

УДК 613.632.2:661.163.2:001.5

ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНОГО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТЫ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Кирсенко В. В., Яструб Т. А.

Государственное учреждение «Институт медицины труда Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Вступление. Фосфористая кислота – широко известный продукт, применяемый в химическом синтезе в качестве восстановителя, производстве фосфитов для процессов водоподготовки, производстве пестицидов и агрохимикатов. Несмотря на столь широкое применение, гигиеническая регламентация фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны отсутствует. Необходимость в регламентации фосфористой кислоты в Украине появилась в связи с использованием ее в технологическом процессе производства отечественных фунгицидных препаратов, где она применяется в виде водного раствора, а также в качестве реактива для получения соли – фосфита алюминия.

Цель исследований – обосновать ориентировочно безопасный уровень воздействия (ОБУВ) фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны для регламентации ее практического применения в технологическом процессе производства химических средств защиты растений.

Материалы и методы исследований. Обоснование ОБУВ фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны осуществлялось с использованием традиционного для отечественного регламентирования метода – расчетных уравнений (моделей), основанных на известных экспериментально установленных токсиметрических параметрах с учетом химической структуры вещества, класса опасности, физико-химических свойств, характера биологического действия и др.

Результаты. На основании анализа литературных данных сделан вывод, что по параметрам токсиметрии фосфористая кислота относится к веществам 2 класса опасности «высокоопасные», обладает сильным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз. Основным показателем в токсикологической оценке фосфористой кислоты является неизбирательное раздражающее действие, параметры которого (Lim_{ir}) были использованы для расчета гигиенического норматива – ОБУВ в воздухе рабочей зоны.

Выводы. Рекомендованная величина ОБУВ фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны – 0,1 мг/м (2 класс опасности, аэрозоль) с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз».

Ключевые слова: фосфористая кислота, аналоги фосфористой кислоты, токсикологическая характеристика, приоритеты токсического действия фосфористой кислоты, ОБУВ в воздухе рабочей зоны

Вступление

Фосфористая кислота – типичный представитель таутомерного соединения, представленного двумя изомерами, которые по рекомендации IUPAC называются фосфористой кислотой и фосфоновой кислотой. Первая из них представлена эмпирической формулой H_3PO_3 и является минорным изомером-таутомером, вторая – эмпирической формулой $HPO(OH)_2$ (мажорный изомер-таутомер).

Безводная фосфористая кислота – кристаллическое сильно гигроскопичное вещество белого или желтого цвета, легко поглощает кислород из воздуха с образованием ортофосфорной кислоты; рег. № CAS 13598-36-2; молярная масса – 81,99 г/мол; плотность – 1,651 г/см³ (21 °C); температура плавления – 73,6 °C; температура разложения – 200 °C;

растворимость в воде – 310 г/100 мл (0 °C); не растворима в органических растворителях; растворима в спиртах; не стабильна в щелочной среде; диссоциирует по двум ступеням: $HPO(OH)_2 \rightarrow HPO_2(OH)^- + H^+$ и $HPO_2(OH)^- \rightarrow HPO_3^{2-} + H^+$ (соответственно, константы диссоциации при 18 °C: $K_1 = 5,1 \cdot 10^{-2}$ и $K_2 = 1,8 \cdot 10^{-7}$); при нагревании до 250 °C безводная фосфористая кислота разлагается на фосфорную кислоту и фосфин, а ее водные растворы – на фосфорную кислоту и водород.

Фосфористая кислота и ее соли (фосфиты, фосфонаты) используются в химической промышленности как восстановительные реагенты, в производстве полиэфирных волокон, антиоксидантов, стабилизаторов, фосфорорганических веществ, в фармацевтической промышленности и синтезе пестицидов.

Соли фосфористой кислоты (фосфиты аммония, калия, натрия) применяются как удобрения при выращивании продукции растениеводства, а отсутствие эпидемиологических данных о неблагоприятном воздействии этой продукции на здоровье свидетельствует о безопасности таких удобрений для человека.

Фосфористая кислота и ее соли весьма эффективны при лечении разнообразных болезней растений, в особенности, с использованием инъекций для обработки стволов или листьев, для борьбы с инфекциями — фитотрофом или выпреванием, вызванными грибом рода *Pythium* класс *Oomycota* — оомицеты (заболевания, более известного как водяная гниль), суховершинности корней и пушистой мильдью. Оомицеты в действительности не являются грибами, но часто группируются с ними, так как образуют структуры (нити) подобные тому, что делают грибы. Оомицеты отличаются от грибов тем, что их клеточная стенка содержит не хитин, а сочетание целлюлозы с гликаном. Другим отличием являются ядра клеток, формирующих нити, каждое из которых имеет информационный диплоидный набор хромосом (оомицеты) или гаплоидный набор хромосом (грибы). Важно отличать оомицеты от грибов, поскольку химические вещества, которые используются для борьбы с оомицетами, часто неэффективны в борьбе с грибами и наоборот, что зависит от различной биологии этих двух патогенов. Одним из оомицет, имеющих важное значение для экономики, является *Phytophthora infestans*, вызывающая фитотрофоз картофеля. Большинство препаратов на основе фосфористой кислоты за рубежом используется для борьбы с этим заболеванием в послепосевном периоде (Альюд, Катамаран, Кроп-фит, Фосфит, Фунги-фит, Фитицид, Фострол, Рампар, Резист 57, Ревеллин).

Фосфористая кислота действует на оомицеты прямым и непрямым путем. С одной стороны она ингибирует процесс окислительного фосфорилирования оомицет; с другой — стимулирует природные защитные реакции растений на действие патогенов.

Неясности существуют в отношении того, является ли фосфористая кислота удобрением.

В недавно опубликованном обзоре [1] сделан вывод о том, что фосфористая кислота не обеспечивает растения фосфором и, таким образом, не является ни добавкой, ни заменителем фосфора для растений. Фосфористая кислота не трансфор-

мируется в фосфаты, являющиеся первичным источником фосфора для растений. В противоположность этому, некоторые почвенные бактерии способны трансформировать фосфиты (фосфонаты) в фосфаты. Однако этот процесс протекает настолько медленно, что не имеет практического значения. Это объясняет, почему фосфиты (фосфонаты) стабильны в растениях и не претерпевают изменений — превращения в фосфаты. Фунгицидное действие фосфористой кислоты и ее солей осуществляется по механизму ингибирования окислительного фосфорилирования метаболизма патогена за счет способности длительного пребывания в растении в неизменном виде, не подвергаясь метаболизму [2].

Разработка ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны вызвана необходимостью ее гигиенической регламентации в производственном процессе получения фунгицидов «Блу Голд, 44 % КС» (д.в. сульфат меди, 255 г/л + фосфористая кислота, 185 г/л) и «Фитал, 65 % в.р.к.» (д.в. алюминия фосфит, 570 г/кг + фосфористая кислота, 80 г/кг), фунгицида-инсектоакарицида «Брунька, РК» (д.в. алюминия фосфит, 240 г/л + фосфористая кислота, 530 г/л + имидаклоприд, 125 г/л + лямбда-цигалотрин, 10 г/л) и др. (производитель — ЧП «Кемилан Агро», Украина), зарегистрированных в агропромышленном секторе со статусом «постоянная регистрация» и хорошо зарекомендовавших себя при обработке виноградников, посадок хмеля, фруктовых садов в борьбе со щитовками, серыми почечными долгоносиками, клещами, белокрылками, листовками, молью, листоблошками и др. Фосфористая кислота входит в состав этих препаратов как самостоятельный фунгицид и как ингредиент, участвующий в образовании соли другого вещества, обладающего фунгицидным действием — фосфита алюминия — при восстановлении оксида алюминия в избытке фосфористой кислоты.

Материалы и методы исследования

Обоснование ОБУВ фосфористой кислоты осуществляли с использованием методических указаний по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны [3] и в соответствии с [4, 5]. В работе использованы материалы обзоров (*Peer Review*) по

фосфористой кислоте и ее солям, а также материалы по токсикологическим свойствам родственных соединений — фосфорной кислоты и фосфетилу алюминия), восполняющих отсутствующую информацию по искомому продукту (токсичность при хроническом воздействии, отдаленные эффекты действия и др.).

Результаты исследования и их обсуждение

Токсикологические данные по фосфористой кислоте крайне скудны. По существу они ограничены только токсиметрическими параметрами, собранными из разных источников, зачастую касающихся водных растворов кислоты или смесевых композиций.

В сложившейся практике установления гигиенических нормативов химических веществ в воздухе в отечественной профилактической токсикологии утвердилось мнение относительно возможности использования токсикологических данных родственных соединений (гомологов) или веществ, обладающих похожей химической структурой и физико-химическими свойствами в отсутствие или недостаточного количества данных по искомому соединению [3]. Таково и мнение экспертов US EPA [6] в отношении фосфористой кислоты и ее ближайших гомологов — солей и эфиров фосфористой кислоты, фосфорной кислоты.

Экспертами ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л. И. Медведя МЗ Украины» (бывший ЭКОГИНТОКС) были проведены исследования по изучению токсикологических свойств препарата «Алюфит» (д.в. фосфит алюминия, 570 г/л + фосфористая кислота, 80 г/л) на предмет аналогии в токсикологическом отношении с препаратом «Эфаль» (д.в. фосфетил алюминия, 33,5 % + фосфит алюминия, 25,5 % + фосфористая кислота 33,3 %) и «Альетт» (д.в. фосфетил алюминия, 800 г/кг). Исследования включали изучение канцерогенной активности, эмбриотоксичности и тератогенной активности, изучение гонадо- и репродуктивной токсичности, мутагенной активности и сравнительной первичной токсикологической оценки препаратов «Алюфит» и «Эфаль». В результате проведенных исследований было показано полное соответствие указанных препаратов в токсикологическом отношении и сделан вывод о возможности использования разработанных нормативов и регламентов применения препарата «Эфаль» для контроля за

безопасным применением препарата «Алюфит» (зарегистрирован в Украине со статусом «постоянная регистрация»).

Токсикологические свойства фосфористой кислоты и ее солей определяются одним однонаправленным механизмом действия, которое проявляет анион фосфористой кислоты H_2PO_3^- .

По данным US EPA [6], фосфористая кислота *per se* является высокоопасным веществом при пероральном, накожном и ингаляционном воздействии; она обладает прижигающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз.

В обзоре [7] приведены параметры токсиметрии фосфорной кислоты: LD_{50} для крыс при воздействии *per os* — 1530 мг/кг; LD_{50} для кроликов при нанесении на кожу — 2740 мг/кг; LK_{50} при ингаляционном воздействии на кроликов (экспозиция 1 ч) — 1689 мг/м³.

Клиническая картина острого отравления характеризовалась тошнотой, рвотой, кровавым поносом, ацидозом, болевым шоком, ожогами ротовой полости, пищевода и желудка; при накожной аппликации — химический ожог кожи; при попадании в глаза — глубокие повреждения конъюнктивы и тканей глаза.

На основании этих данных можно утверждать, что фосфорная кислота, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», относится по пероральной токсичности к 3 классу опасности, дермальной токсичности — к 4 классу опасности, ингаляционной токсичности — к 2 классу опасности.

Несомненно, что фосфорные кислоты являются веществами, обладающими сильнейшим повреждающим действием на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, глаз, пищевода и желудка, кожи, легких.

Токсиметрические параметры водных растворов фосфорных кислот резко отличаются от того, что наблюдается при их состоянии *per se*. По данным [8] 53,8 % водный раствор фосфористой кислоты в острых опытах по показателю летальности обладает более низкой токсичностью: LD_{50} для крыс — > 5000 мг/кг; LD_{50} при нанесении на кожу крыс — > 5000 мг/кг; LK_{50} при ингаляционном воздействии на кроликов (4 ч) — > 2,06 мг/м³. Клинические признаки интоксикации не выявлялись.

По другим данным [9], ЛД₅₀ при введении в желудок (50 % водный раствор) мышам-самцам составила 1700 (1540–1870) мг/кг, что соответствует 3 классу опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76; обладает выраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз (опыты на кроликах).

По данным [7], нанесение на выстриженную кожу кроликов New Zealand 0,5 мл коммерческого продукта фосфорной кислоты под полуюкклюзионную повязку на 4 часа в концентрации 75 % и 80 % не оказывало раздражающего действия, в отличие от 85 % раствора. Аппликация этих растворов (75–80 %) в течение 24 ч приводила к раздражающему эффекту.

Фосфористая кислота обладает низкой кумулятивной активностью при внутрижелудочном введении белым мышам: $K_{\text{кумуля}} = 6,3$ (по методу Lim et al.). Сенсибилизирующего действия с применением максимизационного метода с полным адьювантом Фрейнда не выявлено. Порог острого ингаляционного воздействия фосфористой кислоты (крысы, экспозиция 4 ч) находится на уровне 13,7 мг/м³ (по поведенческим реакциям и нефротоксическому действию). Порог раздражающего действия фосфористой кислоты *per se* (крысы, ингаляция 4 ч) установлен на уровне 4,5 мг/м³. Порог раздражающего действия для человека установлен на уровне 1,2 мг/м³. Зона специфического действия равна 3 [9].

Таким образом, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76, фосфористая кислота по параметрам токсикометрии (по аналогии с своим ближайшим аналогом фосфорной кислотой) может быть отнесена ко 2 классу опасности (лимитирующий показатель — ингаляционная токсичность); опасна при попадании на кожу и слизистые оболочки глаз.

Информации относительно исследования подострых, субхронических и хронических воздействий фосфористой кислоты и отдаленных эффектов действия в доступной литературе нет. Что касается ближайшего аналога — фосфорной кислоты, то имеются неполные, отрывочные данные по результатам таких исследований [7].

В опытах на крысах со скормливанием в течение 117 недель фосфорная кислота не вызывала вредных эффектов при большинстве высоких доз; NOAEL в этих исследованиях установлен на значении 390 мг/кг/день; по мнению экспертов EFSA маловероятным считается канцерогенное действие фосфорной кислоты.

Трем поколениям крыс скормливали корм, содержащий 0,40 % и 0,75 % фосфорной кислоты в течение 90 дней. Вредного влияния на развитие и репродуктивную функцию не наблюдали. Не было существенных различий в показателях крови между опытными животными и контролем, равно как и патогистологических признаков вредного действия. Не было также различий в показателях ацидоза или других признаков кальциевого метаболизма. Стираемость зубов в опытных группах животных была несколько выше по сравнению с контролем.

Фосфорная кислота не оказывала генотоксического действия в опытах с метаболической активацией и без нее с *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA104, а также с *Escherichia coli* без метаболической активации.

Токсикологические свойства фосфористой кислоты и ее солей могут быть охарактеризованы на примере фосетил алюминия, изложенного в материалах Европейской комиссии по безопасности продуктов питания [11].

На основе данных по выделению с мочой, калом и выдыхаемым воздухом сделано заключение о том, что фосетил алюминия быстро и полностью абсорбируется через 48 ч после введения. Значительное количество радиоактивности, представленное в виде CO₂, свидетельствует об интенсивном метаболизме. После повторного введения фосетила наблюдается быстрая (около 90 % в течение 24 ч после введения) и интенсивная экскреция (около 70 % с мочой и выдыхаемым воздухом). Основным продуктом, присутствующим в моче, является неизменный фосетил алюминия 22,6–26,3 % и другие метаболиты, составляющие 0,07–1,11 % от введенной дозы. Общее количество радиоактивности, выделяемое с калом после однократного введения 3000 мг/кг фосетила алюминия, составляло в крыс самцов 1,85 %, у самок — 3,30 % дозы.

После повторного введения фосетил алюминия *per os* значительное количество радиоактивности было представлено CO₂, свидетельствуя о том, что метаболизму подвергается этильная группа с соответствующей биотрансформацией через ацетальдегид и ацетат, что приводит к образованию фосфит-иона. Фосфит-анион был также основным продуктом, выделяющимся с мочой. Наибольшее его количество находили в печени, почках, легких, жировой ткани, надпочечниках, гонадах — тканях с интенсивным метаболизмом. Через 72 ч после экспозиции уровень содержания в этих тканях

составил 6,9–9,3 % от введенной дозы, через 168 ч – 1,0–6,0 %.

Фосетил алюминия характеризуется низкой токсичностью при всех путях введения в организм: ДЛ₅₀ для крыс при введении *per os* составляет > 7080 мг/кг; при нанесении на кожу – >2000 мг/кг; при ингаляционном воздействии – 1,73 мг/л (4-ч экспозиция); не обладает сенсibiliзирующим и раздражающим действием на кожу, характеризуется сильным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз.

Подострую (28 дней) токсичность изучали в опытах на крысах при накожном нанесении фосетил-алюминия в дозе 1050 мг/кг ежедневно. Аппликация вызывала раздражение кожи без признаков системной токсичности.

Субхроническое воздействие на мелких лабораторных грызунах изучали в опытах на мышах и крысах (введение *per os* на протяжении 6 недель и 90 дней соответственно). Фосетил алюминия не индуцировал эффектов вредного действия, за исключением увеличения случаев и тяжести краевого экстремедуллярного гемопоэза в селезенке при высшей дозе (1922 мг/кг и 2499 мг/кг для самцов и самок соответственно). В эксперименте по изучению субхронической токсичности, проведенном в более позднее время, NOAEL было установлено на значении 1270 мг/кг. Эксперты EFSA считают, что для общего заключения по исследованию субхронической токсичности должны приниматься во внимание результаты, полученные при дозе 20 000 ppm, где имело место увеличение уровня кальция в моче и изменения в мочевом пузыре, почках и мочеточниках при дозе 30 000 ppm и выше. Экспертами EFSA предлагается значение NOAEL по субхронической токсичности на уровне 500 мг/к, на основании гистопатологических изменений в почках, нарушений обмена кальций/фосфор, наличия камней в почках и гиперплазии в мочеподделительной системе при высших дозах.

Хроническая токсичность и канцерогенное действие изучено в опытах на собаках (2 года), крысах (2 года) и мышах (2 года) при скармливании.

В опытах на мышах не было выявлено эффектов, связанных с воздействием фосетил алюминия во всем диапазоне испытанных доз (максимально 4000 мг/кг/день).

В опытах на собаках гонады были основным органом-мишенью; у самцов наблюдались явления

дегенерации яичек. NOAEL по результатам этого исследования составил 2887 мг/кг/день.

У крыс отмечались эффекты со стороны мочевыделительного тракта (камни мочевого пузыря и гиперплазии эпителия мочевого пузыря у самок при дозе 30 000 ppm); при этой же дозе у самцов наблюдалась высокая частота случаев клеточных папиллом и карцином мочевого пузыря. NOAEL по результатам этих исследований находился на уровне 348 мг/кг/день и 450 мг/кг/день для самцов и самок соответственно.

Исследования, проведенные для выяснения механизма действия фосетил алюминия в хроническом эксперименте показали, что почечные опухоли могли быть следствием скорее хронического раздражения мочевыводящих путей, чем непосредственно канцерогенного действия. Скармливание вещества в высоких дозах, возможно, вызывало функциональные изменения почечной экскреции, в то время как образование почечных камней могло вызвать хроническое раздражение эпителия мочевого пузыря, ведущее к развитию клеточных папиллом и карцином мочевого пузыря.

Эксперты EFSA пришли к мнению о том, что NOAEL по результатам хронических исследования на трех видах животных составляет 300 мг/кг. Канцерогенный потенциал фосетил алюминия не очевиден.

Генотоксичность была оценена на достаточно полной батарее тестов *in vitro* и *in vivo*; результаты этих исследования дали отрицательные ответы, указывающие на отсутствие генотоксических свойств у фосетил алюминия.

Токсическое влияние на репродуктивную функцию изучали в тесте множественных поколений на крысах линии *Wistar*; NOAEL по системным и репродуктивным эффектам – 1782 и 1997 мг/кг/день для самцов и самок (высшая из испытанных доз) соответственно.

В опытах на крысах и кроликах тератогенные эффекты не выявлены; интегральное значение NOAEL по тератогенному и эмбриотоксическому действию – 300 мг/кг.

Полезной информацией, проливающей свет на токсикологическую характеристику фосфористой кислоты, являются результаты исследований на испытателях-добровольцах, а также исходы случайных или суицидальных отравлений

15 студентов ежедневно в течение 10 дней выпивали фруктовые соки, содержащие 2000–4000 мг

фосфорной кислоты; двое мужчин получали 3900 мг фосфорной кислоты в течение 14 дней. Признаки токсического действия — изменение состава мочи, как свидетельство нарушений метаболизма, — отсутствовали.

15 некурящих взрослых мужчин в возрасте 18–36 лет подвергались ингаляционному воздействию аэрозоля фосфорной кислоты. Не наблюдалось признаков раздражающего действия при концентрации фосфорной кислоты 1,6 мг/м³; 18 % испытуемых отмечали признаки раздражающего действия при концентрации 7,2 мг/м³ и 82 % испытуемых — при концентрации 11,0 мг/м³.

Группа испытуемых из 4 взрослых мужчин ежедневно в течение одной недели получала с пищей 400 мг кальция и 1400 мг фосфора в качестве добавки в виде фосфористой кислоты; в результате этого наблюдалось снижение экскреции кальция с мочой; дальнейшее снижение кальция наблюдалось с продлением испытуемой диеты в течение 12 недель.

Фосфористая кислота может вызвать раздражение и поражение глаз вследствие своей кислотности, но не системных реакций организма. Внесение в глаз человека 0,16 М фосфористой кислоты в буферном растворе при pH 2,5 вызывает кратковременное умеренное жжение, но не повреждающее действие (если в глаз внесена одна капля раствора). Одна капля такого раствора при pH 3,4 не вызывает чувства дискомфорта.

Клинические проявления после проглатывания фосфористой кислоты вызывают повреждение слизистых оболочек полости рта, гортани, пищевода с немедленным болевым симптомом при глотании и дисфагией. Некротические очажки представлены в виде серовато-белых пятен, быстро превращающихся в пятно темно коричневого цвета со сморщенной поверхностью. Этот процесс описывается как коагуляционный некроз. Могут быть эпигастральные боли, которые сопровождаются тошнотой, рвотой со слизью или содержимым кофейного цвета, иногда — желудочные геморрагии и рвота, содержащая свежую кровь. Наблюдается изъязвление всех слизистых и тканей, которые в той или иной степени соприкасаются с фосфористой кислотой. Смертельные отравления сопровождаются циркуляторным коллапсом с холодной и влажной на ощупь кожей, слабым и частым пульсом, поверхностным дыханием, анурией. Смерть от асфиксии является следствием отека голосовой щели. Можно

предположить поздние стриктуры и стенозы пищевода, желудка и привратника, требующие хирургического вмешательства. Признаки обструкций наблюдаются в течение нескольких недель, а иногда месяцев и даже лет. Могут наблюдаться рубцовые изменения на роговой оболочке, коже и глотке. Нелеченный циркуляторный коллапс в течение нескольких часов может привести к почечной недостаточности и ишемическим нарушениям в печени и сердце.

Бронхиты в 42 % случаев и легочные обструкции в 37 % случаев наблюдались у 35 рабочих, занятых в производстве фосфористой кислоты.

У 42-летнего мужчины наблюдался ожог глотки и кровавая рвота после проглатывания 240 мл фосфористой кислоты. При эндоскопии выявлен умеренно выраженный дистальный эзофагит и тяжелый проксимальный гастрит; 12-перстная кишка была в норме.

Соли фосфористой кислоты соответствуют классу малоопасных соединений. Они практически нетоксичны при введении в желудок и нанесении на кожу; не обладают сенсibilизирующими свойствами, раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз.

Для обоснования допустимой суточной дозы фосфористой кислоты эксперты EFSA использовали NOAEL, установленный по результатам хронических опытов и фактор безопасности — 100; ДСД = 3 мг/кг/день.

В Украине допустимая суточная доза фосфористой кислоты и ее эфиров (фосетил алюминия) — 2 мг/кг/день.

Таким образом, в анализе токсикологических свойств фосфористой кислоты отчетливо прослеживаются два направления токсического действия на организм: системное действие, характеризующееся умеренным уровнем токсичности при внутрижелудочном введении, и местное действие, проявляющееся глубоким повреждением тканей, входящих в соприкосновение с кислотой. С этой точки зрения, фосфористая кислота — типичный представитель веществ избирательного раздражающего действия. Их действие на живую ткань, главным образом, основывается на окислительно-восстановительных реакциях гидролиза амидных и эфирных связей, приводящих к разрушению белков (амидных связей) и жиров (эфирных связей). Результат реакций этого действия — ожоги и деструкция тканей. Некоторые вещества раздражающего

действия обладают и другими свойствами, усиливающими этот эффект. Например, серная кислота в высокой концентрации является сильным дегидратирующим агентом, вызывающим дегидратацию углеводов и высвобождение тепла. Избыток тепла вызывает дополнительно термический ожог и может ускорить разрушительную реакцию на контактной поверхности. Вещества раздражающего действия чрезвычайно опасны для глаз; попадание в желудок может вызвать серьезное повреждение желудочно-кишечного тракта.

Эти признаки повреждающего действия на живую ткань и последствия такого действия в сравнении с низкой системной токсичностью фосфористой кислоты позволяют утверждать, что раздражающее действие является более веским аргументом, определяющим приоритеты гигиенического регламентирования. Именно отнесение фосфористой кислоты к категории избирательно действующих раздражающих веществ обуславливает выбор расчетного метода для обоснования ОБУВ в воздухе рабочей зоны.

В соответствии с [3] проект гигиенического норматива для фосфористой кислоты отнесен к категории ОБУВ основной группы веществ, обладающих неизбирательным раздражающим действием.

Уравнения для расчета ОБУВ этой группы веществ предлагается в двух формах:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,92 \lg \text{Lim}_{\text{гр}}^{\text{KC}} - 1,22$$

$$\text{и } \lg \text{ОБУВ} = 0,99 \lg \text{Lim}_{\text{гр}} - 0,756.$$

В приведенном выше обзоре литературы указывается два значения $\text{Lim}_{\text{гр}}$: для крыс $\text{Lim}_{\text{гр}} = 4,5 \text{ мг/м}^3$; для человека $\text{Lim}_{\text{гр}} = 1,2 \text{ мг/м}^3$. Воспользуемся этими значениями и указанными выше расчетными уравнениями:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,92 \lg 4,5 - 1,22 = -0,62;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,24 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,92 \lg 1,2 - 1,22 = -1,14;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,07 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,99 \lg 4,5 - 0,756 = -0,11;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,78 \text{ мг/м}^3$$

Литература

1. Thao H. T. B. Phosphite (phosphorous acid): Fungicide, fertilizer or bio-stimulator? / Thao H. T. B., Yamakawa T. // Soil Science and Plant Nutrition. – 2009. – V. 55, Issue 2. – P. 228–234.
2. Brunings A. M., Liu G., Datnoff L. E., Simonne, E. H. Are Phosphorus and Phosphoric Acids Equal Phosphorous Sources for Plant Growth? UF, IFAS Extension, HS1010, 2012; <http://edis.ifas.ufl.edu>

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,99 \lg 1,2 - 0,756 = -0,68;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,21 \text{ мг/м}^3.$$

Среднее арифметическое значение результатов для крыс составляет $0,51 \text{ мг/м}^3$; для человека – $0,14 \text{ мг/м}^3$; среднее геометрическое значение результатов для крыс составляет $0,43 \text{ мг/м}^3$; для человека – $0,12 \text{ мг/м}^3$. С учетом полученных результатов величина ориентировочного безопасного уровня фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны предлагается на значении $0,1 \text{ мг/м}^3$ со знаком (+) как для веществ, работа с которыми требует обязательной защиты открытых участков кожи и глаз, а также значком (a) – аэрозоль (2 класс опасности). Фотометрический метод позволяет контролировать содержание фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны (№ 1236-2013).

Выводы

1. На основании анализа данных литературы сделан вывод, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 фосфористая кислота по параметрам токсикометрии фосфористая кислота относится к веществам 2 класса опасности «высокоопасные», обладает сильным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз.
2. Лимитирующим показателем в токсикологической оценке фосфористой кислоты является неизбирательное раздражающее действие, параметры которого ($\text{Lim}_{\text{гр}}$) были использованы для расчета гигиенического норматива – ОБУВ в воздухе рабочей зоны.
3. Рекомендованная величина ОБУВ фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны – $0,1 \text{ мг/м}^3$ (2 класс опасности, аэрозоль) с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз».
4. Разработанный фотометрический метод количественного определения содержания фосфористой кислоты в воздухе рабочей зоны обеспечивает контроль гигиенического норматива.

3. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – Москва, 1984, утв. 4 ноября 1985. – 32 с.

4. Методические указания к постановке исследования по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно-допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны, утв. 11 августа 1980 г. № 2196-80. – 7 с.

5. ГОСТ 12.1.005-88 ССБТ Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны, 19 с.

6. EPA Federal Register: Phosphorus Acid; Proposed Amendment to Exemption From Tolerance, June 28, 2006 (Vol. 71, No 124). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2006-06-28/pdf/06-5842.pdf>.

7. Environmental Health and Toxicology TOXNET, Toxicology Data Network: PHOSPHORIC ACID – National Library of Medicine HSDB Database. – 2011. – P. 37.

8. Environmental Protection Agency. Phosphorous Acid; Proposed Amendment to Exemption From Tolerance / Federal Register Volume 71, Number 124.-2006. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://regulations.justia.com/regulations/fedreg/2006/06/28/E6-10031.html>

9. Ортофосфористая кислота / Н. Г. Иванов, Н. И. Шеина, В. С. Поздняков [и др.] // Токсикологический вестник. – 1995. – № 6. – С. 38

10. EFSA, Scientific Report, Conclusion on the Peer Review of Fosetyl. – 2013. – P. 79.

Кірсенко В. В., Яструб Т. О.

ОБҐРУНТУВАННЯ ОРІЕНТОВНОГО БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ ФОСФОРИСТОЇ КИСЛОТИ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Державна установа «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», м. Київ

Вступ. Фосфориста кислота – широко відомий продукт, що застосовується в хімічному синтезі як відновник, у виробництві фосфітів для процесів водопідготовки, виробництві пестицидів і агрохімікатів. Незважаючи на таке широке застосування, гігієнічна регламентація фосфористої кислоти в повітрі робочої зони відсутня. Необхідність у регламентації фосфористої кислоти в Україні з'явилася в зв'язку з використанням її в технологічному процесі виробництва вітчизняних фунгіцидних препаратів, де вона застосовується у вигляді водних розчинів та як реактив для отримання солі – фосфіту алюмінію.

Мета дослідження – обґрунтувати ОБРВ фосфористої кислоти в повітрі робочої зони для регламентації її практичного застосування в технологічному процесі виробництва хімічних засобів захисту рослин.

Матеріали та методи дослідження. Обґрунтування орієнтовного безпечного рівня дії (ОБРВ) фосфористої кислоти в повітрі робочої зони здійснювали з використанням традиційного для вітчизняної регламентації методу – розрахункових рівнянь (моделей), що базуються на відомих експериментально встановлених токсиметричних параметрах з урахуванням хімічної структури речовини, класу небезпеки, фізико-хімічних властивостей, характеру біологічної дії та ін.

Результати. На підставі аналізу даних літератури зроблено висновок, що за параметрами токсиметрії фосфориста кислота відноситься до речовин 2 класу небезпечності «високонебезпечні», проявляє сильну подразнюючу дію на шкіру та слизові оболонки очей. Основним показником у токсикологічній оцінці фосфористої кислоти є невідбиркова подразнююча дія, параметри якої (Lim_{ir}) були використані для розрахунку гігієнічного нормативу – ОБРВ у повітрі робочої зони.

Висновки. Рекомендована величина ОБРВ фосфористої кислоти в повітрі робочої зони – 0,1 мг/м³ (2 клас небезпечності, аерозоль) з позначкою «потребує спеціального захисту шкіри та очей».

Ключові слова: фосфориста кислота, аналоги фосфористої кислоти, токсикологічна характеристика, пріоритет токсичної дії фосфористої кислоти, ОБРВ в повітрі робочої зони

Kirsenko V. V., Yastrub T. A.

SUBSTANTIATION OF TENTATIVE SAFETY EXPOSURE LEVEL OF PHOSPHOROUS ACID FOR THE WORKING ZONE AIR

State Institution «Institute for Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. Phosphorous acid is a widely known product, used for chemical synthesis as a reducer in production of phosphites in the processes of water preparation, production of pesticides and agrochemicals. In spite of the so wide use, hygienic regulation of phosphorous acid in the working zone air has not yet been developed. A need to regulate phosphorous acid in Ukraine appeared due to its use in the technological process of domestic fungicide preparations as a water solution as well as a reagent for receiving a salt – aluminum phosphite.

Purpose of the study. To substantiate a Tentative Safety Exposure Level (TSEL) of phosphorous acid for the working zone air in regulation of its practical use in the technological process in production of chemical means of plant protection.

Materials and methods. The substantiation of TSEL for phosphorous acid in the working zone air was made, using a national method traditional for regulation – calculation equations (models), based on the known experimentally established toxicometric parameters with account of chemical structure of a substance, class of danger, physico-chemical properties, character of a biological action, etc.

Results. Based on the analysis of the literature data, a conclusion has been made, that according to parameters of toxicometry, phosphorous acid can be referred to substances of Class 2 of danger – «highly dangerous» with high irritation effect on the skin and mucous membrane of eyes. The main index in the toxicological assessment of phosphorous acid is its nonselective irritation effect: its parameter (Lim_{ir}) was used for calculation of the hygienic standard – TSEL for the working zone air.

Conclusion. The recommended value of TSEL for phosphorous acid in the working zone air is $0,1 \text{ mg/m}^3$ (2 Class of danger, aerosol) with a mark «special protection of the skin and eyes is needed»).

Key words: phosphorous acid, analogues of phosphorous acid, toxicological characteristics, priorities of toxic effect of phosphorous acid, TSEL for the working zone air

References

1. Thao, H. T. B., Yamakawa, T. 2009, "Phosphite (phosphorous acid): Fungicide, fertilizer or bio-stimulator?", *Soil Science and Plant Nutrition.*, v. 1. 55, Issue 2, pp. 228–234.
2. Brunings, A. M., Liu, G., Datnoff, L. E., Simonne, E. H. 2012, "Are Phosphorous and Phosphoric Acids Equal Phosphorous Sources for Plant Growth?", *UF, IFAS Extension, HS1010*, [Electronic resource], Excess mode: <http://edis.ifas.ufl.edu>.
3. Methodical instructions for the establishment of tentative safety exposure level of harmful substances in the working zone air. Moscow, 1985, p. 32 (in Russian).
4. Methodical instructions to definition of studies on irritation properties and substantiation of threshold limit concentrations for substances with selective irritation effect in the working zone air, № 2196–80, p. 7 (in Russian).
5. SSBT. 1988, General sanitary-hygienic requirements to the working zone air: GOST (standard) 12.1-005-88, p. 19 (in Russian).
6. EPA Federal Register: Phosphorus Acid; 2006, Proposed amendment to exemption from tolerance, v. 71, no 124, [Electronic resource], Excess mode: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2006-06-28/pdf/06-5842.pdf>.
7. Environmental Health and Toxicology TOXNET, 2011, Toxicology Data Network: PHOSPHORIC ACID – National Library of Medicine HSDB Database, p. 37.
8. Environmental Protection Agency. Phosphorous Acid; 2006, Proposed amendment to exemption from tolerance, Federal Register, Vol. 71, No 124, [Electronic resource], Excess mode: <http://regulations.justia.com/regulations/fedreg/2006/06/28/E6-10031.html>.
9. Ivanov, N. G., Sheina, N. I., Pozdnyakov, V. S. [et al.] 1995, "Orthophosphorus acid", *Toksikologicheskij vestnik*, no. 6, p. 38 (in Russian).
10. EFSA, 2013, Scientific Report, Conclusion on the Peer Review of Fosetyl, p.79.

Надійшла: 23 грудня 2015 р.

Контактна особа: Кірсенко В. В., ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: +38 0 44 289 42 74.