

EDN: <https://elibrary.ru/ruyeyeh>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-11-713-721>

УДК 615.916

© Коллектив авторов, 2024

Каютина С.В., Тоншин А.А., Карпухина Е.А., Крикунов О.В., Макаров А.Ф., Муравская М.П., Ткачук Ю.В., Блинцова Н.В., Шишков А.Ю.

Токсиколого-гигиеническая оценка кальция динитрата: обоснование предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275

Введение. Кальция динитрат (кальций азотокислый, нитрат кальция безводный, кальциевая соль азотной кислоты) широко используется в современном мире, его применяют при производстве добавок в бетон, противогололедных реагентов, моющих средств, удобрений и в других сферах человеческой деятельности. В литературе имеются данные о токсичности и опасности близких по химической структуре соединений, имеется утверждённая ПДК динитрата кальция в атмосферном воздухе городских и сельских поселений, равная $0,03 \text{ мг}/\text{м}^3$ — максимальная разовая и $0,01 \text{ мг}/\text{м}^3$ — среднесуточная в соответствии с СанПиН 1.2.3685-21. Однако гигиенический норматив кальция динитрата в воздухе рабочей зоны необходимый для обеспечения сохранения здоровья работающих до настоящего времени не установлен.

Цель исследования — гигиеническое нормирование кальция динитрата в воздухе рабочей зоны на основании изучения токсических свойств и характера биологического действия вещества при различных путях поступления в организм подопытных животных.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводили на неинбридных белых крысах обоего пола линии «Вистар», неинбридных белых мышах, морских свинок Агути белой масти, кроликах породы «Советская шиншилла» в однократных и повторных опытах при пероральном, ингаляционном и перкутанном воздействиях. Состояние подопытных крыс после однократного ингаляционного воздействия кальция динитрата в концентрациях: $102,1 \pm 6,2 \text{ мг}/\text{м}^3$ и $35,3 \pm 5,1 \text{ мг}/\text{м}^3$ оценивали по изменению физиологических, гематологических и биохимических показателей с учётом данных литературы близких по химической структуре соединений.

Результаты. Величина DL_{50} при введении вещества в желудок крысам самцам составила $1633(1407 \div 1894) \text{ мг}/\text{кг}$, самкам — $1908 \pm 360 \text{ мг}/\text{кг}$, мышам — $1000 \pm 363 \text{ мг}/\text{кг}$ (умеренно опасное вещество по ГОСТ 12.1.007-76). Обладает слабой кумуляцией, $K_{\text{кум}} > 8$. Кальция динитрат оказывает выраженное раздражающее действие на кожные покровы кроликов и морских свинок, а также на слизистую оболочку глаза кроликов, не проникает через неповрежденные кожные покровы. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о слабой сенсибилизирующей активности кальция динитрата. Lim_{ac} общетоксического действия аэрозоля кальция динитрата установлен на уровне $102 \text{ мг}/\text{м}^3$ по изменению функционального состояния нервной системы и изменению показателей функции почек и совпадает с порогом раздражающего действия (Lim_{ir}) на дыхательную систему подопытных животных.

Заключение. На основании проведённых исследований и по аналогии с параметрами токсикометрии близких по химической структуре соединений в качестве ПДК_{мр.} аэрозоля кальция динитрата в воздухе рабочей зоны предлагается $5,0 \text{ мг}/\text{м}^3$ (аэрозоль, 3 класс опасности), требуется специальная защита кожи и глаз.

Этика. Выписка № 3 Заседания Локального Этического комитета ФГБНУ «НИИ МТ» от 10 марта 2021 г.

Ключевые слова: кальция динитрат; токсичность; гигиеническое нормирование в воздухе рабочей зоны

Для цитирования: Каютина С.В., Тоншин А.А., Карпухина Е.А., Крикунов О.В., Макаров А.Ф., Муравская М.П., Ткачук Ю.В., Блинцова Н.В., Шишков А.Ю. Токсиколого-гигиеническая оценка кальция динитрата: обоснование предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны. Мед. труда и пром. экол. 2024; 64(11): 713-721. <https://elibrary.ru/ruyeyeh> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-11-713-721>

Для корреспонденции: Тоншин Антон Александрович, e-mail: post@irioh.ru

Участие авторов:

Каютина С.В. — концепция и дизайн, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;

Тоншин А.А. — концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Карпухина Е.А. — концепция и дизайн, сбор и обработка материала;

Крикунов О.В. — сбор и обработка материала;

Макаров А.Ф. — сбор и обработка материала, статистическая обработка;

Муравская М.П. — сбор и обработка материала, статистическая обработка;

Ткачук Ю.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка;

Блинцова Н.В. — сбор и обработка материала;

Шишков А.Ю. — сбор и обработка материала.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 15.07.2024 / **Дата принятия к печати:** 23.08.2024 / **Дата публикации:** 27.11.2024

Svetlana V. Kayutina, Anton A. Tonshin, Elena A. Karpukhina, Oleg V. Krikunov, Artur F. Makarov, Margarita P. Muravskaya, Yuliya V. Tkachuk, Nataliya V. Blintsova, Anatolij Yu. Shishkov

Toxicological and hygienic assessment of calcium dinitrate: justification of the maximum permissible concentration in the air of the working area

Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave, Moscow, 105275

Introduction. The article tells about the widespread use of calcium nitrate (calcium nitrate, anhydrous calcium nitrate, calcium salt of nitric acid), about the use in the production of additives to concrete, deicing reagents, detergents, fertilizers and in other fields of human activity. There are data in the literature on the toxicity and danger of compounds similar in chemical structure, there is an approved maximum permissible concentration of calcium dinitrate in the atmospheric air of urban

and rural settlements equal to 0.03 mg/m^3 — the maximum single and 0.01 mg/m^3 — the average daily in accordance with SanPiN 1.2.3685-21. However, the hygienic standard of calcium dinitrate in the air of the working area, which is necessary to ensure the preservation of the health of workers, has not yet been established.

The study aims are the hygienic rationing of calcium dinitrate in the air of the working area based on the study of the toxic properties and nature of the biological action of the substance in various ways of entry into the body of experimental animals.

Materials and methods. The authors had carried out experimental studies on non-harmless white rats of both sexes of the Wistar line, non-harmless white mice, white Agouti guinea pigs, rabbits of the Soviet Chinchilla breed in single and repeated experiments with oral, inhalation and percutaneous exposure. Experts have assessed the condition of experimental rats after a single inhalation exposure to calcium dinitrate at concentrations of $102.1 \pm 6.2 \text{ mg/m}^3$ and $35.3 \pm 5.1 \text{ mg/m}^3$ by changing physiological, hematological and biochemical parameters, taking into account literature data on compounds similar in chemical structure.

Results. The DL_{50} value when the substance was injected into the stomach of male rats was 1633 (1407–18 894) mg/kg , for females — $1908 \pm 360 \text{ mg/kg}$, for mice — $1000 \pm 363 \text{ mg/kg}$ (a moderately dangerous substance according to GOST 12.1.007-76). It has a weak accumulation, $K_{\text{акт}} > 8$. Calcium dinitrate has a pronounced irritating effect on the skin of rabbits and guinea pigs, as well as on the mucous membrane of the eye of rabbits, does not penetrate through intact skin. The data obtained in the experiment indicate a weak sensitizing activity of calcium dinitrate. The Lim_{ac} of the general toxic effect of an aerosol with calcium dinitrate was set at 102 mg/m^3 for changes in the functional state of the nervous system and changes in kidney function and coincides with the threshold of irritant effect (Lim_{ac}) on the respiratory system of experimental animals.

Conclusion. Based on the conducted studies and by analogy with the parameters of toxicometry, similar in chemical structure, 5.0 mg/m^3 (aerosol, hazard class 3) is proposed as the MPC_{m.r.} of a calcium dinitrate aerosol in the air of the working area (aerosol, hazard class 3), where special protection is required, cleaning of the skin and eyes is required.

Ethics. Extract No. 3 of the Meeting of the Local Ethics Committee of Izmerov Research Institute of Occupational Health, dated March 10, 2021.

Keywords: calcium dinitrate; toxicity; hygienic rationing in the air of the work area

For citation: Kayutina S.V., Tonshin A.A., Karpukhina E.A., Krikunov O.V., Makarov A.F., Muravskaya M.P., Tkachuk Yu.V., Blintsova N.V., Shishkov A.Yu. Toxicological and hygienic assessment of calcium dinitrate: justification of the maximum permissible concentration in the air of the working area. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(11): 713–721. <https://elibrary.ru/ipyeyeh https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-11-713-721> (in Russian)

For correspondence: Anton A. Tonshin, e-mail: post@irioh.ru

Contribution:

Kayutina S.V. — concept and design, collection and processing of material, writing, editing;

Tonshin A.A. — concept and design, writing, editing;

Karpukhina E.A. — concept and design, collection and processing of material;

Krikunov O.V. — collection and processing of material;

Makarov A.F. — collection and processing of material, statistical processing;

Muravskaya M.P. — collection and processing of material, statistical processing;

Tkachuk Yu.V. — collection and processing of material, statistical processing;

Blintsova N.V. — collection and processing of material;

Shishkov A.Yu. — collection and processing of the material.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 15.07.2024 / Accepted: 23.08.2024 / Published: 27.11.2024

Введение. Кальция динитрат (кальций азотокислый, нитрат кальция безводный, кальциевая соль азотной кислоты) — $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ представляет собой белый порошок без цвета, вкуса и запаха. Существует две кристаллические формы кальция динитрата — кубическая (безводная) и моноклинная (тетрагидрат) [1]. Кальция динитрат широко используется в современном мире, его применяют при производстве добавок в бетон, противогололедных реагентов, моющих средств, удобрений и в других сферах человеческой деятельности [2]. Введение кальция динитрата в бетонную смесь при низкой температуре окружающей среды вызывает понижение температуры замерзания воды, что позволяет укладывать бетонную смесь при температуре воздуха — 10°C без замедления процесса гидратации цемента.

Объёмы производства данного вещества в Российской Федерации исчисляются сотнями тысяч тонн в год. В настоящее время утверждена законодательно ПДК кальция динитрата в атмосферном воздухе городских и сельских поселений и составляет $0,03 \text{ mg/m}^3$ — максимальная разовая и $0,01 \text{ mg/m}^3$ — среднесуточная в соответствии с СанПиН 1.2.3685-21. Основным принципом охраны здоровья работающих в РФ является приоритет профилактики, соблюдение гигиенических нормативов химических веществ в воздухе рабочей зоны гарантирует сохранение здоровья работающих и обеспечивает снижение риска раз-

вития профзаболеваний [3]. Гигиенический регламент для кальция динитрата в воздухе рабочей зоны до настоящего времени не установлен, для обеспечения безопасности здоровья рабочих на производстве необходимо установление гигиенического норматива кальция динитрата в воздухе рабочей зоны [4].

Цель исследования — экспериментальное изучение токсичности и опасности кальция динитрата при различных путях поступления вещества в организм подопытных животных с целью гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. Кальция динитрат относится к классу химических соединений неорганические соли. Регистрационный номер CAS:10124-37-5. Химическая формула $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$. Молекулярная масса: 164,088 г/моль. Плотность: 2,504 г/см³. Температура плавления: 561°C . Температура кипения насыщенного 78,4% водного раствора $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 151°C . Растворимость: при температуре 20°C в 100 г воды 128,8 г; при температуре $51,6^\circ\text{C}$ в 100 г воды 359 г. При нормальных условиях не горюч, пожаро- и взрывобезопасен. Химически чистая безводная соль кальция динитрата, а также её кристаллогидраты, гигроскопичны и на воздухе расплываются [1].

Содержание, питание, уход за животными проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения

работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267).

Экспериментальные исследования проводили в соответствии с МУ 2163-80¹. Исследование проведено на 160 неинбридных белых крысах обоего пола линии «Вистар», 40 неинбридных белых мышах, 35 морских свинок Агути белой масти, 14 кроликах породы «Советская шиншилла».

Средние смертельные дозы DL_{50} определяли при однократном введении кальция динитрата в желудок подопытных животных в виде водного раствора 320 мг/мл. Группы для определения DL_{50} состояли из 6 особей, предварительно подобранных по весу так, чтобы средний вес животных в группах достоверно не различался между собой. Продолжительность наблюдения за животными после введения вещества составила две недели. Общее состояние подопытных животных при изучении острой токсичности оценивали по внешнему виду, клинической картине интоксикации, пищевой активности. Критерием острой токсичности служило изменение этих показателей и возможная гибель подопытных животных. Средние смертельные дозы рассчитывали методом пробит-анализа.

Раздражающее действие на кожные покровы изучали методом однократной аппликации вещества на кожу подопытных животных в соответствии с МУ № 2196-80². В экспериментах использовали кроликов породы «Советская Шиншилла» и морских свинок Агути светлой масти, статистические группы животных состояли из 8 особей. Функциональное состояния кожи подопытных животных оценивали в баллах по степени выраженности эритемы и утолщению кожной складки. Степень эритемы и отёка суммировалась для каждого подопытного животного, после чего вычислялась средняя оценка выраженности раздражающего эффекта. Реакцию наблюдали сразу после внесения, в течение первого часа, через 16 часов, а затем — в течение 14 дней ежедневно. Раздражающее действие кальция динитрата на слизистые оболочки глаза кролика ($n=3$) изучали методом однократного внесения 50 мг наивного вещества в конъюнктивальный мешок глаза кролика, контролем служил противоположный глаз животного.

Кожно-резорбтивное действие вещества исследовали на мышах самках «пробирочным методом» (в teste «хвостовые пробы») в соответствии с МУ 2102-79³. Хвосты подопытных животных погружали на $\frac{1}{3}$ их длины в 50% водный раствор на 2 часа ежедневно, хвосты контрольных животных погружали в воду. Контрольная и подопытная группы состояли из 8 животных.

Определение сенсибилизирующего действия проведено на морских свинок Агути светлой масти комбинированным способом (однократная внутрикожная инъекция морским свинкам с последующими повторными эпикутанными аппликациями) по методу О.Г. Алексеевой и А.И. Петкевич (МУ № 1.1.578-96)⁴. Для выявления

¹ МУ 2163-80 Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

² МУ 2196-80 Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны.

³ МУ 2102-79 Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи.

⁴ МУ 1.1.578-96 Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концен-

тров сенсибилизации в лейкограмме периферической крови подсчитывали относительное количество (%) лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов моноцитов и базофилов.

Кумулятивные свойства изучали на крысах самцах по методу Лима. Метод заключается в постепенном увеличении вводимой в желудок дозы, начиная с $\frac{1}{10} DL_{50}$ (далее увеличивая дозу через каждые 4 дня в 1,5 раза). Критерием кумулятивного эффекта служили изменения этих показателей и возможная гибель подопытных животных. Статистические группы состояла из 12 здоровых на вид особей, подобранных по весу тела.

Ингаляционные затравки проводили на белых крысах в 200-литровой камере при динамическом способе подачи вещества. Концентрации аэрозоля кальция динитрата в камере создавали помошью распылителя Широкова. Равномерное распределение вещества в камере обеспечивалось электровентилятором, массовую концентрацию кальция динитрата в воздухе затравочных камер определяли спектрофотометрическим методом.

Продолжительность однократной ингаляционной затравки для крыс составляла 4 часа. Группы подопытных крыс состояли из 10–12 особей, предварительно подобранных так, чтобы по среднему весу группы достоверно не различались между собой. Экспериментальные животные помещались в специальные пластмассовые домики для исключения попадания вещества на шерсть и последующего слизывания. Контрольная группа находилась в аналогичных условиях без подачи вещества.

Оценку раздражающих свойств при остром ингаляционном воздействии проводили с помощью измерения частоты дыхания и изучения клеточной реакции верхних и нижних дыхательных путей подопытных крыс (МУ № 2196-80). Общее количество клеток в верхних (ВДП) и нижних дыхательных путях (НДП) подсчитывали в камере Горяева. Полученные величины пересчитывали на объем полученного перфузата. Определения производились при чередовании подопытных и контрольных животных.

При определении порога острого действия (Lim_{ac}) при ингаляционном воздействии кальция динитрата в двух концентрациях: $102,1 \pm 6,2$ мг/м³ и $35,3 \pm 5,1$ мг/м³ оценивали состояние подопытных животных по изменению физиологических, гематологических и биохимических показателей.

Сразу после окончания затравки регистрировали состояние нервной системы: горизонтальная и вертикальная активность двигательная активность в открытом поле; ориентировочная реакция в замкнутом пространстве, поведение в темной камере со светлыми отверстиями (ТКСО), суммационно-пороговый показатель (СПП) (МР № 2166-80)⁵.

На следующие сутки определяли состав периферической крови и клинические показатели крови на автоматическом гематологическом анализаторе URIT-2900Vet Plus, производитель URIT (Китай).

Для выявления нарушений функции печени, включая биосинтетическую и секреторную, проводили исследования активности аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз, содержания общего белка

траций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы.

⁵ МР 2166-80 Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования.

и альбуминов, остаточного азота мочевины в сыворотке крови и др., все определения проводили на биохимическом анализаторе DRI-CHEM 4000i, производитель FUJIFILM (Япония). Для характеристики состояния функции почек использовали набор методов, включающий определение диуреза, pH мочи, содержание количества белка, глюкозы, уробилиногена и кетонов в моче. После водной нагрузки, которая составляла 3% от массы тела животных, помещали в индивидуальные обменные клетки на 18 часов для сбора мочи. Для определения вышеуказанных показателей в моче использовали анализатор мочи URIT-30 VET, производитель URIT(Китай).

По окончании эксперимента животных забивали путём декапитации. При вскрытии оценивали макроскопическую картину и определяли относительную массу паренхиматозных органов — печень, почки, селезёнка.

Статистическую обработку данных полученных результатов проводили с применением стандартных методов математической статистики. Вычисляли среднее арифметическое и ошибку среднего ($M \pm m$). Для определения статистической значимости различий применяли критерий Стьюдента при достоверности $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведённых исследований установлено, что по уровню средне-смертельных доз при однократном введении вещества в желудок подопытных животных, кальция динитрат относится к 3 классу опасности (умеренно опасное вещество по ГОСТ 12.1.007-76)⁶. Величина DL_{50} при введении вещества в желудок составила для: крыс самцов — 1633 (1407÷1894) мг/кг; крыс самок — 1908±360 мг/кг; мышей — 1000±363 мг/кг. Видовых и половых различий в эксперименте не выявлено.

При изучении кумулятивных свойств кальция динитрата установлено, что гибель подопытных крыс наступала после 16 введения раствора нитрата кальция. Клинической картины интоксикации у подопытных животных к концу эксперимента отмечено не было; подопытные крысы по внешнему виду, поведению не отличались от контроля; масса тела подопытных животных, на протяжении эксперимента, не отличалась от массы контрольных животных. В конце эксперимента погибло 3 из 12 подопытных животных. Определить средне-смертельную дозу при повторном введении в течение 24 дней не удалось. Максимально введённая суммарная доза составила 13 537 мг/кг. $K_{кум} > 8$, что свидетельствует о слабой кумулятивной активности кальция динитрата в соответствии с классификацией опасности веществ по величине коэффициента кумуляции.

Определение кожно-раздражающего действия при однократной аппликации 50 % водного раствора кальция динитрата выявило развитие у 50% кроликов умеренно-выраженную эритему (2 балла) и умеренный отёк (2 балла). На следующие сутки у подопытных кроликов явления раздражающего действия на кожные покровы усилились и достигли максимума на 3–5 сутки наблюдения (суммарный балл 4–6). К концу второй недели наблюдения состояние кожного покрова кроликов восстанавливалось: эритема уменьшалась, кожная складка оставалась увеличенной, фиксировалось активное образование корок на коже с их последующим растрескиванием что, однако, не препятствовало росту шерсти на этих участках. При этом не подвергшиеся воздействию участки кожи сохраняли свой изначальный вид. Проведённое исследование пока-

зано, что кальций динитрат в виде 50% водного раствора оказывает выраженное раздражающее действие на кожные покровы кроликов. Исследование кожно-раздражающего действия на морских свинках показало, что кальция динитрат в виде 50% водного раствора также оказывает выраженное раздражающее действие на кожные покровы (суммарный балл 4–5). Таким образом, по классификации выраженности раздражающего действия на кожу кроликов и морских свинок при однократной аппликации, кальция динитрат относится к 3 классу (выраженное раздражающее действие).

Определение раздражающего действия на слизистую оболочку глаза. Сразу после однократного внесения 50 мг препарата в конъюнктивальный мешок глаза кроликам, отмечался блефароспазм, слезотечение, слабая гиперемия у всех животных, у одного животного отек начал развиваться сразу. В течение первого часа наблюдения у всех кроликов регистрировалась гиперемия и отёк слизистых оболочек глаза средней степени, усиление выраженности сосудистого рисунка, следы обильного слезотечения и блефароспазм, что сохранялось до конца рабочего дня (в течение 5–7 часов). На следующие сутки было отмечено усиление клинической картины воспаления глаза кроликов, появились серозные выделения. Суммарное количество баллов по действию вещества на слизистые оболочки глаза одного кролика равное 10 отмечено в конце 1 недели наблюдения, к концу эксперимента у одного из трёх кроликов наблюдалось помутнение роговицы глаза. Таким образом, в соответствии с приложением № 2 МУ 2196-80, кальция динитрат оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку глаза кроликов.

При определении кожно-резорбтивного действия, не выявлена способность нитрата кальция проникать через неповреждённые кожные покровы мышей, не было отмечено гибели, видимых признаков интоксикации, изменений в поведении подопытных животных. Масса тела мышей в течение эксперимента и после окончания воздействия не отличалась от контрольных значений.

При изучении сенсибилизирующего действия вещества в кожу наружной поверхности уха группе морских свинок вводили однократно 0,02 мл раствора, содержащего 200 мкг нитрата кальция. Предварительно на другой группе морских свинок отработали рабочую и тестирующую дозы вещества. Через 8 суток проводили первичное тестирование (привокационная кожная пробы) с нанесением на бок сенсибилизованных морских свинок разрешающей дозы вещества в виде 2,5% водного раствора вещества (концентрация, не вызывающая реакцию кожи при однократном воздействии). У подопытных и контрольных животных регистрировали реакцию кожи в баллах; наличие или отсутствие эритемы. Нанесение разрешающей дозы нитрата кальция на кожу морских свинок вызвало у 2-х из 8 подопытных животных слабую гиперемию (1–2 балла). Относительное количество (%) лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов в лейкограмме не выявило статистически достоверного различия между их количеством у животных обеих групп. Полученные в эксперименте на морских свинках данные свидетельствуют о слабой сенсибилизирующей активности кальция динитрата.

Острое ингаляционное воздействие. Максимально достигнутая концентрация кальция динитрата в ингаляционной камере была определена на уровне — 1240±83 мг/м³. После затравки у подопытных крыс отмечалась гиперемия слизистых глаз, слезотечение, выделения из носа и повы-

⁶ ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

Таблица 1 / Table 1

Средние величины показателей функционального состояния белых крыс после однократного ингаляционного воздействия аэрозоля кальция динитрата в разных концентрациях (n=10–12)
The average values of the indicators of the functional state of white rats after a single inhalation exposure to an aerosol of calcium dinitrate in different concentrations (n=10–12)

Показатели	Концентрации мг/м ³	102,1±6,2	35,3±5,1
Частота дыхания, раз/мин.	163,20±5,30 (170,33±5,23)	164,22±4,32 (172,51±7,31)	
Количество клеток в смыве из ВДП, клеток/мм ³	367,31±26,40 (250,42±32,32) *	287,44±24,36 (254,22±28,23)	
Количество клеток в смыве из НДП, клеток/мм ³	326,44±32,61 (325,61±26,57)	429,61±46,33 (385,49±37,41)	
СПП, усл. ед.	5,10±0,38 (5,50±0,54)	5,10±0,38 (5,10±0,35)	
Ориентировочные рефлексы за 3 мин.	Горизонтальная активность	4,19±1,03 (4,38±0,52)	3,15±0,62 (3,48±0,65)
	Вертикальная активность	3,70±0,92 (7,20±1,31) *	5,40±1,67 (4,0±0,89)
	Норковый рефлекс	2,60±0,88 (1,60±0,34)	1,40±0,54 (1,70±0,47)
ТКСО за 3 мин.	Латентный период, мин	13,70±2,08 (23,0±2,26) **	16,40±3,76 (14,0±2,96)
	Число выглядываний	7,50±1,57 (8,70±0,52)	9,90±1,23 (9,80±1,28)
Сыворотка	Общий белок, г/л	69,5±0,95 (68,0±0,80)	72,70±1,15 (70,40±0,86)
	Альбумины, г/л	38,1±0,97 (37,9±0,69)	39,40±1,1 (36,80±1,12)
	Активность АЛТ, Е/л	51,7±3,66 (54,3±0,76)	58,50±4,91 (57,20±3,75)
	Активность АСТ, Е/л	251,9±23,3 (261,6±28,4)	278,60±31,29 (297,60±28,69)
	Остаточный азотмочевины ммоль/л	6,01±0,22 (5,52±0,16) *	6,66±0,22 (5,88±0,28) *
Моча	Диурез, мл/18час	5,46±0,54 (5,02±0,45)	4,33±0,45 (5,31±0,46)
	Удельный вес	1,029±0,001 (1,027±0,001)	1,028±0,001 (1,026±0,001)
	pН мочи	5,85±0,11 (5,90±0,01)	5,90±0,10 (6,00±0,07)
	Белок, г/л	0,86±0,09 (0,48±0,12) *	1,26±0,30 (0,98±0,25)
	Уробилиноген μmol/L	29,70±3,30 (9,90±5,04) **	9,90±5,04 (9,90±5,04)
Масса животных, г	334,0±7,90 (340,0±6,52)	323,90±11,02 (324,0±11,45)	
Коэффициент массы печени	2,68±0,06 (2,65±0,04)	2,64±0,11 (2,61±0,05)	
Коэффициент массы почек	0,60±0,02 (0,59±0,01)	0,58±0,01 (0,62±0,01)	
Коэффициент массы селезенки	0,25±0,01 (0,23±0,01)	0,21±0,01 (0,25±0,03)	

Примечание: в скобках даны контрольные величины; * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

Note: control values are given in parentheses; * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

ишенная двигательная активность животных. Гибели подопытных крыс не зарегистрировано.

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) аэрозоля кальция динитрата по общетоксическому действию и изучению раздражающих свойств при ингаляции, крысы подвергались ингаляционному воздействию вещества в двух концентрациях: 102,1±6,2 мг/м³ и 35,3±5,1 мг/м³ (табл. 1).

Оценка раздражающих свойств кальция динитрата при остром ингаляционном воздействии показала, что частота дыхания и количество клеток в смывах из нижних дыхательных путей лёгких не выявило достоверных изменений у опытных животных ни на одном из изученных уровнях по сравнению с контролем. Однако на высоком уровне воздействия отмечено достоверное увеличение общего количества клеток в смывах с верхних дыхательных путей подопытных крыс, что свидетельствует о слабо выраженном раздражающем действии кальция динитрата на органы дыхания экспериментальных животных при ингаляционном воздействии на уровне 102,1±6,2 мг/м³.

При исследовании функционального состояния нервной системы крыс зарегистрировано достоверное снижение вертикальной активности в teste открытое поле

и снижение латентного периода в teste «ТКСО» на высоком уровне воздействия, что свидетельствует о развитии процессов возбуждения в центральной нервной системе крыс.

Однократное ингаляционное воздействие аэрозоля кальция динитрата на двух уровнях воздействия вещества 102,1±6,2 мг/м³ и 35,3±5,1 мг/м³ не выявило нарушений в клинической картине крови белых крыс ни по одному из 20 показателей.

Изучение функционального состояния почек при воздействии кальция динитрата в концентрации 102,1±6,2 мг/м³ показало увеличение количества белка и уробилиногена в моче. Кроме этого, в моче определяли лейкоциты, глюкозу, нитриты, билирубин, кетоны, показатели которых не отличались от контрольных величин. Увеличение содержания белка в моче свойственно нефротическим состояниям с преимущественным поражением канальцев почек. О нарушении функции почек подопытных животных, подвергшихся воздействию кальция динитрата на этом уровне, также свидетельствует статистически достоверное увеличение содержания остаточного азота мочевины в сыворотке крови. На низком уровне воздействия

Основные параметры токсикометрии нитратов калия, натрия и кальция
The main parameters of toxicometry of potassium, sodium and calcium nitrates

Название	Калий нитрат	Натрий нитрат	Аммоний калий динитрат	Кальций нитрит-нитрат хлорид	Кальция динитрат
Брутто формула	KNO_3	NaNO_3	$\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3 \times \text{KNO}_3$	$\text{Ca}_3\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{10}$	CaN_2O
DL ₅₀ мг/кг, вид животного	5700 — крысы, 3480 — морские свинки	9120 — крысы, 6250 — мыши	5170 — мыши	3750 — крысы, 2750 — мыши, 3250 — крысы.	1633 (1407÷1894) крысы ♂ 1908±360 крысы ♀ 1000±363 мыши
Раздражающее действие	кожа	не выявлено	не выявлено	слабое	—
	Слизистая глаза	слабое	—	умеренное	—
Кожно-резорбтивное действие	—	слабое	отсутствует	—	не выявлено
Сенсибилизация	—	слабая	отсутствует	—	слабая
Кумуляция, метод	>5, Лим	не кумулирует, Лим	>5, Лим	слабовыраженная, Каган	>8, Лим
CL ₅₀ мг/м ³	недостижима	недостижима	недостижима	недостижима	недостижима
Lim _{ac} , мг/м ³ , признак	48, СПП, ректальная температура	65, СПП, поведенческие реакции, сдвиг в лейкоцитарной формуле	98,2, ориентировочная реакция, хлориды в моче	480, СПП, меттемоглобин	102, нервная система, почки
Lim _{ir} мг/м ³	—	—	98,2 ЧДД	220 ЧДД	102 кол-во клеток в смывах ВДП
ПДК _{п,з} мг/м ³	5	5	10	10	5
Класс опасности	3	3	3	4	3
Ссылка	[5, 6]	[7, 8]	[9]	[10]	—

отмечалось лишь увеличение остаточного азота мочевины в сыворотке крови, однако изменения данного параметра не выходят за рамки колебаний физиологической нормы контрольных животных (норма остаточного азота мочевины крови составляет 4,1–7,66 ммоль/л), других достоверных изменений параметров, характеризующих нарушения функции почек зарегистрировано не было, сделать заключение о нарушении функции почек при низком уровне воздействия невозможно. Масса тела подопытных животных, коэффициенты массы печени, почек, селезёнки крыс не менялись после однократного воздействия вещества.

Обсуждение. По классификации ГОСТ 12.1.007-76 кальция динитрат при введении в желудок подопытным животным относится к III классу опасности (вещества умеренно опасные). Вещество слабо кумулирует в организме подопытных животных, коэффициент кумуляции >8.

Проведённое исследование показало, что кальция динитрат в виде 50% водного раствора оказывает выраженное раздражающее действие на кожные покровы кроликов и морских свинок, а также на слизистую оболочку глаза кроликов. При изучении кожно-резорбтивного действия на мышах показано, что кальция динитрат не проникает через неповреждённые кожные покровы. Полученные в эксперименте данные на морских свинках свидетельствуют о слабой сенсибилизирующей активности кальция динитрата.

Lim_{ac} общетоксического действия аэрозоля кальция динитрата установлен на уровне 102 мг/м³ по изменени-

ям показателей нервной системы (ТКСО, открытое поле) и изменению показателей функции почек (увеличение содержания белка и уробилиногена в моче). Порог раздражающего действия на органы дыхания экспериментальных животных при ингаляционном воздействии кальция динитрата находится на уровне 102 мг/м³ и совпадает с порогом общетоксического действия. Концентрация аэрозоля кальция динитрата 35,3±5,1 мг/м³ является недействующей при однократном воздействии.

Ориентировочная величина гигиенического норматива (ОБУВ) была вычислена по формулам № 1–3 согласно МУ 4000-85⁷:

$$\begin{aligned} \lg \text{ОБУВ} &= 0,92 \lg (\text{Lim}_{ir}) - 1,22 \quad \text{ОБУВ} = 4,25 \text{ мг/м}^3 \\ \lg \text{ОБУВ} &= 0,7 \lg (\text{Lim}_{ac}) - 0,85 \quad \text{ОБУВ} = 3,60 \text{ мг/м}^3 \\ \lg \text{ОБУВ} &= 0,29 \lg (\text{DL}_{50}) + 0,48 \lg (\text{Lim}_{ac}) - 1,24 \\ &\quad \text{ОБУВ} = 6,55 \text{ мг/м}^3 \end{aligned}$$

Среднегеометрическая величина ОБУВ составила — 4,64 мг/м³

При сравнении параметров токсикометрии изученных и нормированных ранее веществ (табл. 2), близких по химической структуре к изучаемому продукту (нитрат калия, натрия и аммония, аммоний калий динитрат, кальций ни-

⁷ МУ 4000-85 Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

трил-нитрат хлорид и др.) показано, что все вещества по величине DL_{50} при введении в желудок лабораторным животным относятся к III–IV классам опасности (вещества мало и умеренно опасные вещества), обладающие слабой кумулятивной активностью при повторном введении в желудок. Хорошо растворимые или реагирующие с водой соединения кальция (кальций нитрит-нитрат хлорид, кальций дихлорид, кальций оксид, кальций диацетат, кальций динитрат) оказывают выраженное острое раздражающее действие на слизистые оболочки и на кожу. Практически все вещества (за исключением кальций диацетата) не проникают через неповреждённые кожные покровы. Неорганические соли азотной кислоты (аммоний калий динитрат, аммоний нитрат с кальцием, калий нитрат, натрий нитрат) оказывают умеренное раздражающее действие на кожу и слизистые. Вещества данной группы обладают общетоксическим действием, проявляющимся преимущественно в нарушении функции нервной системы и почек, а также в изменении лейкоцитарной формулы крови.

Порог однократного действия (Lim_{ac}) сравниваемых веществ находится на уровне 48,0–100,5 мг/м³ и порог

хронического действия (Lim_{ch}) на уровне 6–15 мг/м³. ПДК в воздухе рабочей зоны большинства для этих соединений составляет 5–6 мг/м³. Данные вещества не обладают специфическими эмбриотропным, гонадотоксическим и мутагенным свойствами [11–17].

Заключение. Таким образом, исходя из вышеизложенного, по данным литературы и данным собственных исследований, в качестве ПДК_{мр} аэрозоля кальция динитрата в воздухе рабочей зоны предлагается 5,0 мг/м³ (аэрозоль, 3 класс опасности), требуется специальная защита кожи и глаз. Материалы по обоснованию ПДК кальция динитрата (нитрата кальция безводного, кальциевой соли азотной кислоты) в воздухе рабочей зоны представлены в комиссию по санитарно-эпидемиологическому нормированию при Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Для контроля воздуха рабочей зоны на содержание аэрозоля кальция динитрата разработан и утвержден спектрофотометрический метод (свидетельство об аттестации методики (метода) измерений № 205-08/RA. RU.311787/2022).

Список литературы

1. Calcium dinitrate CSID:21500286. ChemSpider <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21500286.html> (дата обращения 01.06.2024).
2. Яковлев Г.И. и др. Свойства цементных матриц с повышенной электропроводностью. *Строительные материалы*. 2022; 1–2: 11.
3. Измеров Н.Ф., Бухтияров, Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действия ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 9: 4–10. <https://elibrary.ru/umgojn>
4. Постановление Главного государственного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 2 Об утверждении санитарных правил и норм. СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и или безвредности для человека факторов среды обитания». М. 28.01.2021.
5. Тарасенко Н.Ю., Шубочкин Л.Н., Насонов В.П. Материалы по обоснованию ПДК нитрата калия в воздухе рабочей зоны. Материалы архива секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «научные основы медицины труда» АМН. М.; 1983.
6. Potassium nitrate. EC number 231-818-8. ECHA Chemicals database. <https://clck.ru/3Eijr> (дата обращения: 20.11.2024).
7. Талакин Ю.Н., Иванова Л.А., Байдалин М.П., Некрасова И.А., Гриденева Н.В., Савченко М.В., Мальцева Г.А., Беляева И.В., Симакопудо В.А. Материалы по обоснованию ПДК нитрата натрия в воздухе рабочей зоны. Материалы архива секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «научные основы медицины труда» АМН. Донецк; 1991.
8. Sodium nitrate. EC number 231-554-3. ECHA Chemicals database. <https://clck.ru/3EijtF> (дата обращения: 20.11.2024)
9. Курляндский Б.А., Иванов Н.Г., Поздняков В.С., Бидевкина М.В., Лиманцев А.В., Касаткина Т.А. Материалы по обоснованию ПДК аммиачно-калиевой селитры в воздухе рабочей зоны. Материалы архива секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «научные основы медицины труда» АМН. М.; 2003.
10. Лихо В.Г., Шамансурова Х.Ш. Материалы по обоснованию ПДК нитрата-нитрата кальция в воздухе рабочей зоны. Материалы архива секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «научные основы медицины труда» АМН. Донецк; 1989.
11. Иванова Л.А., Набиев М.Н., Шамансурова Х.Ш. Материалы по обоснованию ПДК нитрата кальция и гидрата окиси кальция в атмосферном воздухе населенных мест. Материалы архива секции «Гигиена атмосферного воздуха» Проблемной комиссии «научные основы экологии человека и гигиены окружающей среды» АМН. Донецк; 1991.
12. Атабаев Ш.Т. Материалы по обоснованию ПДК аммиачной селитры в атмосферном воздухе населенных мест. Материалы архива секции «Гигиена атмосферного воздуха» Проблемной комиссии «научные основы экологии человека и гигиены окружающей среды» АМН. М.; 1978.
13. Шахатуни М.О. Изучение состояния потомства самок белых крыс, подвергавшихся в течение беременности воздействию нитратов в составе аммиачной селитры. *Окружающая среда и здоровье населения*. Таллин; 1984: 68–69.
14. Позин М.Е. Технология минеральных солей (удобрений, пестицидов, промышленных солей, окислов и кислот). Ч.1, изд. 4-е, испр. А., из-во «Химия»; 1994.
15. Суханов В.В., Петулько С.Н., Болонова Л.Н., Юлиш Н.Р. Токсикологическая оценка хлорида кальция и содержащих его продуктов. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1990; 5: 51–52.
16. Талакин Ю.Н., Иванова Л.А., Некрасова И.А., Мальцева Г.А., Гриденева Н.В., Савченко М.В., Комиссаров В.Н., Матвеенко О.А., Костетская Н.И. Токсичность гидроокиси кальция. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1991; 6: 43.
17. Талакин Ю.Н., Иванова Л.А., Некрасова И.А., Мальцева Г.А., Гриденева Н.В., Савченко М.В., Комиссаров В.Н., Матвеенко О.А., Костетская Н.И. Токсичность ацетата кальция. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1991; 6: 42–43.

References

1. Calcium dinitrate CSID:21500286. ChemSpider <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21500286.html> (Accessed 01.06.2024).
2. Yakovlev G.I. et al. Properties of cement matrices with increased electrical conductivity. *Stroitel'nye materialy*. 2022; 1–2: 11.
3. Izmerov N.F., Bukhtiyarov, Prokopenko L.V., Shigan E.E. Implementation of the WHO global action plan for workers' health protection in the Russian Federation. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; 9: 4–10. <https://elibrary.ru/umgojn>

4. Resolution of the Chief State Physician of the Russian Federation of January 28, 2021 No. 2 On approval of sanitary rules and regulations. SanPiN 1.2.3685-21 "Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and/or harmlessness of environmental factors for humans." Moscow; 01/28/2021.
5. Tarasenko N.Yu., Shubochkin L.N., Nasonov V.P. Materials on substantiation of MAC of potassium nitrate in air of working zone. *Materials of archive of section «Industrial toxicology» of Problem commission «Scientific bases of occupational medicine» of Academy of medical sciences.* M.; 1983.
6. Potassium nitrate. EC number 231-818-8. ECHA Chemicals database. <https://clck.ru/3Eijrp> (Accessed 20.11.2024).
7. Talakin Yu.N., Ivanova L.A., Baidalin M.P., Nekrasova I.A., Gridneva N.V., Savchenko M.V., Maltseva G.A., Belyaeva I.V., Simakopulo V.A. Materials on the substantiation of the maximum permissible concentration of sodium nitrate in the air of the working zone. *Materials from the archive of the section "Industrial toxicology" of the Problem commission "scientific foundations of occupational medicine" of the Academy of Medical Sciences.* Donetsk; 1991.
8. Sodium nitrate. EC number 231-554-3. ECHA Chemicals database. <https://clck.ru/3EijtF> (Accessed 20.11.2024)
9. Kurlyandskiy B.A., Ivanov N.G., Pozdnyakov V.S., Bidevkina M.V., Limantsev A.V., Kasatkina T.A. Materials on substantiation of MAC of ammonium-potassium nitrate in air of working zone. *Materials of archive of section «Industrial toxicology» of Problem commission «Scientific bases of occupational medicine» of the Russian Academy of medical sciences.* M.; 2003.
10. Likho V.G., Shamansurova H.Sh. Materials on substantiation of MAC of calcium nitrite-nitrate chloride in the air of the working zone. *Materials of the archive of the section "Industrial toxicology" of the Problem commission "scientific foundations of occupational medicine" of the Russian Academy of Medical Sciences.* Donetsk; 1989.
11. Ivanova L.A., Nabiev M.N., Shamansurova H.Sh. Materials on substantiation of MAC of calcium nitrate and calcium hydroxide in atmospheric air of populated areas. *Materials of archive of section "Hygiene of atmospheric air" of Problem commission "Scientific bases of human ecology and environmental hygiene" of AMS.* Donetsk; 1991.
12. Atabaev Sh.T. Materials on substantiation of MAC of ammonium nitrate in atmospheric air of populated areas. *Materials of archive of section «Hygiene of atmospheric air» of Problem commission «Scientific bases of human ecology and hygiene of the environment» of the Academy of medical sciences.* M.; 1978.
13. Shakhatuni M.O. *Study of condition of offspring of female white rats exposed during pregnancy to influence of nitrates in composition of ammonium nitrate. Environment and health of population.* Tallinn; 1984: 68–69.
14. Pozin M.E. *Technology of mineral salts (fertilizers, pesticides, industrial salts, oxides and acids).* Part 1, 4th ed., corrected, p., Publishing House "Khimiya"; 1994.
15. Sukhanov V.V., Petulkov S.N., Bolonova L.N., Yulish N.R. Toxicological assessment of calcium chloride and products containing it. *Gigiena truda i professional'nye zabolевания.* 1990; 5: 51–52.
16. Alakin Yu.N., Ivanova L.A., Nekrasova I.A., Maltseva G.A., Gridneva N.V., Savchenko M.V., Komissarov V.N., Matveenko O.A., Kostetskaya N.I. Toxicity of calcium hydroxide. *Gigiena truda i professional'nye zabolевания.* 1991; 6: 43.
17. Talakin Yu.N., Ivanova L.A., Nekrasova I.A., Maltseva G.A., Gridneva N.V., Savchenko M.V., Komissarov V.N., Matveenko O.A., Kostetskaya N.I. Toxicity of calcium acetate. *Gigiena truda i professional'nye zabolевания.* 1991; 6: 42–43.

Сведения об авторах:

- Каютина Светлана Владимировна старший научный сотрудник лаборатории токсикологии, канд. мед. наук.
E-mail: post@irioh.ru
- Тоншин Антон Александрович заведующий лабораторией токсикологии, канд. биол. наук.
E-mail: post@irioh.ru
- Карпухина Елена Александровна научный сотрудник лаборатории токсикологии, канд. мед. наук.
E-mail: post@irioh.ru
- Крикунов Олег Валерьевич ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии, канд. тех. наук.
E-mail: post@irioh.ru
- Макаров Артур Феликсович научный сотрудник лаборатории токсикологии.
E-mail: post@irioh.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0146-3862>
- Муравская Маргарита Павловна научный сотрудник лаборатории токсикологии.
Ткачук Юлия Валерьевна ветеринарный врач вивария.
E-mail: post@irioh.ru
- Блинцова Наталья Владимировна научный сотрудник лаборатории токсикологии.
E-mail: post@irioh.ru
- Шишкин Анатолий Юрьевич ведущий инженер лаборатории токсикологии.
E-mail: post@irioh.ru

About the authors:

- Svetlana V. Kayutina Senior Researcher at the Laboratory of Toxicology, Cand of Sci. (Med.).
E-mail: post@irioh.ru
- Anton A. Tonshin Head of the Laboratory of Toxicology, Cand of Sci. (Biol.).
E-mail: post@irioh.ru
- Elena A. Karpukhina Researcher at the Laboratory of Toxicology, Cand of Sci. (Med.).
E-mail: post@irioh.ru
- Oleg V. Krikunov Leading Researcher at the Laboratory of Toxicology, Cand of Sci. (Tech.).
E-mail: post@irioh.ru
- Artur F. Makarov Researcher at the Laboratory of Toxicology.
<https://orcid.org/0000-0002-0146-3862>
E-mail: post@irioh.ru
- Margarita P. Muravskaya Researcher at the Laboratory of Toxicology.

Yuliya V. Tkachuk

Veterinarian of the vivarium.

E-mail: post@irioh.ru

Nataliya V. Blintsova

Researcher at the Laboratory of Toxicology.

E-mail: post@irioh.ru

Anatolij Yu. Shishkov

Leading Engineer of the Laboratory of Toxicology.

E-mail: post@irioh.ru
