06 \text{ ДЛ}_{50}^{\text{II}} - 3,25 \quad (87)$$

Для пестицидов - производных карбаминной, тио- и

дитиокарбаминной кислот - по уравнениям:

$$\text{ОБУВ} = 0,2 \text{ ДЛ } 50 \text{ (мг/кг)} - 0,81 \quad (88)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,01 \text{ ДЛ } 50 \text{ (мг/кг)} + 0,28 \text{ ДЛ } 50^x \text{ (мг/кг)} - 1,18 \quad (89)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,14 \text{ ДЛ } 50 \text{ (мг/кг)} + 0,02 \text{ ДЛ } 50 - 0,81 \quad (90)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,12 \text{ ДЛ } 50 \text{ (мг/кг)} + 0,23 \text{ ДЛ } 50 \text{ (мг/кг)} + 0,013 \text{ ДЛ } 50 + 0,013 \quad (91)$$

3.4. Определение ОБУВ продуктов микробиологического синтеза, обладающих сенсибилизирующими свойствами, проводится по уравнению:

$$\text{ОБУВ} = 0,3 \text{ ДЛ } 50 + 0,9 \text{ ДЛ } 50 - 1,66 \text{ / мг/м}^3 \text{ /} \quad (92)$$

Определение ДЛ_{50} продуктов микробиологического синтеза проводится в соответствии с "Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования ЦДК гидролитических ферментных препаратов микробиологического синтеза в воздухе рабочей зоны" (№ 2339-81).

3.5. Определение ОБУВ по токсикологическим характеристикам.

Для коенобиотиков, продуктами биотрансформации которых являются естественные метаболиты организма, за ОБУВ принимается такая концентрация вещества в воздухе при однократном его воздействии, при которой количество метаболита в моче к следующим суткам достигает уровня естественного содержания.

Для расчета указанной величины необходимо определять содержание метаболитов в моче животных на разных уровнях воздействия (не менее 3 уровней), а затем по уравнению регрессии вычислить такую концентрацию вещества в воздухе, при которой содержание метаболитов достигает уровня естественного фона. Расчет возможен и графическим путем: построить прямую, отражающую зависимость содержания метаболитов в моче от концентрации вещества в воздухе, и продолжить ее до пересечения с уровнем естественного фона. Перпендикуляр, опущенный на точки пересечения указанных прямых, будет соот-

ветствовать величине ОБУВ (Г.Г.Авилова и соавторы).

3.6. Определение ОБУВ по электронным характеристикам молекул.

Определение ОБУВ производных толуола, содержащих только атомы галогенов в метильной группе и бензольном кольце, проводится по величине индекса прочности донорно-акцепторной связи при координации молекул этой группы веществ с рецепторами через атомы галогена проводится по уравнениям (93-94)

а) для веществ обладающих общетоксическим действием

$$\beta_{\text{ОБУВ}} = -2,4 + 0,109 \left(\frac{E_D + A^-}{\beta^2} \right) \quad (93)$$

б) для веществ, обладающих раздражающим действием

$$\beta_{\text{ОБУВ}} = -0,2 + 0,027 \left(\frac{E_D + A^-}{\beta^2} \right) \quad (94)$$

Индекс прочности донорно-акцепторной связи вычисляется по формуле:

$$\frac{E_D + A^-}{\beta^2} = \sum_i^{\text{occ}} \sum_j^{\text{vac}} \frac{c_2^i d_j}{\epsilon_2 - \epsilon_i}$$

ϵ_1 - энергия занятых электронами спин-орбиталей

ϵ_2 - энергия акцепторного уровня рецептора. Нецелое не конкретизируется, для ϵ_2 принимается значение - 8 эВ

c_j - коэффициенты разложения молекулярных орбит по атомным орбитам

d_j - резонансный интеграл для взаимодействия между молекулярной орбиталью рецептора и ψ_j - атомной орбиталью галогена.

Суммирование в правой части формулы проводится по занятым орбитальям (ϵ_1) изучаемой молекулы и по атомным орбитальям (ϵ_2) галогена.

Расчеты электронного строения молекул проводятся по методу простого пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ПДП/2). Для прогнозирования ОБУВ галогенных производных толуола на основании расчетов электронного строения необходимо в биологическом эксперименте предварительно определить, обладает ли вещество раздра-

жающим или общетоксическим действием.

3.7. Определение ОБУВ веществ, для которых установлены ЦК в атмосферном воздухе населённых мест или в воде водоемов санитарно-бытового водопользования, проводится по уравнениям:

$$\text{ОБУВ} = (-1,69 + 0,481 \text{ ЦК м.р.})^2 \quad (95)$$

$$\text{ОБУВ} = (-1,68 + 1,53 \sqrt{\text{ЦК}_{\text{ср.}}})^2 \quad (96)$$

$$\text{ОБУВ} = -13 + 97 \text{ ЦК}_{\text{в}} (\text{мг/л}) \quad (\text{при } \text{ЦК}_{\text{в}} \geq 0,1) \quad (97)$$

$$\text{ОБУВ} = (0,499 + 4,45 \sqrt{\text{ЦК}_{\text{в}} (\text{мг/л})})^2 \quad (98)$$

Определение ОБУВ органических веществ, обладающих раздражающими свойствами, проводится по уравнениям:

$$\xi \text{ ОБУВ} = 2,09 + 1,03 \xi \text{ ЦК}_{\text{ср.}} \quad (99)$$

$$\text{ОБУВ} = 1,56 + 47,9 \text{ ЦК м.р.} \quad (100)$$

С выходом настоящих методических указаний утрачивают силу "Методические указания по применению расчётного метода обоснования ориентировочных безопасных уровней воздействия

ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны", утверждённые Минздравом СССР (№ 1599-77 от 02.02.77) .

Литература

1. Авилова Г.Г., Малинина Е.М., Мальцева Н.М., Карпухина Е.А. Исследование токсикологических характеристик бензола для оценки степени вредности его действия. Гигиена труда и профзаболевания, 1975, № 8, с.27-30.
2. ГОСТ 12.1.007-76 "Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности".
3. Изменение № I ГОСТ 12.1.007-76.
- Информационный указатель стандартов, 1981, № 12.
4. Заева Г.И. Установление ПДК профессиональных ядов. В кн: "Способы определения токсичности и опасности химических веществ", М., 1979, с.37-46.
5. Иванов Н.Г. "К вопросу об ускоренном гигиеническом нормировании промышленных веществ, обладающих раздражающим действием". Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1978, № 6, с.51-52.
6. Иванов Н.Г., Сидоров К.К., Максимов Г.Г. "Научные основы ускоренных методов обоснования санитарных стандартов в СССР". В сб. "Новые методы установления ПДК вредных веществ. М., 1983, с.25-30.
7. Каган Ю.С., Сапожников Л.М., Овсенко Г.И. "Дифференцированный подход к установлению расчетных ОБУВ отдельных групп пестицидов". Материалы 2-го Всесоюзного симпозиума "Применение математических методов для оценки и прогнозирования реальной опасности нашествия пестицидов во внешней среде и организме", Киев, 1976, 78-80.
8. Крисовский Г.И., Бинигин М.А., Теплякина Л.А., Жолдакова З.И., Юрова Е.А., Удальцова И.П., Сидоров К.К., Шербаков Б.Д. "Расчетные методы прогнозирования безвредных уровней веществ в различных объемах окружающей среды". В сб. "Гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М., 1979, вып.7, с.43-45.

9. Люблина Е.И., Михеев М.И., Дворкин Э.А., Сидоров Г.И., Лисман М.Б. "Возможность расчета ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) органических веществ по доступным физико-химическим константам и параметрам острой токсичности". В сб. "Некоторые вопросы экологической промышленной токсикологии". М., 1977, с.28-44.

10. Максимов Г.Г., Хакимов Б.В. "Прогнозирование ОБУВ новых химических веществ в воздухе рабочей зоны по комплексу показателей с помощью многомерных сплайнов".

Депонированная рукопись, Д-4953.

11. Новиков С.М. "Изучение связей между параметрами токсичности и ПДК в отдельных группах вредных веществ". Гигиена и санитария, 1982, № 3, с.80-82.

12. Павленко С.М., Юдина Т.В., Гусева В.А. "Методические подходы к оценке скрытых реакций некоторых систем организма при различных путях поступления токсических веществ". Гигиена и санитария, 1975, № 10, с.55-60.

13. Ротенберг Ю.С. "Классификация коензимотиков по локализации их действия на ферментные системы митохондрий". Биол. эксперим. биол. и мед., 1982 г., с.42.

14. Сидоров К.К. "Система обоснования коэффициента запаса при установлении ПДК летучих веществ в воздухе рабочей зоны". Гигиена труда и профзаболевания, 1980, № 3, с.17-20.

15. Сперанский С.В. "Малая токсиметрия". Гигиена труда и профзаболевания, 1983, № 1, с.50-51. Там же, 1983, № 5, с.63, там же, 1984, № 3, с.57-58.

16. Уланова И.П., Дьячков П.И., Халепо А.И. "Электронное строение, параметры токсиметрии и гигиенические регламенты для галодипроизводных толуола".

Гигиена труда и профзаболевания, 198, № с.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

- CI₅₀ - смертельная концентрация вещества, вызывающая гибель 50% мышей или крыс при соответственно 2 и 4 часовом ингаляционном воздействии и последующем 14 дневном сроке наблюдения.
- иас - порог острого (однократного) действия вещества для крыс при 4 часовом ингаляционном воздействии.
- CI₅₀ - смертельная доза, вызывающая гибель 50% мышей или крыс при однократном введении вещества в желудок и последующим 14 дневном сроке наблюдения.
- молекулярная масса
- lim_{ch} - порог хронического действия для подопытных животных при ингаляционном воздействии на протяжении 4 месяцев по 4 часа в день 5 раз в неделю.
- lim_к - порог раздражающего действия для подопытных животных (к - крыс) при однократном 4 часовом ингаляционном воздействии.
- lim_ч - порог раздражающего действия для человека при кратковременном воздействии по субъективным и объективным показателям.
- Z_к - зона раздражающего действия, отношение $lim_{к} \times lim_{ch}$
- ШНО_к - отношение максимально достижимой концентрации паров вещества в воздухе при 20°C к CI₅₀, $lim_{к}$.
- ШНО_ч - отношение максимально достижимой концентрации паров вещества в воздухе при 20°C к
- Z_{ch} - зона хронического действия, отношение $lim_{иас}$ к lim_{ch}
- Z_{биол} - зона биологического действия, отношение CI₅₀ к $lim_{к}$
- п.р. - максимально разовая концентрация вещества в атмосфере населенных мест
- К_{ср} - среднесуточная концентрация вещества в атмосферном воздухе населенных мест

ПДК_в - предельно допустимая концентрация веществ в воде водоемов санитарно-бытового водопользования.

Limac - порог аллергенного действия вещества при ингаляции

Алгоритмы уравнений для расчета ОБУВ

№ уравнений	Авторы
1-3, 9-11	Новиков С.М.
4-6	Иванов Н.Г., Германова А.Л.
6	Иванов Н.Г., Бидевкина М.В.
8	Иванов Н.Г., Ковязин В.Г.
12	Максимов Г.Г., Хакимов Б.В.
13-21	Сидоров К.К.
22-24, 33-58, 63-69	Люблина Е.И., Михеев М.И., Дворкин Э.А., Сидорин Г.И., Лисман М.Б.
25-27	Фролова А.Д., Лисман М.В., Дворкин Э.А., Бергснер Е.Г.
29-31	Ротенберг К.С.
32	Сперанский С.В.
33-63	Воспаланко Н.И., Звездай В.И., Халепо А.И.
70	Заева Г.И.
71-81	Каган К.С., Сасинович Л.М.
92	Иванов Н.Г., Зельцер П.Л., Хрустов И.Е.
93-94	Уланова И.П., Дьячков П.Н., Халепо А.И.
95-98	Сидоров К.К., Уланова И.П., Тепкина Л.А., Минигин М.А., Красовский Г.Н., Еолдакова Э.И., Щербанов Б.Д.
99-100	Тепкина Л.А., Иванов Н.Г.

Подп. в печ. Л. 36993
13.01.62 Объем 2,25 п. л. Зак. 467 Тираж 1250

Тип. ХОЗУ Миннефтехимпрома СССР