

На правах рукописи



БИДЕВКИНА Марина Васильевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГИГИЕНИЧЕСКОГО
НОРМИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ
ЗОНЫ
НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХАРАКТЕРА ТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ В КРАТКОСРОЧНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.02.04 – Медицина труда

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные

консультанты: **Шандала Михаил Георгиевич**
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Ткачева Татьяна Анатольевна
доктор медицинских наук

Официальные
оппоненты:

Пинигин Мигмар Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный
деятель науки РФ/ФГБУ «Центр
стратегического планирования и управления медико-
биологическими рисками здоровью» Минздрава РФ,
ведущий научный сотрудник
Сидорин Геннадий Иванович
доктор медицинских наук, профессор/ФГБУН «Институт
токсикологии Федерального медико-биологического
агентства», ведущий научный сотрудник
Хамидулина Халидя Хизбулаевна
доктор медицинских наук/ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России, заведующий кафедрой гигиены

Ведущая

организация: Федеральное бюджетное учреждение науки
«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

Защита состоится «25» декабря 2017 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д.001.012.01. на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» по адресу: 105275 Москва, проспект Буденного, 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБНУ «НИИ МТ» – www.niimt.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.б.н., профессор

Рубцова Нина Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На сегодняшний день одной из самых сложных проблем мирового сообщества является охрана окружающей и производственной среды от химического загрязнения продуктами различных производств. Согласно «Стратегии развития химического и нефтехимического комплекса» Российской Федерации к 2030 г. запланировано увеличение объема производства основных видов химической продукции в 1,5 раза по отношению к 2016 г. С 2010 г. наблюдается устойчивый ежегодный рост индекса производства химической продукции на 4-10% в год. На этом фоне опережающими темпами ежегодно растет доля работников, занятых в условиях труда, не отвечающих санитарно-гигиеническим нормативам, которая в настоящее время составляет 49,9% в химической промышленности и 39,1% – в целом по России.¹ Следует отметить тенденцию к росту числа профессиональных заболеваний, связанных с влиянием химического фактора, доля которых в последние годы составляет 7,5-8,1% (включая аллергические заболевания). В химическом производстве уровень профессиональной заболеваемости на 17,6% выше по сравнению с аналогичным показателем в других видах экономической деятельности в РФ².

Из отраслей химической промышленности, связанных с медициной, большое значение имеет производство дезинфекционных средств, широко применяемых для обеспечения надлежащих санитарно-эпидемиологических условий работы и жизни населения [Шандала М.Г., 2009, 2014; Шестопалов Н.В., 2015]. По данным Реестра свидетельств о государственной регистрации дезинфекционных средств, с 2011 по 2015 гг. зарегистрировано свыше 1000 новых наименований. Безопасность применения дезинфицирующих средств обеспечивает соблюдение установленных гигиенических нормативов (ГН) для входящих в их состав действующих веществ (ДВ), как в воздухе рабочей зоны, так и атмосферном воздухе населенных мест.

¹ Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС) [электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fedstat.ru>

² О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2013 году: Информационный сборник статистических и аналитических материалов / под ред. А.И. Верещагина. – М.: Фед. центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 60 с.

Необходимое время для обоснования ПДК составляет не менее двух лет. По сокращенной схеме вещество может исследоваться в течение 0,5 года, но утвержденные для этого подходы имеют существенные ограничения к выбору веществ. Развитие нормативно-правового и технического регулирования и государственного управления в области обеспечения химической безопасности настоятельно требует увеличения числа утвержденных ГН, что практически невозможно без разработки новых методов их обоснования.

Степень разработанности темы. При разработке ПДК и ОБУВ химических веществ во всех средах используют различные методические подходы: применение физико-химических констант, квантово-химических показателей, параметров токсикометрии. Накопленный опыт установления гигиенических нормативов вредных веществ в воздухе рабочей зоны и в других средах показал, что надежность прогнозирования ПДК/ОБУВ возрастает при использовании в качестве основы параметров острой токсичности, в частности, порогов острого токсического действия (Lim_{ac}). Так, на основе определения порогов острого действия разработан метод установления ПДК избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны [Иванов Н.Г., 1978, 1987]. Предложены формулы расчета ОБУВ для органических веществ, Lim_{ac} которых установлен по изменению поведенческих реакций. Формулы разработаны на базе экспериментальных данных по 26 химическим соединениям, коэффициент корреляции между регистрируемыми параметрами токсикометрии (DL_{50} и Lim_{ac}) и прогнозируемыми ОБУВ составил 0,73-0,76 [Иванов Н.Г., 1987]. В эти же годы был обоснован комплекс показателей для оценки функционального состояния печени в эксперименте и предложены формулы расчета ОБУВ для гепатотоксичных веществ со средней степенью связи между переменными [Бидевкина М.В., 1987]. Указанные подходы были отражены в методических указаниях по установлению ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны и нуждались в апробации и практическом подтверждении.

По данным Американской ассоциации государственных промышленных гигиенистов, около 70% TLV для органических веществ обоснованы по раздражающему, нейротропному и гепатотропному эффектам [Jakubowski M., Czerczak S., 2014]. Проведенный нами анализ материалов архива Секции «Про-

мышленная токсикология» Научного Совета 45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих (свыше 1000 веществ) показал, что среди веществ, для которых установлены гигиенические нормативы, 27% обладают политропным действием, 20% – вещества с избирательным раздражающим действием, 9% – с преимущественным влиянием на нервную систему, по 2% приходится на вещества с гепатотоксическим, нефротоксическим или антимикробным действием.

Таким образом, частота встречаемости различной органотропности острых токсических эффектов обусловила требования к расширению и совершенствованию методических подходов для нормирования больших групп соединений, оказывающих на минимально действующих уровнях полиорганный либо избирательный эффект.

Цель исследования - совершенствование системы гигиенического нормирования химических веществ в воздухе с учетом характера токсического действия, установленного в краткосрочном эксперименте.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать токсичность и опасность актуальных химических веществ при внутрижелудочном, кожном и ингаляционном поступлении в организм для определения параметров токсикометрии этих соединений при остром, подостром и субхроническом воздействии и обосновать для них гигиенические нормативы в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест.

2. Обосновать оптимальные комплексы чувствительных и информативных показателей, отражающих функциональное состояние дыхательной, нервной системы, печени, почек.

3. Изучить количественные зависимости между показателями токсичности и опасности химических веществ и их гигиеническими нормативами в воздухе рабочей зоны на основании анализа опубликованных и собственных материалов. Определить значимость токсикометрических показателей.

4. Разработать методы прогнозирования безопасных уровней воздействия химических веществ в воздухе рабочей зоны, обладающих политропным

характером действия при разной комбинации поражаемых органов и систем, избирательным антимикробным и нефротоксическим действием.

5. Изучить в экспериментальных исследованиях характер действия ДВ дезинфекционных средств и обосновать метод установления ПДК для ДВ, обладающих раздражающим действием. Разработать способ оценки раздражающего действия дезинфекционных средств на модели *in vitro*.

6. Усовершенствовать существующие подходы прогнозирования гигиенических нормативов химических веществ с избирательным раздражающим, нейротоксическим и гепатотоксическим действием с учетом большого массива новых данных. Провести апробацию методов для новых веществ, внедряемых в производство.

7. Обосновать принципиально новые подходы гигиенического регламентирования веществ в атмосферном воздухе населенных мест на основании величины Lim_{ac} , полученной в однократном эксперименте в соответствии с требованиями, предъявляемыми для обоснования гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны.

8. Провести сравнительный анализ нормативной базы в области государственных и международных требований к ограничению содержания химических веществ на производстве. Обосновать безопасный уровень ДВ в воздухе рабочей зоны, сопоставимый с гигиеническими нормативами, принятыми в Евросоюзе и США, на примере актуального ДВ из группы дезинфицирующих средств.

Научная новизна работы. Разработаны и научно обоснованы подходы к прогнозированию гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны для вредных химических веществ, обладающих избирательным нефротоксическим, антимикробным эффектами, либо политропным характером действия и поражающих на уровне Lim_{ac} : а) нервную систему и почки, б) нервную систему и печень, в) почки и печень, г) нервную систему, печень и почки, д) обладающих неизбирательным раздражающим действием.

Предложены новые математические модели расчета ОБУВ для гепатотоксических и нейротоксических веществ и обоснована корректировка ранее утвержденных методов.

Впервые разработан метод прогнозирования гигиенических нормативов ДВ дезинфицирующих средств, обладающих раздражающим действием, и способ оценки раздражающего действия дезинфекционных средств на модели клеток конъюнктивы глаза человека (Chang conjunctiva).

На примере групп политропных и нейротоксичных соединений впервые описана количественная зависимость между коэффициентом кумуляции и гигиеническими нормативами и определен в числовом выражении вклад коэффициента кумуляции при нормировании вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

На основании выявленной связи между величинами Lim_{ac} при 4-часовой ингаляции и безопасными уровнями при круглосуточном воздействии разработаны методы прогнозирования ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест для вредных веществ, оказывающих при 4-часовой ингаляции токсический эффект на дыхательную и нервную системы, почки и печень в различной комбинации органотропности.

Научно обоснован и апробирован комплекс наиболее информативных показателей для оценки нефротоксического эффекта. Предложены пересмотр и сокращение набора показателей для оценки раздражающего и гепатотоксического эффекта при краткосрочном ингаляционном воздействии. Определены параметры токсикометрии и характер острого и субхронического биологического действия для 64 новых химических соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанные в диссертации положения существенно обогащают и развивают систему гигиенического нормирования вредных химических веществ вследствие того, что:

- доказан принципиально схожий характер зависимости между порогом острого ингаляционного действия, установленного с учетом особенностей токсического эффекта вещества (нефротоксический, антимикробный, гепатотоксический, различные варианты политропного характера интоксикации), и величиной гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны. Показано, что конкретные параметры сильной прямой связи зависят от особенностей токсического эффекта (спектра поражаемых систем/органов);

- на большом экспериментальном материале доказано, что достоверные изменения физиологических и биохимических биомаркеров эффекта, находящиеся в пределах физиологической нормы, но воспроизводимые в однократном эксперименте на уровне Lim_{ac} и в более высоких концентрациях, являются гигиенически значимыми и обладают критерием вредности;
- показано, что вклад коэффициента кумуляции в гигиенический норматив содержания вредного вещества в воздухе рабочей зоны зависит от характера токсического эффекта. Для нейротоксичных соединений вклад C_{cum} в два раза ниже по сравнению с вкладом Lim_{ac} . Для веществ, поражающих нервную систему и печень, вклад обоих показателей практически равен, а для соединений, оказывающих токсический эффект на нервную систему, печень и почки, значение C_{cum} для прогнозируемой величины ПДК/ОБУВ в 1,5 раза выше, чем Lim_{ac} ;
- для нескольких групп вредных веществ избирательного и политоропного характера действия установлена математическая связь между величинами Lim_{ac} при 4-часовой ингаляции и безопасными уровнями при круглосуточном воздействии, что подтверждает близость теоретических основ регламентирования химического фактора в воздухе производственных и жилых помещений и вносит вклад в развитие единого гигиенического нормирования.

Разработанные математические модели прогнозирования гигиенических нормативов вредных веществ на основании определения Lim_{ac} на лабораторных животных (белых крысах) по интегральным и специфическим показателям апробированы на 20 актуальных, используемых в настоящее время в промышленности и вновь синтезируемых химических соединениях.

Предложенные методические подходы (определение характера токсического действия) использованы при установлении:

- 54 ПДК и 31 ОБУВ новых веществ в воздухе рабочей зоны (включены в ГН 2.2.5.1313-03, ГН 2.2.5.1827-03, ГН 2.2.5.2100-06, ГН 2.2.5.2241-07, ГН 2.2.5.2439-09, ГН 2.2.5.2536-09, ГН 2.2.5.2730-10; ГН 2.2.5.2308-07, ГН 2.2.5.2308-07 Изм. 4, ГН 2.2.5.2440-09, ГН 2.2.5.2710-10),

- 7 ПДК и 48 ОБУВ загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест (включены в ГН 2.1.6.1983-05, ГН 2.1.6.1985-06, ГН

2.1.6.2309-07, ГН 2.1.6.2326-08, ГН 2.1.6.2498-09; ГН 2.1.6.2309-07, ГН 2.1.6.2328-08, ГН 2.1.6.2414-08, ГН 2.1.6.2451-09, ГН 2.1.6.2505-09, ГН 2.1.6.2577-10),

- 17 ОДУ химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования (включены в ГН 2.1.5.2307-07, ГН 2.1.5.2312-08, Изменение № 4 к ГН 2.1.5.2307-07).

Разработаны «База данных по гигиеническим нормативам содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны Российской Федерации, ведущих индустриальных стран мира и государств Евросоюза» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2016620282 от 26.02.2016 г.) и «База данных по гигиеническим нормативам содержания промышленных растворителей в воздухе рабочей зоны Российской Федерации, Евросоюза, ведущих стран Северной Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620186 от 14.02.2017 г.).

Материалы диссертации реализованы при подготовке документов:

Методические рекомендации по применению метода аэрозольной дезинфекции в медицинских организациях (МР 3.5.1.0103-15).

Приложение 20.1 «Нормативные показатели токсичности и безопасности дезинфекционных средств» к Разделу 20 Главы II Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), согласованное со странами Евразийского экономического союза и вынесенное на публичное обсуждение (16.08-15.10.2017)³.

Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Утверждены Научным советом № 45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих от 22.06.2017 г.

Информационные письма по обеспечению безопасности работников при производственном контакте с бензилдиметил-[3-(миристоиламино)пропил] аммоний-хлорид моногидратом (мирамистин), ортофталевым и глутаровым

³ сайт ЕврАзЭС: https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0102014/pd_16082017

альдегидами (утверждены Научным советом № 45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих 22.06.2017 г.).

ГОСТы по оценке токсичности и безопасности применения дезинфекционных средств (ГОСТ Р: 12.4.296-2013, 56996-2016, 56997-2016, 56998-2016, 57473-2017, 57467-2017, 57507-2017).

Проект Санитарных правил «Гигиенические требования к условиям труда при осуществлении дезинфекционных мероприятий».

Проект Санитарных правил по организации грузовых перевозок на железнодорожном транспорте.

Методология и методы исследования. Обоснование санитарных стандартов химических веществ, в том числе дезинфекционных средств, основано на принципах отечественной профилактической токсикологии: проведение токсикологических исследований до внедрения химических веществ и дезинфекционных средств в производство или практику, примат медицинских и биологических показаний по сравнению с технической достижимостью на данный момент и основной принцип – концепция пороговости всех видов биологического эффекта, которая изложена в работах Саноцкого И.В. [1974, 1994] и его школы, Голикова С.Н. [1986], Тиунова Л.А. [1987, 1994] и др.

Объектами исследования являлись 64 химических вещества, в том числе дезинфицирующие средства, и вызываемые ими токсические эффекты. Исследования проведены на 6000 белых беспородных крысах и крысах линии Вистар, 1000 белых беспородных мышах, 200 кроликах и 500 морских свинок в соответствии с действующей нормативно-методической базой.

Для оценки ингаляционного воздействия изученных веществ использовали функциональные, биохимические, морфологические, бактериологические методы исследования. Токсический эффект химических веществ в условиях *in vitro* изучали с помощью МТТ-теста на различных клеточных культурах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета «Statistica-6» компании StatSoft, Inc., США. Статистическую значимость сравниваемых показателей устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости 5% ($p < 0,05$). Для определения силы связи между показателями использовали кластерный и корреляцион-

ный анализы; для построения моделей для расчета прогностических величин использовали множественную регрессию.

Положения, выносимые на защиту

1. Между величинами минимальных токсических концентраций избирательно действующих и политропных ядов в однократном опыте и величинами их безопасных уровней воздействия в воздухе рабочей зоны существует достоверная прямая сильная корреляционная связь, что позволяет обосновывать гигиенические нормативы вредных химических веществ на основе определения порога острого ингаляционного действия, установленного с учетом особенностей токсического эффекта.

2. Установленные на уровне Lim_{ac} достоверные изменения физиологических и биохимических биомаркеров эффекта, находящиеся в пределах физиологической нормы, но наблюдаемые в более высоких концентрациях, являются гигиенически значимыми и обладают критерием вредности.

3. Разработанные на основе большого массива данных математические модели расчета гигиенических нормативов химических веществ в воздухе рабочей зоны (ПДК и ОБУВ) и атмосферном воздухе населенных мест (ОБУВ) обладают высокой точностью прогноза.

4. Для веществ, обладающих кумулятивным эффектом, более надежные формулы прогнозирования безопасных уровней воздействия могут быть получены с учетом математической значимости коэффициента кумуляции.

5. Функциональная оценка клеток из немалигнизированных органов человека – конъюнктивы глаза (*Chang conjunctiva*) с помощью МТТ-теста является адекватной моделью для оценки раздражающего действия дезинфекционных средств на кожу.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом исходного материала и репрезентативным характером выборок химических веществ с различным характером биологического действия. Проанализированы свыше 1000 материалов по обоснованию ПДК/ОБУВ

веществ в воздухе рабочей зоны; изучены более 100 новых соединений, в том числе дезинфицирующих средств, с целью разработки ГН в различных объектах окружающей среды. Экспериментальные исследования на лабораторных животных (статистическая группа – не менее 10 особей) проведены в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Основные положения работы доложены и обсуждены на II, III и IV съездах токсикологов России (Москва, 2003, 2008, 2013), Всероссийской конференции «Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха» (Москва, 2003), на пленумах Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Российской Федерации (Москва, 2009, 2012, 2013, 2014), Всероссийской научной конференции «Химическая безопасность РФ в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2010), X, XII Всероссийских Конгрессах «Профессия и здоровье» (Москва, 2011, 2013), Научно-практической конференции, посвященной 80-летию НИИ дезинфектологии (Москва, 2013), на международном конгрессе «Современные средства и технологии дезинфекции и стерилизации в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (Москва, 2014), на VII, VIII Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (Москва 2015, 2016), на Всероссийской научно-практической конференции «Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность», посвященной 125-летию ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» (Москва, 2016), заседаниях Ученого Совета ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора (2014, 2016), ФГБНУ НИИ МТ (2017), секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профпатологии» АМН СССР и РАМН (1990-2016).

Личный вклад автора состоит в определении целей и задач работы, обосновании актуальности, научной и практической значимости, обобщении результатов исследования, создании баз данных, разработке гигиенических нормативов химических веществ. Автором лично проведены планирование и организация экспериментальных исследований, осуществлены сбор и анализ данных литературы, выполнена статистическая обработка материалов.

Представленные в работе экспериментальные данные получены автором как лично, так и при его определяющем участии совместно с сотрудниками лаборатории токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора и ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Материалы, использованные в диссертации, получены в результате исследований, проведенных в рамках отраслевых научно-исследовательских программ Роспотребнадзора «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» (2010-2015), «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» (2015-2017), комплексной программы НИР РГМУ «Фундаментальные и прикладные научные исследования в медицинском университете» (2003-2008), тем НИР в ФГБНУ НИИ МТ № 0527-2014-0011 «Исследование зависимости «доза-время-эффект» для совершенствования методологии биомониторинга и гармонизации гигиенических нормативов содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны» и № 0527-2014-0018 «Разработка научных основ гармонизации отечественных гигиенических стандартов для вредных химических веществ. Обоснование гармонизированных безопасных уровней воздействия промышленных растворителей».

Публикации. Материалы и результаты исследования опубликованы в 109 научных работах, из них 82 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 320 страницах печатного текста, содержит 75 таблиц, иллюстрирована 34 рисунками. Работа состоит из введения, 11 глав, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 359 источников, включая 151 отечественных и 208 иностранных, и 10 приложений.

Основное содержание работы

В главе 1 приведены существующие на сегодняшний день подходы к прогнозированию безопасных уровней воздействия вредных веществ различных химических групп в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе насе-

ленных мест. Методы установления ОБУВ по физико-химическим и квантово-химическим константам предложены преимущественно для отдельных групп химических веществ, что ограничивает их использование. На сегодняшний день при установлении гигиенических нормативов основным этапом является корректное определение порогов ингаляционного действия в эксперименте с использованием апробированных и доступных для широкого применения методов, отражающих реакцию организма на воздействие ядов.

Глава 2 посвящена рассмотрению методов оценки токсичности и опасности химических веществ, оценки функций нервной, дыхательной систем, печени, почек лабораторных животных. В таблице 1 представлены виды и объем выполненных исследований. Общая схема изучения химического вещества приведена на рисунке 1.

Таблица 1 – Виды и объем исследований при изучении токсичности вещества

Вид исследования	Определяемый показатель	Количество измерений
Изучение функции нервной системы	Поведенческие реакции	$2880 \times 2 = 5760$
	Суммационно-пороговый показатель	2880
Изучение функции дыхательной системы	Частота дыхания	2720
	Состав клеток в смывах из верхних и нижних дыхательных путей	$780 \times 2 = 1560$
Изучение функции печени	АЛТ, АСТ, ЩФ	$2880 \times 3 = 8640$
	ФМФА, ХЭ, ЛДГ	$600 \times 3 = 1800$
	Холестерин, глюкоза, билирубин	$240 \times 3 = 720$
	Проба на синтез гиппуровой кислоты	1920
	Бромсульфалеиновая проба	400
Изучение функции почек	Диурез, общий белок, хлориды в моче	$2880 \times 3 = 8640$
	Креатинин, мочевины в моче и крови	$960 \times 2 \times 2 = 3840$
	Натрий, калий, кальций в моче и крови	$90 \times 3 \times 2 = 540$
Картина крови	Лейкоциты, эритроциты, гемоглобин	$240 \times 3 = 720$
	Лейкоцитарная формула	240
Микрофлора толстой кишки	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. и др.	40
Коэффициенты масс внутренних органов	Легких, сердца, печени, почек, тимуса, селезенки, слепой кишки, семенников	$210 \times 8 = 1680$



Рисунок 1 – Схема изучения токсичности, опасности и определения характера биологического действия вещества

В главе 3 приведена токсикологическая характеристика химических веществ с политропным характером действия, анализ параметров токсикометрии и обоснование методов прогнозирования гигиенических нормативов указанных веществ в воздухе рабочей зоны. Анализ базы данных, созданной на основе материалов Секции «Промышленная токсикология» Научного Совета № 45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих, выявил, что политропное действие на уровне минимально эффективных концентраций установлено для 263 веществ; из них нами изучены 37. Величины ПДК/ОБУВ были в пределах 0,001-3000 мг/м³, что соответствует попаданию в разработку вредных веществ всех классов опасности.

На рисунке 2 представлена выявленная зависимость ПДК/ОБУВ от Lim_{ac}.

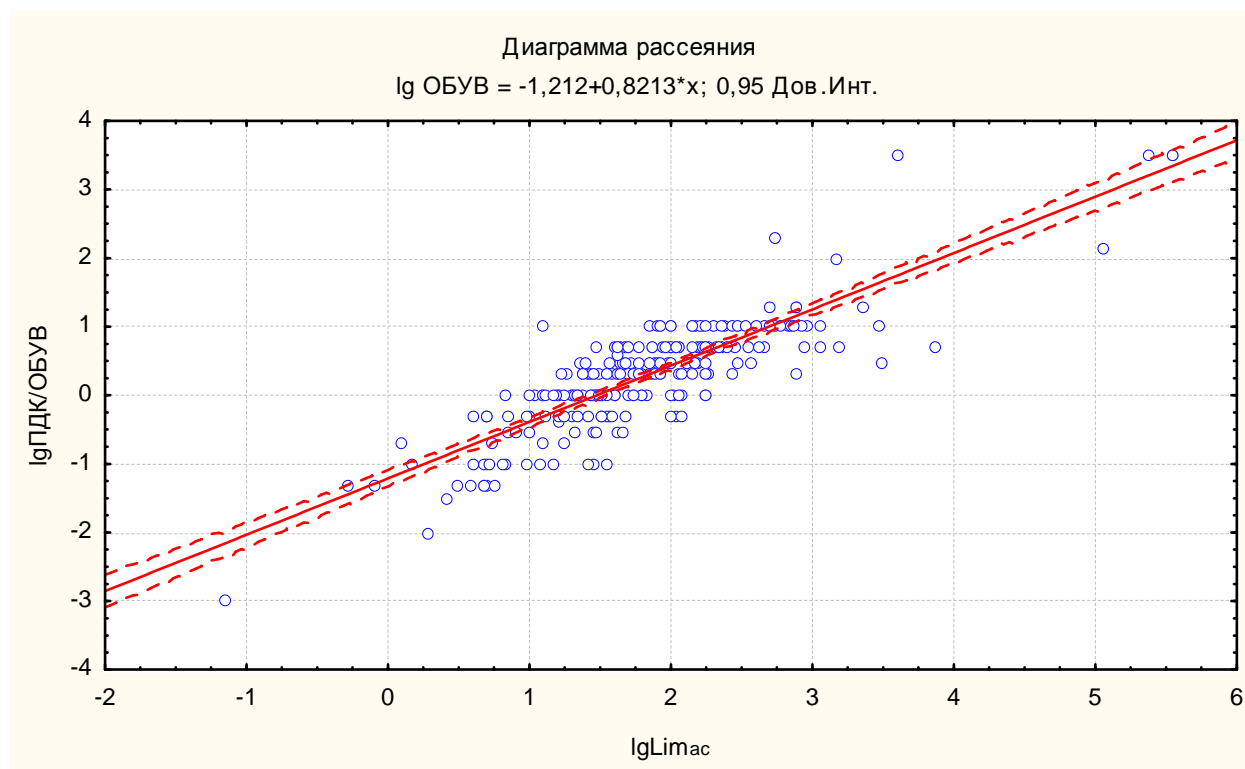


Рисунок 2 – Характеристика связи между Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ веществ с политорпным характером действия

Проведенный математический анализ показал сильную положительную связь между величинами ПДК/ОБУВ и Lim_{ac} ($r = 0,85$, $p < 0,05$, $n = 263$) и умеренную между ПДК/ОБУВ и DL_{50} ($r = 0,46$, $p < 0,05$, $n = 215$) изученных веществ. С использованием множественной регрессии получены следующие формулы прогнозирования ОБУВ ($мг/м^3$; $p < 0,001$):

$$lg \text{ ОБУВ} = 0,82 \lg Lim_{ac} - 1,21 \quad (1); r = 0,85, m = 0,41, n = 263;$$

$$lg \text{ ОБУВ} = 0,76 \lg Lim_{ac} - 0,20 \lg DL_{50} - 1,81, \quad (2); r = 0,83, m = 0,41, n = 215.$$

По величине стандартной ошибки (формулы 1 и 2) можно заключить, что в 68,3% случаев значения ОБУВ не будут отличаться от установленных более чем в 2,6 раза, а для остальных 26,7% случаев – не более чем в 5,2 раз.

Принимая во внимание разносторонний характер биологического действия химических веществ в данной выборке, для более точного прогнозирования гигиенических нормативов вещества разделили на пять групп по оказываемым ими эффектам на организм экспериментальных животных на уровне Lim_{ac} :

1 – вещества, оказывающие влияние на нервную систему и почки;

2 – вещества, оказывающие влияние на нервную систему и печень;

- 3 – вещества, оказывающие влияние на почки и печень;
 4 – вещества, оказывающие влияние на нервную систему, печень и почки;
 5 – вещества, оказывающие наряду с раздражающим эффектом общетоксическое действие.

Для проведения статистического анализа объединяли собственные экспериментальные и литературные данные в каждой группе веществ. Анализ параметров токсикометрии показал близкий характер регрессионной зависимости между Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ во всех группах, но ошибка прогнозирования ОБУВ по формулам для отдельных групп меньше по сравнению с расчетом, проведенным по общей формуле для всех веществ с политропным характером действия. На рисунке 3 видно, что прогнозируемый интервал ОБУВ, рассчитанный по формуле для веществ, обладающих нейротоксическим, гепатотоксическим и нефротоксическим действием, соответствующий внутреннему эллипсу, меньше, чем при использовании общей формулы для веществ с политропным характером действия (внешний эллипс).

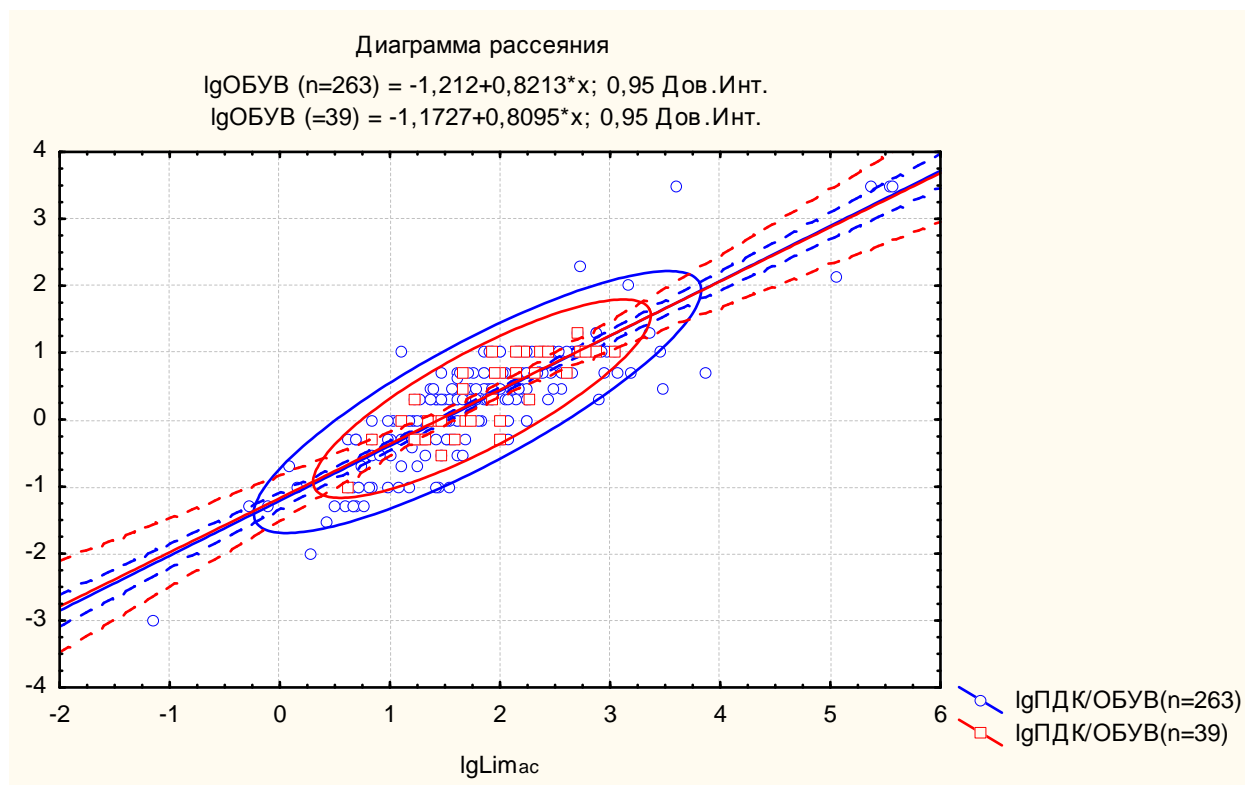


Рисунок 3 – Прогнозируемые интервалы ОБУВ, рассчитанные по общей формуле для веществ с политропным характером действия ($n = 263$) и формуле для веществ с нейротоксическим, гепатотоксическим и нефротоксическим действием ($n = 39$)

Для двух групп веществ, оказывающих влияние на уровне Lim_{ac} на нервную систему и печень, а также нервную систему, печень и почки, установлена умеренная корреляционная зависимость между C_{cum} и ПДК/ОБУВ. Использование новых формул с учетом выраженности кумулятивного эффекта повышает точность прогнозирования ГН. На примере барбитуровой кислоты и дифенилкарбоната установлено, что нарушения функции нервной системы, печени и почек подопытных животных, регистрируемые на уровне Lim_{ac} , имели место и при длительной экспозиции и носили дозо-зависимый характер.

Для 3 и 4 групп соединений установлен средний уровень связи между DL_{50} и ПДК/ОБУВ и большая величина стандартной ошибки ($p < 0,001$):

3 группа: $lg\text{ ОБУВ} = 0,78\ lg\text{ } DL_{50} - 2,74$, (3), $r = 0,60$, $m = 0,66$, $n = 30$;

4 группа: $lg\text{ ОБУВ} = 0,74\ lg\text{ } DL_{50} - 2,41$, (4), $r = 0,61$, $m = 0,46$, $n = 39$.

Использование средней смертельной дозы вместе с другими параметрами повышает силу связи и снижает величину стандартной ошибки, что, в свою очередь, увеличивает точность прогноза норматива. В результате проведенных исследований для веществ с политропным характером действия обоснованы ($p < 0,001$) следующие формулы прогнозирования ОБУВ (mg/m^3):

– для веществ, оказывающих влияние на нервную систему и почки (1 группа): $lg\text{ ОБУВ} = 0,90\ lg\text{ } Lim_{ac} - 1,33$, (5); $r = 0,86$, $m = 0,35$, $n = 35$;

$lg\text{ ОБУВ} = 0,90\ lg\text{ } Lim_{ac} + 0,05\ lg\text{ } DL_{50} - 1,48$, (6); $r = 0,88$, $m = 0,37$, $n = 29$;

– для веществ, оказывающих влияние на нервную систему и печень (2 группа): $lg\text{ ОБУВ} = 0,86\ lg\text{ } Lim_{ac} - 1,36$, (7), $r = 0,84$, $m = 0,35$, $n = 54$;

$lg\text{ ОБУВ} = 0,82\ lg\text{ } Lim_{ac} + 0,27\ lg\text{ } DL_{50} - 2,18$ (8), $r = 0,86$, $m = 0,33$, $n = 54$;

$lg\text{ ОБУВ} = 0,79\ lg\text{ } Lim_{ac} + 0,74\ lg\text{ } C_{cum} - 1,80$, (9), $r = 0,89$, $m = 0,33$, $n = 34$;

– для веществ, оказывающих влияние на почки и печень (3 группа):

$lg\text{ ОБУВ} = 0,92\ lg\text{ } Lim_{ac} - 1,35$, (10), $r = 0,86$, $m = 0,39$, $n = 48$;

$lg\text{ ОБУВ} = 0,83\ lg\text{ } Lim_{ac} + 0,21\ lg\text{ } DL_{50} - 2,0$ (11), $r = 0,90$, $m = 0,37$, $n = 30$.

– для веществ, оказывающих влияние на нервную систему, печень и почки (4 группа): $lg\text{ ОБУВ} = 0,81\ lg\text{ } Lim_{ac} - 1,17$, (12), $r = 0,84$, $m = 0,31$, $n = 39$;

$lg\text{ ОБУВ} = 0,68\ lg\text{ } Lim_{ac} + 0,39\ lg\text{ } DL_{50} - 2,38$ (13), $r = 0,89$, $m = 0,27$, $n = 39$;

$lg\text{ ОБУВ} = 0,92\ lg\text{ } Lim_{ac} + 1,56\ lg\text{ } C_{cum} - 2,42$, (14), $r = 0,94$, $m = 0,20$, $n = 15$;

– для веществ с неизбирательным раздражающим действием (5 группа):

- lg ОБУВ = 0,81 lg Lim_{ac} - 1,20, (15); r = 0,88, m = 0,42, n = 65.

Для этой группы веществ также разработаны (p<0,001) модели прогнозирования ОБУВ (мг/м³) с учетом их агрегатного состояния в воздухе:

для паров: lg ОБУВ = 0,86 lg Lim_{ac} - 1,41, (16), r = 0,96, m = 0,36, n = 12;

для аэрозолей: lg ОБУВ = 0,84 lg Lim_{ac} - 1,14, (17), r = 0,80, m = 0,38, n = 48.

Из приведенных формул (16 и 17) следует, что при одинаковом значении Lim_{ac} величина ОБУВ будет ниже для паров, что подтверждает большую токсичность веществ в виде паров по сравнению с аэрозолями в этой группе.

В главе 4 приведены собственные экспериментальные данные по изучению токсического действия гидразона, оказывающего избирательный нефротоксический эффект на организм лабораторных животных при различных путях и длительности поступления в организм. При анализе данных литературы выявлены 17 соединений с аналогичным эффектом. Установлена сильная связь между величинами Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ и умеренная – между DL₅₀ и ПДК/ОБУВ. На рисунке 4 представлены частотные распределения величин Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ, а также корреляционный анализ связи этих показателей.

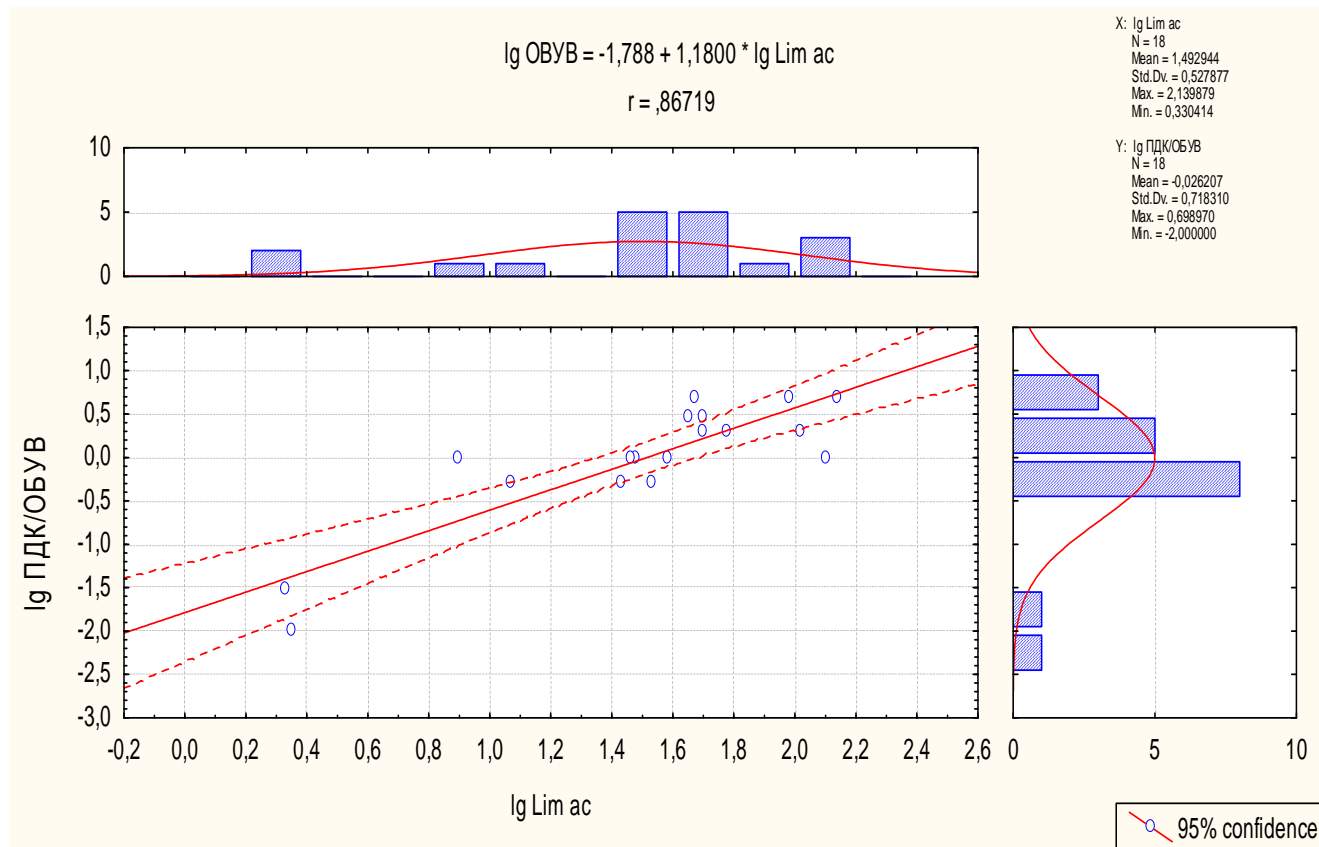


Рисунок 4 – Характеристика связи между Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ химических веществ с нефротоксическим действием

Выявлена значимая модель связи $r = 0,87$. Коэффициент корреляции Пирсона предназначен для описания линейной связи количественных признаков при нормальности распределения исследуемых величин. В данном случае показатели стандартного отклонения в распределении Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ составляют 0,53 и 0,72 соответственно, и говорят о распределении, близком к нормальному.

Обоснованы ($p < 0,001$) следующие формулы расчета ОБУВ (mg/m^3) химических соединений нефротоксического действия:

$$\lg \text{ОБУВ} = 1,18 \lg Lim_{ac} - 1,78, (18), r = 0,87, m = 0,37, n = 18;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 1,14 \lg Lim_{ac} + 0,24 \lg DL_{50} - 2,64 (19); r=0,88, m = 0,37, n = 18.$$

Анализ собранных нами материалов позволил сформулировать минимальный комплекс чувствительных и информативных показателей для выявления нефротоксического эффекта в эксперименте: измерение суточного объема мочи после водной нагрузки, определение содержания белка, мочевины и/или креатинина, электролитов в моче и сыворотке крови с последующей оценкой функциональной активности почек.

В главе 5 приведены параметры токсикометрии 37 химических веществ (амино-, галогенопроизводные бензола, хлорированные углеводороды, цианистые соединения, сложные эфиры, спирты и др.) с избирательным гепатотоксическим действием по данным литературы. Для изучения функции печени при воздействии химических веществ в сыворотке крови определяли активность ряда ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ФМФА, ЩФ и др.), использовали показатели, отражающие состояние липидного, углеводного обменов в печени, оценивали ее обезвреживающую и экскреторную функции.

На рисунке 5 представлены частотные распределения величин Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ, а также корреляционный анализ связи этих показателей. В результате проведенного регрессионного анализа обоснованы ($p < 0,001$) следующие формулы прогнозирования ОБУВ (mg/m^3) для гепатотоксических веществ:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,77 \lg Lim_{ac} - 1,02, (20), r = 0,87, m = 0,28, n = 37;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,70 \lg Lim_{ac} + 0,09 \lg DL_{50} - 1,29, (21), r = 0,89, m = 0,26, n = 24;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,69 \lg Lim_{ac} + 0,49 \lg C_{cum} - 1,20 (22), r = 0,92, m = 0,25, n = 11.$$

Ранее для целей гигиенического нормирования этой группы веществ мы рекомендовали уравнения ($p < 0,05$):

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,66 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 0,87, \quad (23), \quad r = 0,65, \quad m = 0,59, \quad n = 9;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,65 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,8 \lg \text{DL}_{50} - 3,64, \quad (24), \quad r = 0,64, \quad m = 0,51, \quad n = 9.$$

Увеличение выборки в 4 раза позволило снизить величину стандартной ошибки и вдвое повысить точность прогноза.

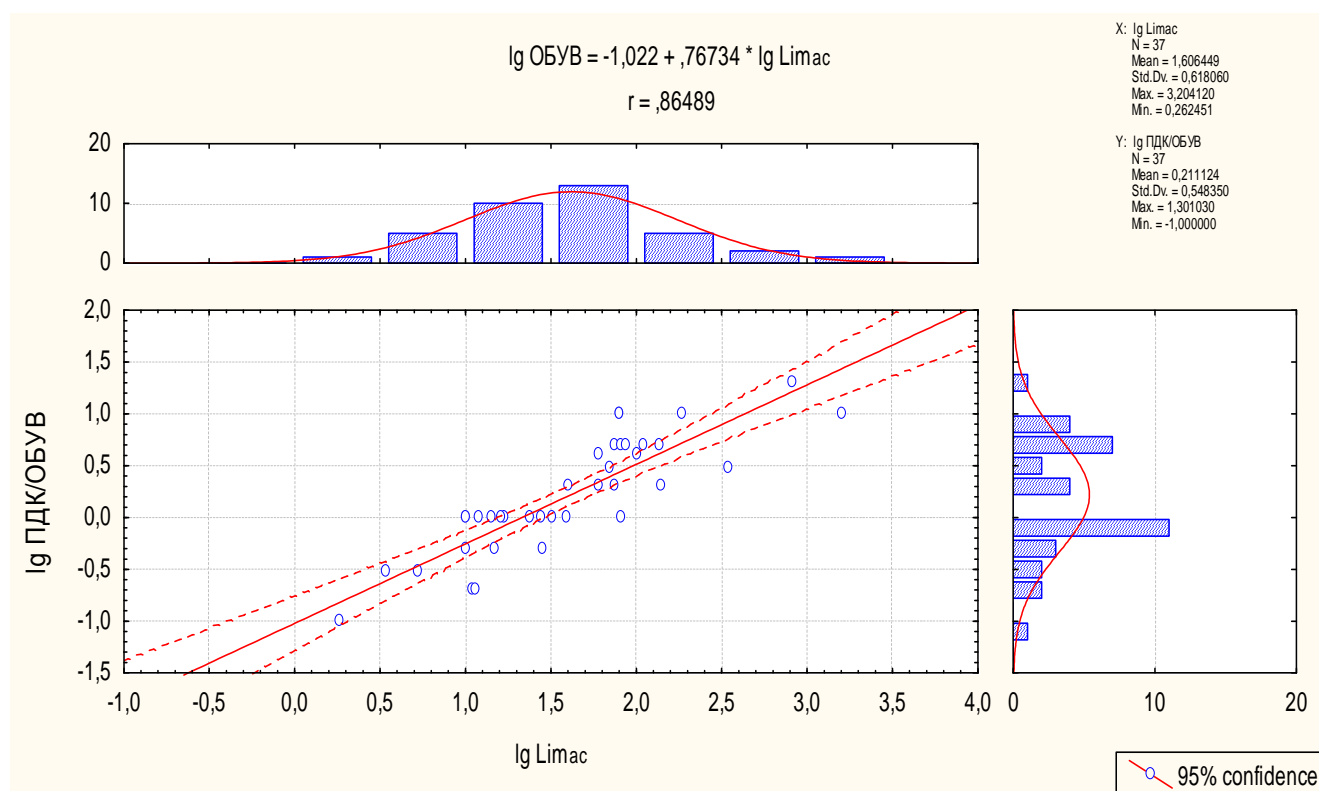


Рисунок 5 – Характеристика связи между Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ химических веществ с избирательным гепатотоксическим действием

Анализ большого объема материалов по установлению ГН позволил обосновать наиболее информативный, оптимальный набор показателей для изучения состояния печени в эксперименте, включающий определение индикаторных ферментов, оценку липидного и углеводного обмена, обезвреживающей функции органа. Преимуществом предлагаемых наборов методов исследования функции почек и печени является их доступность, высокая чувствительность, возможность использования не только в экспериментальных работах, но и в клинической практике.

В главе 6 представлена токсикологическая характеристика антибактериальных средств, приведены собственные экспериментальные данные по обос-

нованию ОБУВ грамицидина С в воздухе рабочей зоны. Антимикробные препараты, обладающие бактерицидными, бактериостатическими, спороцидными и другими свойствами, широко используют в медицине, ветеринарии. Учитывая направленность их действия, при гигиеническом нормировании таких соединений в первую очередь проводили анализ кишечной микрофлоры у экспериментальных животных. На рисунке 6 показаны зависимость величин ПДК/ОБУВ от Lim_{bac} , а также их частотные распределения.

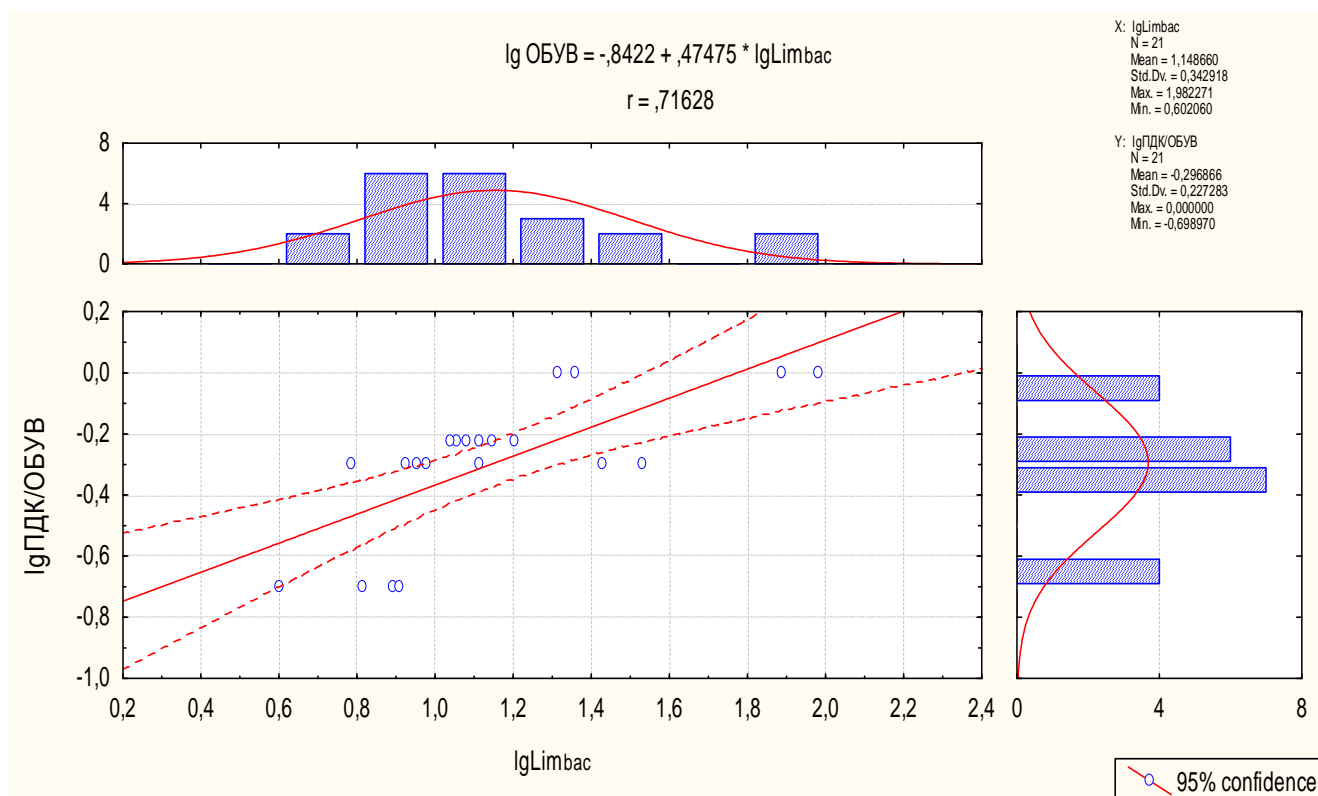


Рисунок 6 – Характеристика связи между ПДК/ОБУВ и Lim_{bac} для веществ с антимикробным действием

Обоснованная формула прогнозирования ОБУВ (mg/m^3) химических соединений с антимикробным действием имеет следующий вид:

$$lg \text{ ОБУВ} = 0,47 \lg Lim_{ac} - 0,84 \quad (25); \quad r = 0,72, \quad m = 0,16, \quad n = 21, \quad p < 0,005.$$

В главе 7 приведены токсикологические характеристики ряда дезинфекционных средств и промышленных химических веществ, обладающих избирательным раздражающим действием. В качестве ДВ дезинфицирующих средств используют хлорсодержащие, четвертичные аммониевые соединения, третичные амины, спирты, альдегиды и др. Большинство указанных соединений вызывают раздражение верхних дыхательных путей, кожи и слизистых оболочек

глаз. Ранее Ивановым Н.Г. [1978, 1987] обнаружена возможность установления ПДК промышленных ядов, обладающих раздражающим эффектом ($Z_{ir} = \text{Lim}_{ac} : \text{Lim}_{ir} > 1$), на основе установленных Lim_{ir} для лабораторных животных и человека, а также Z_{ir} . Для изучения возможности применения аналогичного методического подхода к разработке ГН в воздухе рабочей зоны ДВ дезинфицирующих средств проведено изучение фенолфенола и 2-бензил-4-хлорфенола, гексаметилентетрамина, а также использованы данные литературы (таблица 2). Регрессионный анализ показал сильную корреляционную связь между ПДК и $\text{Lim}_{ir}^{\text{чел.}}$, $\text{Lim}_{ir}^{\text{кр.}}$ и Lim_{int} . Связь между ПДК и Z_{ir} отсутствовала (таблица 3).

Таблица 2 – Параметры токсикометрии ДВ дезинфицирующих средств

Вещество	Lim_{int}	$\text{Lim}_{ir}^{\text{кр.}}$	$\text{Lim}_{ir}^{\text{чел.}}$	Z_{ir}	ПДК
2-Бензил-4-хлорфенол*	36,5	9,8	1,9	3,7	0,3
Бром	50	10	4	5	0,5
1-Гексадецилпиридиний-хлорид моногидрат	7,3	2,7	0,81	2,3	0,1
Гексаметилентетрамин*	11,7	4,6	2,1	2,5	0,3
Гидроперекись третичного амина	340	180	45	2	5
N-Децил-N,N-диметилдекан-1-аминий-бромид клатрат с карбамидом	104,4	50,2	—	2	0,5
2,4-Ди-трет-амилфенол	60	32	25	1,9	2
β -2,4-Ди-трет-амилфеноксимасляная кислота	71	20	5,3	3,6	1
Иод	30	10	2	3	1
Катамин АБ	—	10,0	5,0	—	1
Карбамида пероксигидрат	39,1	3,1	1,1	12,6	0,3
Мирамистин	—	—	5,9	—	1
диНатрий карбонат	73,3	43	25	1,7	2
Ортофталевый альдегид	13	5,4	3,3	2,5	0,5
2-(Проп-2-енокс)этанол	1246	311	140	4	20
2,4,6-Триметил-1,3,5-триоксан	320	105	30	3	5
Фенилфенол*	31,4	12,3	2,8	2,6	0,3
Феноксисукусная кислота	25	13	9,5	2	1
Хлор	20	10	4	2	1
β -Хлормолочная кислота	25	11,1	1,74	2,3	0,5
Этандиовой кислоты дигидрат	71	16	5,2	4,4	1

*-собственные данные

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции между параметрами токсикометрии ДВ дезинфицирующих веществ (n = 18)

Переменная	lgLim _{int}	lgLim _{ir} ^{кр.}	lgLim _{ir} ^{чел.}	lgZ _{ir}	lgПДК
lgLim _{int}	—	0,93*	0,86*	0,15	0,90*
lgLim _{ir} ^{кр.}	0,93*	—	0,94*	-0,22	0,94*
lgLim _{ir} ^{чел.}	0,86*	0,94*	—	-0,27	0,94*
lgZ _{ir}	0,15	-0,22	-0,27	—	-0,15

* p < 0,05

Несмотря на общность механизмов развития раздражающего эффекта у ДВ дезинфицирующих средств и промышленных веществ, нами показана целесообразность использования специальных формул для прогнозирования ПДК/ОБУВ (мг/м³) ДВ дезинфицирующих средств (p < 0,001):

$$\lg \text{ПДК} = 0,85 \lg \text{Lim}_{\text{ir}}^{\text{кр.}} - 1,09, (26); r = 0,89, m = 0,25, n = 20;$$

$$\lg \text{ПДК} = 0,85 \lg \text{Lim}_{\text{ir}}^{\text{чел.}} - 0,68, (27); r = 0,94, m = 0,18, n = 20;$$

$$\lg \text{ПДК} = 0,48 \lg \text{Lim}_{\text{ir}}^{\text{чел.}} + 0,42 \lg \text{Lim}_{\text{ir}}^{\text{кр.}} - 0,91 (28); r = 0,96, m = 0,17, n = 18.$$

Анализ уравнений парной регрессии (26 и 27) показывает, что угол наклона кривой зависимости ОБУВ/ПДК от порогов раздражающего эффекта, установленных для крысы и человека и, соответственно, вклад этих показателей – одинаков. Однако величина коэффициента корреляции и его ошибка говорят о более высокой точности второго уравнения (27) и подтверждают важность и высокую значимость параметров, установленных на добровольцах. Использование Lim_{ir}^{чел.} и Lim_{ir}^{кр.} одновременно при построении зависимости множественной регрессии (28) указывает на большую значимость порога, установленного на людях. Наблюдаемый рост (по сравнению с уравнением 27) величины коэффициента корреляции и уменьшение его ошибки свидетельствуют о дальнейшем повышении точности прогноза безопасных уровней воздействия при использовании как Lim_{ir}^{чел.}, так и Lim_{ir}^{кр.}.

В главе 8 приведены полученные нами экспериментальные данные по установлению параметров токсикометрии и определению Lim_{ac} 8 химических веществ с избирательным нейротоксическим действием, а также данные литературы. У крыс на уровне Lim_{ac} отдельные компоненты поведенческих реакций, как правило, менялись в сторону снижения, а СПП – в сторону увеличения по сравнению с контролем, что говорит об усилении процессов торможения в централь-

ной нервной системе. С учетом данных литературы объем выборки составил 85 химических соединений, относящихся к различным химическим классам: спирты, сложные эфиры, ароматические и хлорированные углеводороды и др. На рисунке 7 представлены частотные распределения величин Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ, корреляционный анализ связи этих показателей. В результате математического анализа обоснованы ($p < 0,001$) следующие формулы расчета ОБУВ (mg/m^3) веществ с избирательным действием на нервную систему:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,89 \lg \text{Lim}_{ac} - 1,26 \quad (29); \quad r = 0,91, \quad m = 0,44, \quad n = 85;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,99 \lg \text{Lim}_{ac} + 0,52 \lg C_{cum} - 1,85, \quad (30); \quad r = 0,90, \quad m = 0,39, \quad n = 33.$$

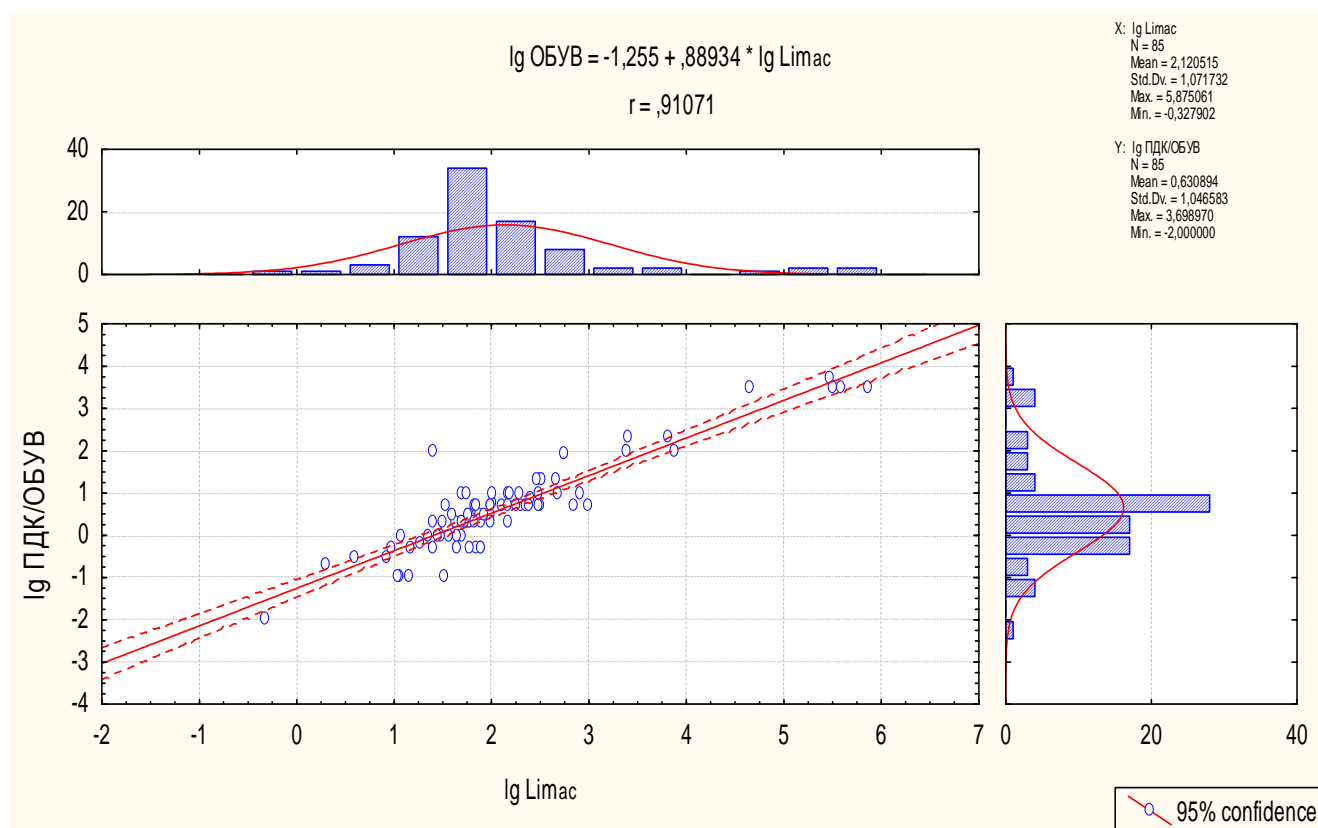


Рисунок 7– Характеристика связи между Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ химических веществ с избирательным нейротоксическим действием

Прогнозирование ОБУВ с учетом кумулятивного эффекта (формула 30) снижает «m» с 0,44 до 0,39, при этом сильная корреляция сохраняется ($r = 0,90$). Ранее предложенный подход имел меньшую точность прогноза ($r = 0,76$).

Проведенные исследования подтвердили информативность выбранных биомаркеров (СПП, тесты «ТКСО», «открытое поле») нейротоксического действия.

Анализ полученных уравнений множественной и парной регрессии (таблица 4), описывающих связь величины гигиенического норматива с параметрами токсикометрии (Lim_{ac} , DL_{50} , C_{cum}) показал, что в целом для выбранных групп веществ Lim_{ac} определяет и показывает достоверную положительную сильную связь с величиной ГН («r» варьирует от 0,72 до 0,88, $p < 0,001$) (строки 1, 3, 7, 9, 13, 15, 17, 21 и 25).

Угловой коэффициент «b» Lim_{ac} во всех формулах определяет силу связи с ПДК/ОБУВ, достоверен и варьирует от 0,47 до 1,18. Введение величины DL_{50} в формулу зависимости ПДК/ОБУВ от Lim_{ac} повышает точность прогноза, если вещество в минимально эффективных дозах поражает паренхиматозные органы (почки, печень) (строки 2, 4, 8, 10, 16 и 18). Напротив, снижение точности прогноза ГН при введении DL_{50} в статистическую обработку наблюдается в группе веществ, оказывающих избирательный нейротоксический (строка 22), либо неизбирательный раздражающий (строка 14) эффекты. При этом отрицательное влияние величины DL_{50} является статистически значимым. Угловой коэффициент DL_{50} во всех формулах меньше по сравнению с «b» величин Lim_{ac} и C_{cum} .

Введение величины C_{cum} в формулу зависимости ПДК/ОБУВ от Lim_{ac} также повышает точность прогноза ГН за счет повышения «r» (строки 5, 11, 19) и снижения «m» во всех изученных группах («н.с.+печень», «н.с.+печень+почки», «печень», «н.с.», строки 5, 11, 19 и 23), хотя статистическая значимость углового коэффициента C_{cum} выявлена в половине случаев (группы «н.с.+печень», «н.с.+печень+почки»). Как видно из таблицы 4, введение C_{cum} в формулы зависимости ПДК/ОБУВ от Lim_{ac} повышает величину «r» в большей степени, чем введение в указанную формулу параметра DL_{50} . Величина «b» C_{cum} варьирует в широких пределах от 0,48 до 1,56.

Введение обеих переменных (DL_{50} и C_{cum}) в формулу зависимости ПДК/ОБУВ от Lim_{ac} в каждой группе веществ (строки 6, 12, 20 и 24) тоже повышает точность прогнозируемого ГН, однако величина «r» в этих уравнениях не превышает величины «r», полученной при введении в формулу зависимости только C_{cum} (без DL_{50}) (строки 5, 11, 19 и 23). При этом стандартная ошибка «m» в каждой группе веществ при введении двух переменных (DL_{50} и C_{cum}) практически не изменяется.

Таблица 4 - Характеристика факторов регрессии (углового коэффициента –b; коэффициента корреляции – r, стандартной ошибки – m) при анализе зависимости ПДК/ОБУВ от параметров токсикометрии

Группа химических веществ по характеру токсического действия	Угловой коэффициент (b) параметров токсикометрии			r±m	Объем выборки, n	№ строки
	Lim _{ac}	DL ₅₀	C _{cum}			
Вещества с политропным характером действия						
1 группа (н.с. + почки)	0,9*	-	-	0,86±0,35	25	1
	0,9*	0,05	-	0,88±0,37	29	2
2 группа (н.с.+печень)	0,86*	-	-	0,84±0,35	54	3
	0,82*	0,27*	-	0,86±0,33	54	4
	0,79*	-	0,74*	0,89±0,33	34	5
	0,77*	0,15	0,76*	0,89±0,33	34	6
3 группа (печень+почки)	0,92*	-	-	0,86±0,39	48	7
	0,83*	0,21	-	0,90±0,37	30	8
4 группа (н.с.+печень+ почки)	0,81*	-	-	0,84±0,31	39	9
	0,68*	0,39*	-	0,89±0,27	39	10
	0,92*	-	1,56*	0,94±0,20	15	11
	0,79*	0,32	1,17	0,95±0,21	15	12
5 группа (неизбирательное раздражающее действие)	0,81*	-	-	0,88±0,42	65	13
	0,65*	0,22*	-	0,80±0,40	60	14
Вещества с избирательным характером действия						
Почки (нефротоксическое действие)	1,18*	-	-	0,87±0,37	18	15
	1,14*	0,24	-	0,88±0,37	18	16
Печень (гепатотоксическое действие)	0,77*	-	-	0,87±0,28	37	17
	0,70*	0,09	-	0,89±0,26	24	18
	0,69*	-	0,49	0,92±0,25	11	19
	0,68*	0,098	0,48	0,92±0,26	11	20
Нервная система (нейротоксическое действие)	0,89*	-	-	0,91±0,44	85	21
	0,82*	0,3*	-	0,84±0,42	77	22
	0,99*	-	0,52	0,90±0,39	33	23
	0,78*	0,04	0,49	0,90±0,39	33	24
Антимикробное действие	0,47*	-	-	0,72±0,16	21	25
	0,5*	0,06	-	0,52±0,32	19	26

*- p<0,05; н.с.- нервная система

Приведенные выкладки показывают большую значимость величины C_{cum} при обосновании безопасных нормативов исследуемых нами групп веществ по сравнению с DL_{50} . В практической деятельности данный вывод не снижает значимости средней смертельной дозы – стандартного универсального параметра острой токсичности, определяемого по альтернативному показателю, но указывает на высокую значимость кумулятивного эффекта.

Анализ полученных уравнений регрессии позволил сравнить по величине углового коэффициента вклад всех независимых переменных (Lim_{ac} , DL_{50} , C_{cum}) в зависимую итоговую величину ПДК/ОБУВ:

-для веществ с избирательным нейротоксическим действием (строки 23, 24) вклад величины Lim_{ac} примерно вдвое превышает вклад C_{cum} . При этом вклад C_{cum} мало изменяется при введении в уравнение величины DL_{50} ;

-для веществ, поражающих нервную систему и печень, вклад величин Lim_{ac} и C_{cum} практически одинаков (строки 5 и 6) и составляет по угловому коэффициенту 0,74 – 0,79;

-для веществ, поражающих нервную систему, печень и почки, вклад величин Lim_{ac} меньше по сравнению с вкладом величин C_{cum} (строки 11, 12). Кроме того, появление углового коэффициента 0,32 у величины DL_{50} , перераспределяет вклад C_{cum} и Lim_{ac} в сторону снижения.

Проведенный анализ выявил высокое значение учета кумулятивного эффекта при обосновании нормативов для веществ, нарушающих в первую очередь, функцию паренхиматозных органов. Ранее такой учет проводили, в основном, эмпирическим, либо экспертным путем.

Не менее важной задачей профилактической токсикологии является установление гигиенических нормативов химических веществ в атмосферном воздухе населенных мест (**глава 9**). Традиционные подходы к обоснованию ГН в атмосферном воздухе предполагают проведение специальных исследований для установления порогов острого и подострого/хронического действия при непрерывном (24-часовом) режиме воздействия яда. Нами изучена возможность использования Lim_{ac} (4 часа), устанавливаемого в рамках обоснования ГН для воздуха рабочей зоны, для прогнозирования ГН вредного вещества в атмосфере. Обоснованием нового подхода являлось применение практически одних и тех

же тестов и параметров при изучении характера действия яда. Для разработки новых подходов прогнозирования ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест, были использованы величины Lim_{ac} химических веществ, установленные нами при обосновании ГН в воздухе рабочей зоны для 22 веществ (диметилкарбонат, метилфенилкарбонат и др.), а также данные других авторов.

Для веществ, обладающих избирательным действием на нервную систему, неизбирательным раздражающим действием и одновременно влияющих на состояние нервной системы и печени, почек и печени, нервной системы, почек и печени, установлена тесная зависимость величины ГН от Lim_{ac} (4 часа), что подтверждает возможность использования этого параметра из формата «воздух рабочей зоны» для другой области нормирования - «атмосферный воздух населенных мест». Кроме того, целесообразность такого приема подтверждается значительным снижением экономических и временных затрат при нормировании безопасных концентраций в разных средах.

Анализ данных по параметрам токсикометрии и характеру действия ядов позволил обосновать ($p < 0,001$) новые математические модели прогнозирования ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест (mg/m^3) для веществ, обладающих избирательным характером действия:

- избирательным нейротоксическим действием:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,67 \lg Lim_{ac} - 2,76 \quad (31); \quad r = 0,94, \quad m = 0,38, \quad n = 18;$$

- избирательным гепатотоксическим действием:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,41 \lg Lim_{ac} - 2,29, \quad (32); \quad r = 0,64, \quad m = 0,35, \quad n = 16;$$

- избирательным раздражающим действием:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,42 \lg Lim_{ir}^{кр} - 2,16, \quad (33); \quad r = 0,65, \quad m = 0,27, \quad n = 22;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,44 \lg Lim_{ir}^{чел.} - 1,95, \quad (34); \quad r = 0,69, \quad m = 0,23, \quad n = 19.$$

Большую группу химических соединений, для которых нами разработаны методы прогнозирования ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест, составляют вещества, обладающие политропным характером действия. Для отдельных групп веществ с политропным характером действия разработаны ($p < 0,001$) следующие методы прогнозирования ОБУВ (mg/m^3) вредных химических веществ в атмосферном воздухе населенных мест:

- для веществ, влияющих на нервную систему и печень:

$\lg \text{ОБУВ} = 0,70 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 2,85$, (35); $r = 0,82$, $m = 0,49$, $n = 23$;

- для веществ, влияющих на почки и печень:

$\lg \text{ОБУВ} = 0,59 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 2,73$, (36), $r = 0,85$, $m = 0,22$, $n = 18$;

- для веществ, влияющих на нервную систему, почки и печень:

$\lg \text{ОБУВ} = 0,44 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 2,34$, (37); $r = 0,71$, $m = 0,33$, $n = 16$;

- для веществ с неизбирательным раздражающим действием:

$\lg \text{ОБУВ} = 0,85 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 3,06$, (38); $r = 0,85$, $m = 0,52$, $n = 30$.

В последнее время набирает силу тенденция полного или частичного отказа от используемых в опытах лабораторных животных, с одновременным расширением сферы применения методов *in vitro*. В **главе 10** представлены результаты сравнительной оценки раздражающего действия дезинфекционных средств традиционным методом *in vivo* и методами *in vitro* на культуре подвижных клеток (сперматозоидах быка) с расчетом индекса токсичности (I_t), а также на перевиваемых клетках VERO (клетки почек зеленых мартышек) и Chang conjunctiva (клетки конъюнктивы глаза человека) с помощью МТТ-теста.

На основе установленной связи параметров, полученных в опытах *in vivo* и *in vitro*, показана перспективность использования клеток конъюнктивы глаза человека (Chang conjunctiva) для выявления раздражающего действия дезинфекционных средств и разработан математический метод прогноза раздражающего действия веществ на кожу *in vivo* по результатам опытов *in vitro*:

$\lg \text{ППК} = 0,51 + 0,68 \lg \text{МНК} (\%)$, (39); $r = 0,85$, $m = 0,33$, $n = 20$, $p < 0,0001$,

где ППК – подпороговые концентрации (%) по раздражающему эффекту на кожу кроликов, МНК – максимальные нетоксичные концентрации (мкг/мл) для клеток Chang conjunctiva.

В **главе 11** освещены проблемы гармонизации российских ГН для воздуха рабочей зоны с требованиями и рекомендациями Евросоюза, проведен сравнительный анализ обязательных и рекомендованных (индикативных) в Евросоюзе и утвержденных в РФ величин среднесменных и максимальных разовых ПДК для вредных веществ. При сравнении документов РФ и Евросоюза выявлена разница в подходах к гармонизации. Решение о целесообразности гармонизации и величине норматива следует принимать для каждого отдельного вещества на основании рассмотрения накопленных материалов. Одним из таких

веществом является глутаровый альдегид (ГА), широко используемый в химической, текстильной, парфюмерной-косметической промышленности, в качестве дезинфицирующего средства. В 1980 г для этого вещества принята ПДК 5 мг/м³ (пары, 3 класс опасности, с пометкой «аллерген»).

Последующие исследования показали, что раздражающее действие ГА проявляется при воздействии концентраций ниже установленного ГН. В настоящее время за рубежом ГА классифицирован как первичный кожный ирритант. Из таблицы 5, где приведены утвержденные в различных странах гигиенические нормативы ГА, следует, что ПДК ГА в воздухе рабочей зоны в РФ в 6-25 раз выше, чем в странах Евросоюза и США.

Таблица 5 – ГН ГА в воздухе рабочей зоны в различных странах (данные IFA⁴)

Страна	TLV/ПДК, мг/м ³	TLV - STEL, мг/м ³
Бельгия, Израиль, Ирландия, Испания	—	0,2
Великобритания	0,2	0,2
Германия, Швейцария	0,2	0,4
Австралия, Канада, Финляндия, Швеция	—	0,4
Австрия	0,4	0,4
Польша	0,4	0,6
Франция	0,4	0,8
США –NIOSH, Сингапур	—	Ceiling* 0,8
США – ACGIH	—	Ceiling 0,21
Дания	0,8	0,8

*Ceiling – концентрация вещества, которую не рекомендуется превышать даже на короткое время

Для пересмотра ПДК ГА в воздухе рабочей зоны проведен анализ литературы по оценке его токсичности и опасности, а также установлены отдельные параметры токсикометрии.

ГА при вдыхании относится к чрезвычайно опасным веществам: CL₅₀ для крыс находится на уровне 100-800 мг/м³. Диапазон установленных DL₅₀ в абсолютных количествах ГА при введении в желудок составил 66-735 мг/кг, при

⁴ GESTIS International Limit Values – Glutaraldehyde (IFA – Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) [Electronic document]. – Mode of access: http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx (Дата обращения – 27 октября 2016 г.).

нанесении на кожу – 895-3045 мг/кг (2-3 классы опасности по ГОСТ 12.1.007-76). ГА обладает выраженным раздражающим действием на кожные покровы и слизистые оболочки. ГА отнесен к умеренным контактным аллергенам [Ulrich P. et al., 2001].

Lim_{ac} , определенный на мышах по снижению частоты дыхания на 50% при 15-минутной экспозиции, составил 10-58 мг/м³. Различные виды поражения эпителия верхних дыхательных путей у мышей отмечены после 4 дней ингаляционного воздействия (6 час/день) ГА в концентрациях 1 мг/м³ и 25 мг/м³. Значительные гистопатологические изменения наблюдали через 2 недели после воздействия вещества в концентрации 4,16 мг/м³ [Zissu D. et al., 1994; Werley M.S. et al., 1995]. При повторном ингаляционном воздействии ГА (крысы и мыши, 13 недель, 6 час/день) установлены LOAEL на уровне 1,1 мг/м³ (гиперплазия, метаплазия, воспаление и дегенерация эпителия в полости носа и дыхательных путях) и NOAEL на уровне 0,56 мг/м³ [Gross E.A. et al., 1994].

На производстве при содержании ГА в воздухе менее 0,83 мг/м³ у работающих не отмечено жалоб на раздражение дыхательных путей. В отделениях эндоскопии при содержании ГА в воздухе до 3,34 мг/м³ работники предъявляли жалобы на раздражение дыхательных путей, головную боль, изменение состояния кожных покровов [цит. по Takigawa T., Endo Y., 2006].

Проведенные нами экспериментальные исследования показали, что по величине DL_{50} вещество относится к 3 классу опасности (по ГОСТ 12.1.007-76) и обладает умеренной кумулятивной активностью. Lim_{ac} и Lim_{ir} установлены на уровнях соответственно 42,6 мг/м³ и 11,0 мг/м³. Z_{ir} равна 3,87, что свидетельствует о наличии избирательного раздражающего действия у ГА. $Lim_{ir}^{чел.}$ определен на уровне $6,09 \pm 0,57$ мг/м³. С использованием формул, разработанных для избирательно раздражающих ДВ дезинфицирующих средств (26-28), средняя геометрическая величина ПДК ГА составила 0,8 мг/м³.

На основании анализа литературных и собственных данных считаем обоснованным провести пересмотр утвержденной ПДК ГА в сторону снижения и рекомендовать в качестве нового ГН в воздухе рабочей зоны - 0,8 мг/м³ (пары, 2 класс опасности, с пометкой «защита кожи и глаз»).

Приведенные в диссертации экспериментальные данные, а также анализ материалов Секции «Промышленная токсикология» Научного Совета № 45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих показывают, что при воздействии вредных химических веществ на уровне Lim_{ac} часто наблюдается достоверное ($p < 0,05$) отличие регистрируемых показателей интоксикации в опытной группе по сравнению с контролем, несмотря на то, что количественные показатели не выходят за пределы физиологических колебаний. В то же время, выход показателя «за пределы физиологических колебаний ($> 2\sigma$)» является одним из важнейших критериев вредности для данного вида животных для данного времени года» [Саноцкий И.В., Уланова И.П., 1975]. Однако до настоящего времени для ряда показателей отсутствуют данные не только об их сезонных колебаниях, но и о «физиологической норме», особенно в зависимости от пола и возраста животных. Кроме того, многие показатели, используемые в токсикологическом эксперименте, относятся к высоко пластичным, что требует дифференцированного подхода к оценке их межгрупповых различий. При анализе материалов настоящих исследований установлено, что выявленные статистически значимые изменения даже в тех случаях, когда соответствующие показатели не выходили за границы общепринятых физиологических колебаний, могут быть гигиенически значимыми. В частности, подтверждением того, что выявленные на уровне Lim_{ac} изменения показателей интоксикации являются неслучайными, могут служить аналогичные по характеру биологического действия нарушения функционального состояния организма, обнаруженные при воздействии более высоких концентраций вещества (воспроизводимость эффекта).

Исходя из этого, полагаем, что установленные на уровне Lim_{ac} достоверные изменения физиологических и биохимических биомаркеров эффекта, находящиеся в пределах физиологической нормы, но воспроизводимые при более высоких уровнях воздействия, должны рассматриваться как гигиенически значимые и обладающие критерием вредности.

Обобщая результаты проведенных исследований, можно заключить, что впервые разработанные новые и усовершенствованные ранее предложенные подходы к прогнозированию гигиенических нормативов химических

соединений по характеру их влияния на организм при краткосрочной ингаляции представляют обновленную систему гигиенического нормирования химических веществ по признаку избирательности действия.

Использование предложенных подходов гигиенического нормирования позволяет уже по результатам краткосрочных опытов прогнозировать ОБУВ/ПДК для подавляющего большинства используемых и вновь синтезируемых химических веществ. В связи с необходимостью гармонизации установленных в РФ гигиенических нормативов химических веществ, в том числе ДВ дезинфекционных средств, со странами ЕС применение разработанных методов прогнозирования ОБУВ/ПДК позволит сократить время исследования и материальные затраты на выполнение поставленных задач в этой области.

Научно обоснованные в эксперименте информативные показатели, отражающие функциональное состояние различных систем и органов вследствие воздействия химических веществ с различным характером действия, могут быть рекомендованы для применения в системе динамического наблюдения за здоровьем работников соответствующих химических производств в процессе периодических и углубленных медицинских осмотров.

Материалы диссертации могут быть рекомендованы для использования при разработке индивидуальных и групповых профилактических программ, направленных на предупреждение нарушений здоровья работников, подвергающихся воздействию вредных химических веществ, с учетом особенностей их специфического действия на организм.

ВЫВОДЫ

1. Установлена достоверная прямая сильная корреляционная зависимость между величинами минимальных токсических концентраций избирательно действующих (нефротоксическое, антимикробное действие) и политропных ядов в однократном опыте и величинами их безопасных уровней воздействия в воздухе рабочей зоны, что позволяет прогнозировать ОБУВ для подавляющего большинства химических веществ.

2. Впервые показана возможность установления ПДК ДВ дезинфицирующих средств с избирательным раздражающим действием на основе опреде-

ления порога ингаляционного раздражающего действия для лабораторных животных (белые крысы) и человека. Предложены новые математические модели расчета ПДК избирательно раздражающих ДВ дезинфицирующих средств с высокой зависимостью между параметрами токсикометрии и ПДК.

3. Доказан общий характер зависимости между порогом однократного ингаляционного воздействия и величиной гигиенического норматива. Обоснованы подходы к нормированию для семи новых групп соединений с различным характером токсического действия. Повышена точность и надежность ранее предложенных способов прогнозирования, математически подтверждена значимость кумулятивного эффекта при нормировании.

4. Обоснован минимальный информативный набор показателей для оценки гепато- и нефротоксического эффектов, а также раздражающего действия. Подтверждена высокая чувствительность и воспроизводимость поведенческих тестов и СПП при однократном и повторном ингаляционном воздействии различных соединений. Показано, что у экспериментальных животных при длительной экспозиции ядами нейротоксический эффект может проявляться ранее, чем функциональные изменения других органов и систем. Установлено, что оценка раздражающего действия веществ при ингаляции возможна по сокращенной программе путем измерения частоты дыхания и определения клеточного состава смывов из дыхательных путей.

5. Обоснованы математические модели прогнозирования ОБУВ химических соединений, обладающих различным спектром политропного действия, а именно: оказывающих на уровне Lim_{ac} влияние на: а) нервную систему и почки, б) нервную систему и печень, в) почки и печень, г) нервную систему, печень и почки, д) обладающих неизбирательным раздражающим действием. Характер регрессионной зависимости между Lim_{ac} и ПДК/ОБУВ во всех группах близок, но ошибка расчета ОБУВ по формулам для отдельных групп существенно ниже по сравнению с расчетом, проведенным по общей формуле для всех веществ с политропным характером действия.

6. Впервые разработаны методы прогнозирования ОБУВ в воздухе рабочей зоны для веществ, обладающих избирательным нефротоксическим, ан-

тимикробным и политропным эффектом на пороговых уровнях воздействия при однократной ингаляции вещества.

7. Для веществ, вызывающих на уровне порога при однократной 4-часовой ингаляции (Lim_{ac}) следующие эффекты: а) избирательный нейротоксический, б) нейро- и гепатотоксический, в) гепато- и нефротоксический, г) нейро-, гепато- и нефротоксический, установлена сильная зависимость между Lim_{ac} и уровнем гигиенического норматива в атмосферном воздухе населенных мест, что свидетельствует о принципиальной возможности использования ключевого параметра краткосрочного эксперимента для прогнозирования безопасных концентраций при круглосуточном ингаляционном воздействии.

Для указанных групп соединений, а также для веществ с избирательным раздражающим и гепатотоксическим эффектами разработаны математические модели расчета ОБУВ вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест. Применение предложенных формул позволяет полнее использовать токсикологическую информацию, полученную при экспериментальных исследованиях по обоснованию гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны, и уже на стадии анализа однократного ингаляционного опыта прогнозировать ориентировочные гигиенические нормативы для населения.

8. Показана сопоставимость результатов исследований *in vitro*, полученных в МТТ-тесте на различных клеточных культурах, с результатами традиционной оценки раздражающего действия дезинфекционных средств и химических веществ на кроликах. На основании выявленной корреляции между результатами опытов *in vivo* и *in vitro* установлена возможность использования клеток конъюнктивы глаза человека (*Chang conjunctiva*) для оценки раздражающего эффекта дезинфекционных средств и других химических веществ.

9. Выявлено значительное расхождение установленных в РФ и в зарубежных странах величин ПДК ГА в воздухе рабочей зоны за счет недостаточного учета выраженности раздражающего эффекта. Обоснована и рекомендована к утверждению гармонизированная ПДК ГА в воздухе рабочей зоны $0,8 \text{ мг/м}^3$ (пары, 2 класс опасности, с пометкой «защита кожи и глаз») и обоснован ОБУВ ГА в атмосферном воздухе населенных мест ($0,006 \text{ мг/м}^3$).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Германова, А.Л. Сравнительная характеристика токсичности, опасности и характера биологического действия на организм 4-оксо-2,2,6,6-тетраметилпиперидина и 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидина / А.Л. Германова, Л.Г. Айзверт, Л.Н. Шидловская, М.В. Бидевкина, Л.В. Мельникова, М.Г. Домшлак // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1984. – № 5. – С. 53-54.
2. Тимофиевская, Л.А. Токсическая характеристика метилацетиленалленовой фракции / Л.А. Тимофиевская, Н.И. Иванова, В.И. Говорченко, А.Л. Германова, Л.В. Мельникова, М.В. Бидевкина // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1985. – № 3. – С. 46-47.
3. Бидевкина, М.В. Материалы к гигиеническому нормированию хлорангидрида монохлоруксусной кислоты в воздухе рабочей зоны / М.В. Бидевкина, Л.Г. Макеева, Л.В. Мельникова, А.Л. Германова, Н.Г. Иванов // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1988. – № 10. – С. 56-57.
4. Соколов, В.И. Материалы по обоснованию ПДК йодбензола в воздухе рабочей зоны / В.И. Соколов, К.М. Грачева, М.В. Бидевкина // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1991. – № 12. – С. 45-46.
5. Бидевкина, М.В. 3,7,11-Триметил-1,6,10-додекатриен-3-ол (неролидол) / М.В. Бидевкина, Н.В. Мигукина, Н.Г. Иванов, Е.Б. Гугля, Н.И. Шеина, М.Ю. Шушков, Л.А. Иванова // Токсикологический вестник. – 1993. – № 3. – С. 31.
6. Бидевкина, М.В. Дициклогексильный эфир янтарной кислоты / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, В.С. Поздняков, Н.И. Шеина, М.Ю. Шушков, Л.А. Иванова, Л.Д. Ривкина, Е.Н. Кухарева // Токсикологический вестник. – 1993. – № 3. – С. 31.
7. Бидевкина, М.В. Гидролизат рибонуклеиновой кислоты (препарат ЭНКАД) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, В.С. Поздняков, М.Ю. Шушков, Л.А. Иванова, М.Г. Домшлак // Токсикологический вестник. – 1993. – № 3. – С. 31.
8. Бидевкина, М.В. Изобутилсалицилат / М.В. Бидевкина, Н.В. Мигукина, Н.Г. Иванов, Е.Б. Гугля, Н.И. Шеина, М.Ю. Шушков, Л.А. Иванова // Токсикологический вестник. – 1994. – № 2. – С. 28.
9. Иванов, Н.Г. 1,2,3,5-цис-4,6-Гексаоксициклогексанон (мезо-инозит) / Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, М.Ю. Шушков, Л.А. Иванова, Т.Н. Потапова // Токсикологический вестник. – 1994. – № 2. – С. 28.
10. Иванова, Л.А. Диэтиловый эфир адипиновой кислоты / Л.А. Иванова, М.В. Бидевкина, Н.И. Шеина // Токсикологический вестник. – 1994. – № 4. – С. 40.
11. Иванов, Н.Г. Почечный панкреатический гидролизат (ППГ) / Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Т.Н. Потапова, Л.А. Иванова, М.Ю. Шушков // Токсикологический вестник. – 1994. – № 4. – С. 41.
12. Иванова, Л.А. Препарат «Энтомофторин» / Л.А. Иванова, Н.И. Шеина, М.В. Бидевкина // Токсикологический вестник. – 1995. – № 5. – С. 41.

13. Потапова, Т.Н. N,N-Диметилдодециламин-N-оксид (Рефан) / Т.Н. Потапова, Л.А. Иванова, М.В. Бидевкина // Токсикологический вестник. – 1995. – № 5. – С. 41.
14. Поздняков, В.С. Тиофенол (меркаптобензол) / В.С. Поздняков, М.В. Бидевкина, Н.И. Шеина, Е.Б. Гугля, Л.А. Иванова, М.Ю. Шушков // Токсикологический вестник. – 1995. – № 6. – С. 38.
15. Поздняков, В.С. Диизоамиловый эфир / В.С. Поздняков, М.В. Бидевкина, Н.И. Шеина, Е.Б. Гугля, Л.А. Иванова, М.Ю. Шушков // Токсикологический вестник. – 1995. – № 6. – С. 38-39.
16. Поздняков, В.С. 2-Метоксиэтиловый эфир уксусной кислоты (мометиловый эфир ацетатэтиленгликоля, метилцеллозоляацетат) / В.С. Поздняков, Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, М.Ю. Шушков, Е.Б. Гугля, Л.А. Иванова // Токсикологический вестник. – 1996. – № 1. – С. 28-29.
17. Поздняков, В.С. 3-Диметиламинопропанол-1 / В.С. Поздняков, Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, М.Ю. Шушков, Л.А. Иванова, Е.Н. Кухарева // Токсикологический вестник. – 1996. – № 2. – С. 34-35.
18. Поздняков, В.С. 3-Хлорбутанон-2 (хлорбутанон) / В.С. Поздняков, Н.Г. Иванов, М.Ю. Шушков, М.В. Бидевкина, Н.И. Шеина, Е.Б. Гугля, Л.А. Иванова // Токсикологический вестник. – 1996. – № 2. – С. 39.
19. Иванов, Н.Г. Третбутилгипохлорит / Н.Г. Иванов, Н.И. Шеина, В.С. Поздняков, Е.Б. Гугля, Э.Г. Скрябина, М.В. Бидевкина // Токсикологический вестник. – 2001. – № 5. – С. 33-34.
20. Бидевкина, М.В. Ментол. 2-(1-метилэтил)-5-метилциклогексанол / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, Н.В. Мигукина, Л.А. Иванова, М.Г. Домшляк, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2002. – № 5. – С. 52.
21. Бидевкина, М.В. 2-Фууроил хлорид (хлорангидрид пироглишевой кислоты, хлорангидрид 2-фуранкарбоновой кислоты) / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, Л.А. Иванова, Л.Ф. Шашкина, М.И. Голубева, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2002. – № 6. – С. 39.
22. Бидевкина, М.В. N-Метил-аминокротоновый эфир. 3-(метиламино)-2-бутановой кислоты этиловый эфир / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, Л.А. Иванова, Л.Ф. Шашкина, М.И. Голубева, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2002. – № 6. – С. 39-40.
23. Бидевкина, М.В. Аденозинтрифосфат динатрия (аденозин-5-трифосфорная кислота динатриевая соль, Na-АТФ) / М.В. Бидевкина, Л.А. Иванова, Е.Б. Гугля, М.Г. Домшляк, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2002. – № 6. – С. 40-41.
24. Бидевкина, М.В. Карфедон. 2-(4-фенилпирролид-2-он-1-ил)ацетамид / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, Л.А. Иванова, М.Г. Домшляк, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2002. – № 6. – С. 41-42.
25. Поздняков, В.С. 2-(2-бутоксиэтокси)этанол (бутиловый эфир диэтиленгликоля, бутилкарбитол) / В.С. Поздняков, М.В. Бидевкина, Л.А. Ива-

- нова, М.Г. Домшлак, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2002. – № 6. – С. 42.
26. Бидевкина, М.В. Биовит-160 / М.В. Бидевкина, А.В. Лиманцев, В.С. Поздняков, Н.И. Шеина, Э.Г. Скрябина, Е.Б. Гугля, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 1. – С. 46.
27. Бидевкина, М.В. β -Глюканаза / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, А.В. Лиманцев, Н.И. Шеина, Э.Г. Скрябина, Е.Б. Гугля, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 1. – С. 46-47.
28. Бидевкина, М.В. Барбитуровая кислота / М.В. Бидевкина, Н.И. Шеина, Е.Б. Гугля, В.С. Поздняков, Л.А. Иванова, Т.А. Ткачева, М.А. Фесенко, В.И. Глущенко, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 1. – С. 47.
29. Бидевкина, М.В. Ксиланаза / М.В. Бидевкина, Э.Г. Скрябина, В.С. Поздняков, А.В. Лиманцев, Н.И. Шеина, Е.Б. Гугля, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 1. – С. 48.
30. Бидевкина, М.В. Фитолиаза / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, А.В. Лиманцев, Н.И. Шеина, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 1. – С. 49-50.
31. Бидевкина, М.В. Цианурат кальция / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 3. – С. 46.
32. Бидевкина, М.В. Мелем. 2,4,6-триамин-симмгептазин / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 3. – С. 49-50.
33. Бидевкина, М.В. Опыт гигиенического нормирования веществ химического и растительного происхождения по их рефлкторному действию / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, З.В. Шипулина, И.Ю. Курова // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха: Мат-лы науч. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В.А. Рязанова, г. Москва, 25-26 сентября 2003 г. / под ред. Ю.А. Рахманина. – М.: ГУ НИИ ЭЧиГОС им. А.Н. Сысина РАМН, 2003. – С. 45-47.
34. Бидевкина, М.В. Ацетилциклододецен. 1-циклододец-1-енил-этанон, 1-ацетил-циклододецен-1 / М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, Н.Г. Иванов, Н.В. Мигукина // Токсикологический вестник. – 2003. – № 4. – С. 47.
35. Бидевкина, М.В. Ментанилацетат. 1-метил-1-(4-метилциклогексил)этилацетат, смесь изомеров; 2-изопропил-5-метилкарбоновой кислоты метиловый эфир дигидротерпинилацетат / М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, Н.Г. Иванов, Н.М. Мальцева // Токсикологический вестник. – 2003. – № 4. – С. 49-50.
36. Бидевкина, М.В. γ -Ноналактон. 5-пентил-дигидрофуран-2-он, γ -амилбутиролактон / М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, Н.Г. Иванов, Н.М. Мальцева // Токсикологический вестник. – 2003. – № 4. – С. 50.
37. Курляндский, Б.А. Трипропиленфенол. Алкил(тример пропилен)фенол / Б.А. Курляндский, Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, В.С. Поздняков // Токсикологический вестник. – 2003. – № 5. – С. 48.

38. Бидевкина, М.В. Трифенилфосфин / М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, В.С. Поздняков, А.В. Лиманцев, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 5. – С. 50.
39. Бидевкина, М.В. Изоэвгенол. 1-гидрокси-2-метокси-4-(проп-1-ил)бензол, смесь цис- и транс- изомеров / М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, Н.Г. Иванов, Н.В. Мигукина // Токсикологический вестник. – 2003. – № 6. – С. 51-52.
40. Иванов, Н.Г. Дихлорбис(трифенилфосфин)-палладий (II) / Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, В.С. Поздняков, А.В. Лиманцев // Токсикологический вестник. – 2003. – № 6. – С. 52-53.
41. Бидевкина, М.В. β -Галактозидаза / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, А.В. Лиманцев, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2003. – № 6. – С. 53-54.
42. Иванов, Н.Г. 4-Метилбензолсульфовая кислота (п-толуолсульфоокислота) / Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, В.С. Поздняков, А.В. Лиманцев // Токсикологический вестник. – 2003. – № 6. – С. 54.
43. Бидевкина, М.В. К оценке риска воздействия биотехнологических продуктов сложного состава / М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков, Н.Г. Иванов // Тезисы докладов 2-го съезда токсикологов России, 10-13 ноября 2003 г., Москва / под общ. ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. – М.: Рос. регистр потенциально опасных хим. и биол. в-в Минздрава России, 2003. – С. 59-60.
44. Лиманцев, А.В. Оценка возрастной чувствительности животных к воздействию веществ путем учета соотношений между биомаркерами эффекта / А.В. Лиманцев, Н.И. Шеина, Э.Г. Скрябина, М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов // Тезисы докладов 2-го съезда токсикологов России, 10-13 ноября 2003 г., Москва / под общ. ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. – М.: Рос. регистр потенциально опасных хим. и биол. в-в Минздрава России, 2003. – С. 471-472.
45. Курляндский, Б.А. Аммиачно-калиевая селитра / Б.А. Курляндский, Н.Г. Иванов, В.С. Поздняков, М.В. Бидевкина, Т.А. Касаткина // Токсикологический вестник. – 2004. – № 2. – С. 37-38.
46. Завьялов, Н.В. Аммоний перренат (аммоний рениевокислый) / Н.В. Завьялов, Е.Л. Скворцова, В.А. Силаев, Х.Х. Хамидулина, И.В. Замкова, Т.А. Касаткина, Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, В.С. Поздняков // Токсикологический вестник. – 2004. – № 4. – С. 46.
47. Рожнов, Г.И. Альтернативные и ускоренные методы оценки токсичности и опасности биотехнологических лекарственных препаратов / Г.И. Рожнов, Н.Г. Иванов, Н.П. Сергеюк, М.И. Голубева, В.А. Проינוва, М.В. Бидевкина, Х.П. Тирас // Человек и лекарство: Тезисы докл. XII Рос. нац. конгресса, 18-22 апреля 2005 г., Москва. – М.: РИЦ «Человек и лекарство», 2005. – С. 790.
48. Бидевкина, М.В. Диэтил-(2-цианоэтил)пропандиоат. Диэтиловый эфир β -цианэтилмалоновой кислоты (β -цианэтилмалонат) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, М.И. Голубева, Г.И. Рожнов, Е.А. Тульская, О.О. Синици-

на, И.А. Бобринева, О.В. Липочкина // Токсикологический вестник. – 2005. – № 6. – С. 40-41.

49. Бидевкина, М.В. Этил-2-оксо-3-пиперидинкарбоксилат. 3-карбэтоксипиперидон-2 (пиперидон) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, М.И. Голубева, Г.И. Рожнов, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская, О.О. Сеницина // Токсикологический вестник. – 2005. – № 6. – С. 41-42.

50. Бидевкина, М.В. 1-Нитро-4-(фенилметокси)бензол. Бензиловый эфир п-нитрофенола, бензил-4-нитрофениловый эфир / М.В. Бидевкина, З.И. Жолдакова, М.И. Голубева, Г.И. Рожнов, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2005. – № 6. – С. 42-44.

51. Бидевкина, М.В. 4-(Фенилметокси)бензаламин гидрохлорид. Хлоргидрат бензилового эфира п-аминофенола / М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, Г.И. Рожнов, З.И. Жолдакова, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, Н.Г. Иванов, Н.И. Шеина, Э.Г. Скрябина, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская // Токсикологический вестник. – 2005. – № 6. – С. 44-45.

52. Бидевкина, М.В. 3[[4-(Фенилметокси)фенил]-гидразон]пиперидин-2,3-дион / М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, Л.И. Жолдакова, Н.Г. Иванов, Г.И. Рожнов, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская // Токсикологический вестник. – 2006. – № 2. – С. 41-42.

53. Бидевкина, М.В. N-Фталил-5-бензилокситриптамиин. 2-[2-[5-(фенилметокси)-1H-индол-3-ил]этил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион / М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, Г.И. Рожнов, Н.Г. Иванов, О.О. Сеницина, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, Т.М. Орлова, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская // Токсикологический вестник. – 2006. – № 3. – С. 41-42.

54. Бидевкина, М.В. 3-(2-Аминоэтил)-5-(фенилметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота (5-бензилокситриптамиин-2-карбоновая кислота) / М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, Н.Г. Иванов, Г.И. Рожнов, О.О. Сеницина, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, Е.А. Тульская, Т.М. Орлова, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова // Токсикологический вестник. – 2006. – № 3. – С. 44-45.

55. Бидевкина, М.В. 2,3,4,9-Тетрагидро-6-(фенилметокси)-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-он (1-кето-6-бензилокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, «карболин») / М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, З.И. Жолдакова, Н.Г. Иванов, Г.И. Рожнов, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская // Токсикологический вестник. – 2006. – № 4. – С. 43-44.

56. Иванов, Н.Г. [1S-[1-α(R*), 3-α, 7-β, 8-β(2S*, 4S*), 8α-β]]-1, 2, 3, 7, 8, 8α-Гексагидро-3,7-диметил-8-[2-(тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил)этил]-1-нафталил 2-метилбутаноат (ловастатин, мевакор) / Н.Г. Ива-

- нов, В.С. Поздняков, М.В. Бидевкина, Н.И. Шеина, Э.Г. Скрябина // Токсикологический вестник. – 2007. – № 1. – С. 42-43.
57. Иванов, Н.Г. 1-Метокси-2-пропанол ацетат (пропиленгликольмонометил эфир ацетат, метоксипропилацетат, МПА) / Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, Т.А. Ткачева // Токсикологический вестник. – 2007. – № 2. – С. 44-45.
58. Голубева, М.И. 5-(Фенилметокси)-1Н-индол-3-этанамин (5-бензилокситриптамин) / М.И. Голубева, М.В. Бидевкина, Т.М. Орлова, Н.Г. Иванов, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, Г.И. Рожнов, О.В. Липочкина, О.О. Сеницина, Е.А. Тульская, Л.И. Крымова // Токсикологический вестник. – 2007. – № 2. – С. 46-48.
59. Бидевкина, М.В. 5-(Фенилметокси)-1Н-индол-3-этанамин моногидрохлорид (5-бензилокситриптамина гидрохлорид) / М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, Т.М. Орлова, Н.Г. Иванов, Г.И. Рожнов, З.И. Жолдакова, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская // Токсикологический вестник. – 2007. – № 3. – С. 36-37.
60. Голубева, М.И. 3-(2-Аминоэтил)-1Н-индол-5-ол гександиоат (1:1) (5-окситриптамина адипинат, серотонина адипинат) / М.И. Голубева, Т.М. Орлова, М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Г.И. Рожнов, З.И. Жолдакова, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова, А.В. Лиманцев, О.В. Липочкина, Л.И. Крымова, Е.А. Тульская // Токсикологический вестник. – 2007. – № 4. – С. 43-45.
61. Тепикина, Л.А. 2-Хлорпропен (β -хлорпропилен, изопропенил хлористый) / Л.А. Тепикина, Н.Г. Иванов, А.Г. Малышева, М.В. Бидевкина, О.В. Бударина, А.А. Сафиулин, З.В. Шипулина, Е.В. Голобородько // Токсикологический вестник. – 2007. – № 6. – С. 40-41.
62. Иванов, Н.Г. N-[2-[(2,6-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил]-N,N-диэтилбензолметанаминийбензоат (Битрекс, бензилдиэтил((2,6-ксилилкарбомойл)метил)аммоний бензоат, денатоний бензоат) / Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Б.А. Курляндский, Е.Б. Гугля, Н.И. Шеина, Э.Г. Скрябина // Токсикологический вестник. – 2008. – № 1. – С. 45-47.
63. Бидевкина, М.В. Изотиоциановой кислоты аллиловый эфир (аллилизотиоцианат, 2-пропенилизотиоцианат, аллилогорчичное масло, эфирное горчичное масло) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Н.П. Сергеюк // Токсикологический вестник. – 2008. – № 1. – С. 47-48.
64. Тепикина, Л.А. 2,3,3,4,4,5-гексаметилгексантиол-2 (трет-додекантиол, лаурилмеркаптан, трет-ДДМ, трет-додецилтиол, трет-додецилмеркаптан) / Л.А. Тепикина, М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Е.Б. Гугля // Токсикологический вестник. – 2008. – № 2. – С. 43-44.
65. Бидевкина, М.В. Токсикология промышленных ферментов / М.В. Бидевкина // Тезисы докл. 3-го съезда токсикологов России, 2-5 декабря 2008 г., Москва / под ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. – М., 2008. – С. 62-63.
66. Рожнов, Г.И. Альтернативные методы оценки токсичности и опасности лекарственных средств в токсиколого-гигиенических исследованиях /

Г.И. Рожнов, М.И. Голубева, В.А. Пройнова, Н.Г. Иванов, Н.П. Сергеюк, М.В. Бидевкина, Х.П. Тирас // Тезисы докл. 3-го съезда токсикологов России, 2-5 декабря 2008 г., Москва / под ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. – М., 2008. – С. 239-241.

67. Бидевкина, М.В. 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (хладон 227 ea) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2009. – № 2. – С. 44-45.

68. Голубева, М.И. Циклический L-лейцил-D-фенилаланил-L-пролил-L-валил-L-орнитил-L-лейцил-D-фенилаланил-L-пролил-L-валил-L-орнитил дихлоргидрат (Грамицидин С гидрохлорид) / М.И. Голубева, Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Г.И. Рожнов, Т.М. Орлова, Е.В. Буданова, Л.И. Крымова // Токсикологический вестник. – 2009. – № 2. – С. 45-47.

69. Голубева, М.И. Амид N-ацетилглицина (аглиам). Амид N-ацетиламиноуксусной кислоты / М.И. Голубева, Г.И. Рожнов, Т.М. Орлова, Н.Г. Иванов, М.В. Бидевкина, Э.А. Федорова, В.Ю. Ковтун, Н.В. Котельникова // Токсикологический вестник. – 2009. – № 4. – С. 40-41.

70. Бидевкина, М.В. 4,4-Диэфир-1,4-нафтохинон-2-диазид сульфокислоты и 2,4,4-триоксибензофенона (Светочувствительный продукт № 332) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Е.Б. Гугля, М.Г. Домшлак // Токсикологический вестник. – 2009. – № 4. – С. 43-44.

71. Бидевкина, М.В. К гигиеническому нормированию ферментных препаратов микробиологического синтеза в атмосферном воздухе населенных мест / М.В. Бидевкина // Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды: Мат-лы Пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздравсоцразвития РФ ([Москва], 16-17 декабря 2009 г.) / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2009. – С. 48-49.

72. Бидевкина, М.В. Прогнозирование гигиенических нормативов химических веществ на основе краткосрочного эксперимента / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов // Химическая безопасность Российской Федерации в современных условиях: Сб. трудов Всерос. науч.-практич. конф., Санкт-Петербург, 27-28 мая 2010 г. / под общ. ред. В.Р. Рембовского и А.С. Радилова. – СПб.: Фолиант, 2010. – С. 65.

73. Бидевкина, М.В. Этиленкарбонат (1,3-диоксолан-2-он) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Е.Б. Гугля, З.И. Жолдакова, Е.А. Тульская, О.А. Леонтьева // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5(104). – С. 55-56.

74. Бидевкина, М.В. D,L-N-ацетилфенилаланин (β-фенил-α-N-ацетиламинопропионовая кислота) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2011. – № 2(107). – С. 55-56.

75. Бидевкина, М.В. Дифенилкарбонат / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Э.Г. Скрябина, О.О. Синицина, Е.А. Тульская, О.А. Леонтьева // Токсикологический вестник. – 2011. – № 4(109). – С. 60.

- 76. Бидевкина, М.В. Метил-D,L-фенилаланин гидрохлорид (метил-3-фенил-D,L-аланин гидрохлорид) / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2011. – № 4(109). – С. 61-62.**
77. Бидевкина, М.В. Гигиеническое нормирование химических веществ, вызывающих нарушение функции почек на минимально эффективных уровнях воздействия / М.В. Бидевкина // Профессия и здоровье: Материалы X Всерос. конгресса (Москва, 6-8 декабря 2011 г.). – М., 2011. – С. 67-69.
- 78. Бидевкина, М.В. Метилфенилкарбонат / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Е.Б. Гугля, О.О. Синицина, Е.А. Тульская, О.А. Леонтьева // Токсикологический вестник. – 2011. – № 6(111). – С. 60.**
79. Бидевкина, М.В. Экспериментальная оценка токсичности и опасности имудона / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, М.И. Голубева, Э.Г. Скрыбина // Человек и лекарство: Сб. материалов XIX Рос. нац. Конгресса (тезисы докладов), Москва, 23-27 апреля 2012 г. – М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2012. – С. 471-472.
- 80. Бидевкина, М.В. Методические подходы к гигиеническому нормированию действующих веществ дезинфицирующих средств, обладающих избирательным раздражающим действием / М.В. Бидевкина // Дезинфекционное дело. – 2012. – № 3. – С. 34-38.**
81. Бидевкина, М.В. О прогнозировании гигиенических нормативов химических веществ, обладающих избирательным действием, в атмосферном воздухе населенных мест / М.В. Бидевкина // Научно-методологические и законодательные основы совершенствования нормативно-правовой базы профилактического здравоохранения: проблемы и пути их решения: Мат-лы Пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ, [Москва], 13-14 декабря 2012 г. / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2012. – С. 67-69.
82. Голубева, М.И. Оценка токсичности амиксина при разных способах применения / М.И. Голубева, М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Э.Г. Скрыбина, И.А. Бобринева, Э.А. Федорова // Человек и лекарство: Сб. материалов XX Юбилейного Рос. нац. конгресса (тезисы докладов), Москва, 15-19 апреля 2013 г. – М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2013. – С. 318.
- 83. Бидевкина, М.В. Оценка токсичности и характера вредного действия на организм гексаметилентетрамина (уротропина) при ингаляционном воздействии / М.В. Бидевкина, Е.Б. Гугля, Э.Г. Скрыбина, Н.И. Шеина, Н.Г. Иванов // Токсикологический вестник. – 2013. – № 3(120). – С. 48-52.**
- 84. Бидевкина, М.В. Определение характера избирательного действия на организм пиритион цинка при ингаляции / М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, Н.Г. Иванов, Е.В. Буданова // Токсикологический вестник. – 2013. – № 3(120). – С. 53-56.**
- 85. Бидевкина, М.В. Прогнозирование гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны химических веществ, обладающих нефротоксическим действием / М.В. Бидевкина // Токсикологический вестник. – 2013. – № 4(121). – С. 31-34.**

86. Бидевкина, М.В. Результаты уточнения расчетного метода определения гигиенических нормативов для воздуха рабочей зоны химических веществ, обладающих преимущественным влиянием на нервную систему / М.В. Бидевкина // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 4. – С. 1-4.
87. Бидевкина, М.В. О прогнозировании гигиенических нормативов химических веществ, оказывающих избирательное действие, в атмосферном воздухе населенных мест / М.В. Бидевкина // Гигиена и санитария. – 2013. – № 5. – С. 95-97.
88. Бидевкина, М.В. Прогнозирование гигиенических нормативов промышленных веществ на основании определения спектра биологического действия в краткосрочном эксперименте / М.В. Бидевкина // Сб. трудов IV съезда токсикологов России, 6-8 ноября 2013 г., Москва / под ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. – М.: Capital Press, 2013. – С. 101-103.
89. Панкратова, Г.П. О реальной опасности дезинфицирующих средств на основе диоксида хлора / Г.П. Панкратова, М.В. Бидевкина, С.В. Андреев // Сб. трудов IV съезда токсикологов России, 6-8 ноября 2013 г., Москва / под ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. – М.: Capital Press, 2013. – С. 349-351.
90. Бидевкина, М.В. О прогнозировании гигиенических нормативов химических веществ в воздухе рабочей зоны на основе определения характера биологического действия при краткосрочном ингаляционном воздействии / М.В. Бидевкина // Профессия и здоровье: Мат-лы XII Всерос. Конгресса и V Всерос. съезда врачей-профпатологов (Москва, 27-30 ноября 2013 г.). – М.: ООО «Ре-ИнформИнт.», 2013. – С. 118-120.
91. Бидевкина, М.В. Экологические аспекты применения акарицидов для обработки биотопов в природных очагах клещевых инфекций / М.В. Бидевкина, Н.И. Шашина // Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем: Мат-лы Пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ (Москва, 12-13 декабря 2013 г.) / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., [2013]. – С. 40-41.
92. Бидевкина, М.В. Оценка риска применения кожных антисептиков для здоровья медицинского персонала / М.В. Бидевкина, Т.З. Рысина, Т.Н. Потапова // Современные средства и технологии дезинфекции и стерилизации в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: Мат-лы Международного конгресса (6-7 ноября 2014 г., г. Москва). – [М., 2014]. – С. 14.
93. Бидевкина, М.В. Экологические аспекты применения акарицидных средств на основе лямбда-цигалотрина для неспецифической профилактики природно-очаговых клещевых инфекций / М.В. Бидевкина, Н.И. Шашина // Комплексное воздействие факторов окружающей среды и образа жизни на здоровье населения: диагностика, коррекция, профилактика: Мат-лы пленума Науч. совета РФ по экологии человека и охране окружающей среды (11-12 декабря 2014 г., Москва) / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2014. – С. 45-47.

94. Бидевкина, М.В. Материалы к обоснованию гигиенических нормативов силлилхромата в различных объектах окружающей среды / М.В. Бидевкина, Н.Г. Иванов, Е.Б. Гугля, Э.Г. Скрыбина, Н.И. Шеина // Токсикологический вестник. – 2015. – № 1(130). – С. 46-50.
95. Бидевкина, М.В. Особенности применения инсектицидных средств на основе природных авермектинов / М.В. Бидевкина, А.Л. Караев, Т.З. Рысина / Мат-лы VII Ежегодного Всерос. Конгресса по инфекц. болезням с международным участием (Москва, 30 марта – 1 апреля 2015 г.) // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, прилож. № 1. – С. 47.
96. Панкратова, Г.П. К вопросу о безопасности применения дезинфицирующих средств, содержащих глутаровый альдегид / Г.П. Панкратова, М.В. Бидевкина / Мат-лы VII Ежегодного Всерос. Конгресса по инфекц. болезням с международным участием (Москва, 30 марта – 1 апреля 2015 г.) // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, прилож. № 1. – С. 260.
97. Бидевкина, М.В. Оценка токсичности текстильных материалов, обработанных антимикробными средствами, на клеточных культурах человека и животных / М.В. Бидевкина, О.В. Бакланова, О.А. Лопатина, Г.П. Панкратова, М.В. Мезенцева, Т.Н. Потапова, И.А. Суетина // Токсикологический вестник. – 2015. – № 3(132). – С. 44-48.
98. Бидевкина, М.В. Оценка безопасности импрегнированных фосфорорганическими соединениями тканей, предназначенных для борьбы с платяным педикулезом / М.В. Бидевкина, Т.Н. Потапова, Т.З. Рысина, Ж.П. Алексеева, А.В. Лиманцев // Дезинфекционное дело. – 2015. – Т. 93, № 3. – С. 26-31.
99. Шашина, Н.И. «Западный» и «Восточный» выбор пути создания средств для защиты людей от иксодовых клещей, вредящих здоровью человека / Н.И. Шашина, М.В. Бидевкина // Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования химического загрязнения окружающей среды и его влияние на здоровье населения: Мат-лы Пленума Науч. совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды, [Москва], 17-18 декабря 2015 г. / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2015. – С. 469-472.
100. Захарова, Т.Б. Единые методические подходы к оценке безопасности обращения дезинфекционных средств на таможенной территории Таможенного союза / Т.Б. Захарова, М.В. Бидевкина / Мат-лы VIII Ежегодного Всерос. Конгресса по инфекц. болезням с международным участием (Москва, 28-30 марта 2016 г.) // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, прилож. № 1. – С. 106.
101. Бакланова, О.В. Изучение цитотоксичности спиртосодержащих кожных антисептиков на клетках фибробластов эмбриона человека / О.В. Бакланова, М.В. Бидевкина, И.А. Суетина, О.А. Лопатина, Л.И. Руссу, М.В. Мезенцева, Т.Н. Притчина // Человек и лекарство: Сборник мат-лов XXIII Рос. нац. конгресса (тезисы докладов), Москва, 11-14 апреля 2016 г. / глав. ред. А.Г. Чучалин. – М.: ООО «Видокс», 2016. – С. 217.
102. Бидевкина, М.В. Сравнительная токсичность некоторых спиртов и кожных антисептиков на их основе / М.В. Бидевкина, О.В. Бакланова,

Т.З. Рысина, И.А. Суетина, О.А. Лопатина, Т.Н. Потапова, М.В. Мезенцева, А.В. Лиманцев, Л.И. Руссу, Ж.П. Алексеева // *Токсикологический вестник*. – 2016. – № 2(137). – С. 19-24.

103. Шестопалов, Н.В. Новое средство «НИИД-АВИА» для уничтожения летающих насекомых – переносчиков возбудителей малярии и различных лихорадок в салонах самолетов в присутствии людей / Н.В. Шестопалов, С.А. Рославцева, О.Ю. Еремина, И.В. Ибрагимхалилова, М.В. Бидевкина, Т.З. Рысина // *Дезинфекционное дело*. – 2016. – № 2[96]. – С. 27-33.

104. Bidevkina, M.V. Toxicological study of nanocomposite silver and hydrogen peroxide combination / M.V. Bidevkina, A.L. Karayev, T.Z. Rysina, A.V. Limantsev // *Biomaterials and nanobiomaterials: recent advances safety-toxicology and ecology issues (Bionanotox 2016): Proceedings of the 7th International Conference, Heraklion, Crete, Greece, May 8-13, 2016*. – Heraklion, Crete, Greece, 2016. – P. 35.

105. Бидевкина, М.В. Прогнозирование ОБУВ в воздухе рабочей зоны химических веществ, обладающих антимикробным действием / М.В. Бидевкина // *Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность: Мат-лы Всерос. науч.-практич. конф. с международным участием, посвящ. 125-летию основания Фед. науч. центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана (Москва, 9-10 ноября 2016 г.)* / под ред. А.Ю. Поповой и В.Н. Ракитского. – М.: ИТК «Дашков и К», 2016. – С. 28-30.

106. Бидевкина, М.В. Изучение раздражающего действия дезинфекционных средств методами *in vivo* и *in vitro* / М.В. Бидевкина, О.В. Бакланова, И.А. Суетина, Т.Н. Потапова, А.Л. Караев, О.А. Лопатина, М.В. Мезенцева // *Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность: Мат-лы Всерос. науч.-практич. конф. с международным участием, посвящ. 125-летию основания Фед. науч. центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана (Москва, 9-10 ноября 2016 г.)* / под ред. А.Ю. Поповой и В.Н. Ракитского. – М.: ИТК «Дашков и К», 2016. – С. 273-274.

107. Захарова, Т.Б. Гармонизация показателей безопасности дезинфекционных средств в странах Таможенного союза / Т.Б. Захарова, М.В. Бидевкина // *Контроль качества продукции*. – 2016. – № 10. – С. 28-33.

108. Бидевкина, М.В. Научное обоснование гигиенического нормирования во внешней среде вредных химических веществ на основе определения особенностей биологического действия / М.В. Бидевкина // *Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: Мат-лы Международного Форума Науч. совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвящ. 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России, [Москва], 15-16 декабря 2016 г.* / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2016. – Т. 1. – С. 91-94.

109. Караев, А.Л. Оценка токсичности и эффективности новых потенциальных дезинфектантов // А.Л. Караев, М.В. Бидевкина, Л.С. Федорова, Ж.П. Алексеева // *Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: Мат-лы Международного Форума Науч. совета РФ по экологии человека и гигиене ок-*

ружающей среды, посвящ. 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России, [Москва], 15-16 декабря 2016 г. / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2016. – Т. 1. – С. 274-276.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ГА	глутаровый альдегид
ГН	гигиенический норматив
ДВ	действующее вещество
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МТТ	3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолия бромид
ОБУВ	ориентировочный безопасный уровень воздействия
ПДК _{р.з}	предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны
СПП	суммационно-пороговый показатель
ТКСО	темная камера с отверстиями
ФМФА	фруктозомонофосфатальдолаза
ХЭ	холинэстераза
ЩФ	щелочная фосфатаза
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Американская ассоциация государственных промышленных гигиенистов
C_{cum}	коэффициент кумуляции
CL ₅₀	средняя смертельная концентрация в воздухе
DL ₅₀	средняя смертельная доза
IFA	Das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Институт охраны труда немецкого государственного страхования от несчастных случаев
I_t	индекс токсичности
Lim _{ac}	порог однократного ингаляционного действия
Lim _{ac int}	порог однократного интегрального действия
Lim _{ac sp}	порог однократного специфического действия
Lim _{ir}	порог острого раздражающего действия
Lim _{ir} ^{кр.}	порог острого раздражающего действия для крыс
Lim _{ir} ^{чел.}	порог острого раздражающего действия для человека
Lim _{subac}	порог подострого ингаляционного воздействия
LOAEL	Lowest observed adverse effect level, пороговый уровень воздействия
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health, Национальный институт по охране труда и промышленной гигиене
NOAEL	no observed adverse effect level, подпороговый уровень воздействия
TLV	Threshold limit value, предельно допустимая концентрация
TLV-STEL	Threshold limit value-short-term exposure limit, предельная пороговая концентрация при кратковременном (15-минутном) воздействии
Z _{ir}	зона острого раздражающего действия