

**П. Н. ЛЕПЕШКО, Л. М. БОНДАРЕНКО**

**ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,  
ВНЕДРЯЕМЫХ В ПРОИЗВОДСТВО**

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ГИГИЕНЫ ТРУДА

**П. Н. ЛЕПЕШКО, Л. М. БОНДАРЕНКО**

**ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,  
ВНЕДРЯЕМЫХ В ПРОИЗВОДСТВО**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 614.8(075.8)  
ББК 51.24я73  
Л48

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 15.06.2016 г., протокол № 10

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. каф. гигиены детей и подростков Белорусского государственного медицинского университета Т. С. Борисова; канд. мед. наук, зав. лаб. промышленной токсикологии Научно-практического центра гигиены Ю. А. Соболев

**Лепешко, П. Н.**

Л48 Токсиколого-гигиеническая оценка новых химических веществ, внедряемых в производство : учебно-методическое пособие / П. Н. Лепешко, Л. М. Бондаренко. – Минск : БГМУ, 2017. – 55 с.

ISBN 978-985-567-720-9.

Представлены актуальные вопросы промышленной токсикологии, приводятся классификации вредных химических веществ, особенности их действия на организм работника, принципы гигиенического нормирования химических веществ, методики проведения токсикологических исследований, виды многофакторных воздействий в производственных условиях, особенности биомедицинской этики при проведении экспериментов над лабораторными животными.

Предназначено для студентов 5–6-го курса медико-профилактического факультета.

УДК 614.8(075.8)  
ББК 51.24я73

ISBN 978-985-567-720-9

© Лепешко П. Н., Бондаренко Л. М., 2017  
© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2017

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа

КВИО — коэффициент возможности ингаляционного отравления

ОБУВ — ориентировочно безопасный уровень воздействия

ПДК — предельно допустимая концентрация

ПДУ<sub>з.к.п.</sub> — предельно допустимый уровень загрязнения кожных покровов

ТОЛМ — толщина опухания лапы мыши

ТОУМ — толщина опухания уха мыши

ТХВ — токсические химические вещества

ЦНС — центральная нервная система

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Производственная деятельность человека ведет к увеличению числа и объема продукции *ксенобиотиков* — синтетических веществ, чуждых естественному окружению или метаболизму человека и животного. Количество новых синтетических веществ в окружающей среде, промышленности, сельском хозяйстве и домашнем обиходе увеличивается лавинообразно. В 1985 г. в мире было зарегистрировано семимиллионное вещество, а в настоящее время насчитывается более 20 миллионов индивидуальных химических веществ.

Токсикология родилась одновременно с медициной, поскольку человека всегда окружали яды животных и растений. Древние яды представляли собой вытяжки из растений, яды животных и некоторые минералы. Они были окружены тайной и использовались для охоты, войн, судебных наказаний и ритуальных обрядов. Наиболее ранним документом, свидетельствующим о знаниях древних людей о ядах, считают Эберский папирус, написанный примерно за 1500 лет до н. э. Сегодня его рассматривают как самую раннюю фармакопею, дошедшую до наших дней.

Расцвет наук в Древней Греции коснулся и медицины. К примеру, Гиппократ отвергал яды как орудия пыток и убийства. В его трактатах нет ни слова о ядах, потому что «отец медицины» дал клятву не говорить о них и запретил это своим ученикам, что соблюдалось, например, Плинием и Галеном, которые говорили только о противоядиях. В части ядов клятва Гиппократа звучит так: «Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобных замыслов».

Техническая революция и особенно развитие химической промышленности привели к массовым профессиональным заболеваниям. Так, уже в 1863 г. в Великобритании был принят закон о щелочных производствах, который регулировал выбросы химических веществ в атмосферный воздух и признавал заболевания рабочего персонала профессионально обусловленными. За рубежом наиболее крупным промышленным токсикологом в начале века был немец К. Леман (1858–1940). Им заложены основы промышленной количественной токсикологии.

В 1923 г. в Москве создали научно-исследовательский институт гигиены труда и профессиональных заболеваний. В следующем году подобные институты были открыты в Ленинграде и Харькове. Стратегическим направлением исследования в новых научных учреждениях стало создание теоретических основ гигиенического нормирования вредных веществ в воздушной среде производственных помещений. Основоположниками отечественной промышленной токсикологии стали Н. В. Лазарев (1895–1974) и Н. С. Правдин (1882–1954).

**Цель занятия:** освоить методические подходы токсиколого-гигиенической оценки новых химических соединений.

**Задачи занятия:**

1. Овладеть методами определения параметров токсикометрии.
2. Изучить этапы токсикологической оценки вредных веществ и их содержание.
3. Овладеть методами исследования функционального состояния животных.
4. Освоить методы определения гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны (ОБУВ, ПДК).
5. Научиться устанавливать класс опасности вредных веществ.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для полного освоения темы студентам необходимо повторить материал из курсов:

- биохимии — биохимические превращения химических веществ в организме человека;
- физиологии — способы выведения из организма человека различных химических веществ.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Классификация химических веществ.
2. Особенности действия химических веществ на организм человека.
3. Нормирование химических веществ в факторах окружающей среды.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Промышленная токсикология: задачи, методы.
2. Принципы гигиенического нормирования химических веществ.

3. Классификации вредных веществ. Влияние физико-химических свойств на характер токсического действия вредных веществ, пути их поступления в организм и метаболизм. Факторы, влияющие на характер и силу токсического действия веществ в производственных условиях.

4. Гигиенические нормативы содержания вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны (ОБУВ, ПДК) и загрязнения кожных покровов (ПДУ<sub>з.к.п.</sub>). Этапы токсикологической оценки новых химических соединений, внедряемых в производство.

5. Основные параметры токсикометрии и методы их определения.

6. Методика проведения исследований токсичности при однократном введении (поступлении) вещества.

7. Изучение раздражающего действия на слизистые оболочки глаз.

8. Исследование кожно-раздражающих свойств.

9. Исследование резорбтивных свойств вещества.

10. Изучение кумулятивных свойств.

11. Исследование сенсibiliзирующей способности веществ.

12. Заключение по результатам первичной токсикологической оценки вещества.

13. Интегральные и специфические методы оценки функционального состояния организма лабораторных животных. Поведенческая токсикология.

14. Соблюдение принципов биоэтики при проведении экспериментальных исследований в профилактической токсикологии.

## ПРОМЫШЛЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

**Токсикология** (от греч. слов *toxicon* — яд, в который погружают наконечники стрел, *logos* — слово, понятие, учение) — наука о токсичных химических факторах среды обитания живых организмов, о законах взаимодействия токсичных химических веществ и живых организмов, определяющих потенциальную опасность химических веществ для индивидуумов и их популяций, а также способы и средства минимизации химической опасности, профилактики, диагностики и терапии отравлений.

**Яд** — химическое вещество, которое при контакте с живым организмом в определенных условиях среды обитания и в определенном количестве способно оказывать повреждающее действие на живые организмы, вплоть до гибели (современный синоним — ксенобиотик, от греч. *xenos* — чужой и *bios* — жизнь, т. е. чуждый организму).

Предмет токсикологии:

– токсические химические вещества (яды);

– механизмы токсического действия ядов на биологические системы различных уровней их организации (от молекулярного до надорганизменного, популяционного);

– патологические состояния, которые формируются в результате взаимодействия живых организмов с токсическими химическими веществами.

Направления токсикологии:

1. *Теоретическая (фундаментальная) токсикология*, задачами которой являются:

- выяснение механизмов биологической активности ТХВ;
- установление связи между токсичностью, опасностью и химическим строением, физико-химическими свойствами ядов;
- изучение закономерностей взаимодействия ТХВ и живых организмов.

Токсикокинетика — раздел токсикологии о путях поступления, механизмах всасывания, распределения, биотрансформации в организме и выведения ТХВ.

Токсикодинамика — раздел токсикологии, изучающий биологические реакции организма в ответ на воздействие яда.

2. *Клиническая токсикология* — занимается изучением острых и хронических заболеваний, вызванных ТХВ, и научным обоснованием методов диагностики, профилактики и терапии отравлений.

3. *Экологическая токсикология* — занимается исследованием токсических эффектов химических веществ на уровне популяций и биоценозов, входящих в состав экосистем, и изучением источников поступления ТХВ в окружающую среду, их распространения в окружающей среде, действия на живые организмы (биологические мишени).

4. *Специальные виды токсикологии*:

- военная;
- судебная;
- ветеринарная и др.

5. *Профилактическая (гигиеническая) токсикология* — решает следующие задачи:

- изучение токсичных химических факторов окружающей среды;
- обоснование величины допустимой «химической нагрузки» на человека;
- разработка способов медицинской профилактики токсических воздействий в реальных условиях жизнедеятельности людей.

Присутствие химических веществ в среде обитания человека позволяет подразделить профилактическую токсикологию:

- на промышленную;
- коммунальную;

- пищевую;
- сельскохозяйственную;
- лекарственную и т. д.

Промышленная токсикология — раздел токсикологии, изучающий действие на организм вредных химических веществ с целью создания безвредных и безопасных условий труда на производстве.

Задачи промышленной токсикологии:

- 1) гигиеническая экспертиза химических веществ;
- 2) гигиеническая стандартизация сырья и продуктов;
- 3) гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в объектах производственной среды;
- 4) изучение токсикокинетики химических веществ для определения маркеров (выявление ранних признаков интоксикаций);
- 5) изучение отдаленных эффектов воздействия химических веществ (гонадотропное, эмбриотоксическое, мутагенное, сенсибилизирующее, бластомогенное и др.);
- б) разработка научных основ экстраполяции результатов экспериментальных исследований на человека.

Методы, используемые в промышленной токсикологии:

- 1) токсикологические (острый, подострый, хронический эксперимент, использование клеточных культур и т. д.);
- 2) биохимические (молекулярный уровень взаимодействия яда с рецепторами, ферментами, макромолекулами и т. д.);
- 3) морфологические (клеточный уровень);
- 4) физиологические (поведенческая токсикология — исследование поведения, физиологических реакций или патологических процессов на органном или организменном уровне);
- 5) методы изучения возможности развития отдаленных эффектов (иммунологические и т. д.);
- б) химико-аналитические (идентификация химических веществ);
- 7) эпидемиологические (субпопуляционный уровень для изучения хронической патологии у работающих);
- 8) статистические (математическое моделирование эксперимента, количественная оценка и анализ результатов).

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

В мире существует огромное количество ксенобиотиков, которое постоянно пополняется новыми веществами, поэтому единой их классификации не существует. Выделяют следующие группы химических веществ:

*1. По химическому строению:*

- 1) органические (спирты, фенол, бензол и т. д.);



2) неорганические (мышьяк, свинец, серная кислота и др.);

3) металлоорганические (тетраэтилсвинец и др.).

*2. По характеру действия:*

1) удушающие — вытесняют кислород из вдыхаемого воздуха (азот, водород, гелий) или нарушают газообмен в тканях при достаточном количестве поступающего кислорода (угарный газ, синильная кислота);

2) раздражающие — оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей или непосредственно легких, что ведет к развитию воспаления (аммиак, диоксид азота, диоксид серы);

3) летучие наркотики и родственные им вещества, действующие после их поступления в кровь — вызывают поражение ЦНС по типу наркоза:

– наркотические вещества, не обладающие явно выраженными последствиями (закись азота, эфиры, углеводороды жирного ряда);

– вещества, оказывающие вредное действие главным образом на паренхиматозные органы (галогенпроизводные углеводородов жирного ряда);

– вещества, оказывающие действие главным образом на кровеносную систему (ароматические углеводороды);

– вещества, оказывающие действие главным образом на нервную систему (алкоголи, сернистые производные соединений жирного ряда);

– органические соединения азота, действующие преимущественно на кровь (анилин, нитробензол);

– неорганические и металлоорганические соединения, не входящие в вышеперечисленные группы — так называемые протоплазматические яды (олово, ртуть).

*3. По тропности:*

1) нейротропные (фосфорорганические соединения, ртуть, свинец, метиловый спирт);

2) гепатотропные (хлор-, бромсодержащие углеводороды, фосфор, мышьяк, бензол и его производные);

3) нефротоксические (сулема, скипидар, свинец, ртуть);

4) кардиотоксические (мышьяк, соли бария);

5) яды крови (бензол и его производные).

*4. По специфичности действия:*

1) аллергены (хром, аминбензол, скипидар);

2) мутагены (диоксины, бенз(а)пирен);

3) канцерогены (бензол, мышьяк);

4) тератогены (спирты, свинец).

*5. По агрегатному состоянию:*

1) газы (ацетилен, пропан-бутановая смесь);

2) пары (эфиры, ртуть);

3) аэрозоли (кварцевая пыль, металлическая пыль).

6. По применению:

- 1) промышленные растворители (пропиловый спирт, ацетон);
- 2) пестициды и ядохимикаты (дихлофос, картацид);
- 3) полимеры и пластмассы (полиэтилен, полиуретан) и др.

## **ВЛИЯНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

Токсическое действие вредных веществ зависит от их химической структуры и физико-химических свойств.

*Химическая структура* определяет возможный характер биологического действия, свойственный для каждого класса соединений. Согласно схеме Н. В. Лазарева, структура, химическая активность и физико-химические константы взаимно обуславливают свойства и биологическую активность вещества.

Известно, что соединения с нормальной углеродной цепью (пропиловый, бутиловый спирт) оказывают более выраженный токсический эффект по сравнению со своими разветвленными изомерами (изопропиловый, изобутиловый спирт).

Циклические углеводороды, обладающие одной длинной боковой цепью (этилциклогексан) оказываются более токсичными, чем их изомеры, обладающие двумя и более боковыми цепочками (диметилциклогексан).

Многие ненасыщенные соединения являются более токсичными, чем близкие к ним по составу насыщенные вещества. Так, аллиловый спирт ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ ), принадлежащий к ненасыщенным соединениям, более токсичен, чем близкий к нему по составу насыщенный пропиловый спирт ( $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

Добавление в структуру вещества таких групп атомов, как  $=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{S}=\text{C}=\text{C}$ ,  $-\text{N}=\text{C}$ ,  $-\text{NO}_2$  и др., повышает токсичность.

Токсичность некоторых органических веществ обусловлена введением в их молекулы атомов хлора, фтора, мышьяка, ртути и др. Определенные группы атомов ( $-\text{C}=\text{C}-$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}_2$  и др.), содержащиеся в молекулах ксенобиотиков, усиливают их токсичность.

Изомеры некоторых химических соединений имеют неодинаковую токсичность. Так, левовращающий изомер гиосциамина почти в 100 раз токсичнее, чем правовращающий изомер этого алкалоида.

Пары циклических углеводородов (циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана и др.) более токсичны, чем пары соответствующих им (по количеству атомов углерода) алифатических углеводородов (пропана, бутана, пентана, гексана и др.).

Для предсказания токсичности неисследованных в токсикологическом отношении членов гомологических рядов может быть использовано *правило Ричардсона*, согласно которому с увеличением молекулярного веса вещества возрастает его токсичность, т. е. каждый последующий член гомологического ряда токсичнее предыдущего. Однако первый член ряда выпадает из общей закономерности, обнаруживая повышенную токсичность из-за особенностей метаболизма в организме. Например, метиловый спирт обладает повышенной токсичностью по сравнению с этиловым, бутиловым и их более высокомолекулярными гомологами.

Важным физико-химическим показателем опасности является *растворимость химических веществ* в различных средах (вода, масло), что определяет закономерности поступления ядов в организм через органы дыхания.

Показателем растворимости вещества в воде, а следовательно, и в крови, является коэффициент распределения (коэффициент Освальда):

$$\lambda = \frac{\text{концентрация в воде}}{\text{концентрация в воздухе}}.$$

К соединениям с высоким коэффициентом распределения относятся аммиак, сернистый газ, оксиды азота, ацетон, которые составляют группу *реагирующих газов*. Реагирующие газы благодаря высокой растворимости в воде характеризуются длительным периодом достижения насыщающей (опасной для жизни) концентрации в связи с их химическим превращением в дыхательных путях и крови. Чем выше значение этого коэффициента, тем меньшую опасность представляет вещество в плане острых отравлений. Например, пары ацетона ( $\lambda = 400$ ) менее опасны, чем пары бензина ( $\lambda = 9,3$ ).

Вещества с меньшим коэффициентом распределения имеют большую фармакологическую активность из-за их высокой растворимости в липидах.

Показателем растворимости вещества в жирах является коэффициент распределения масло/вода (коэффициент Овертона–Мейера):

$$K = \frac{\text{концентрация в масле}}{\text{концентрация в воде}}.$$

К соединениям с высоким коэффициентом Овертона–Мейера относятся пары углеводородов ароматического и жирного ряда (неэлектролиты), которые составляют группу *нерагирующих газообразных веществ* (бензол, ксилол, толуол, бензин и др.). Поступление их в организм происходит по закону диффузии в направлении падения градиента концентраций, т. е. при вдыхании яда содержание его в крови сначала быстро нарастает, а затем устанавливается примерно на одном уровне. Из-за низ-

кой растворимости в воде большая часть яда будет связываться не с кровью, а с липидами ЦНС, что проявляется наркотическим действием и может вызывать картину острого отравления.

Чем выше коэффициент распределения масло/вода, тем более выраженным наркотическим действием обладает вещество и выше вероятность острого отравления.

Еще одним из физико-химических свойств является *летучесть*, т. е. максимально достижимая концентрация вещества в воздухе при температуре 20 °С. К числу летучих соединений относятся вещества с температурой кипения ниже 165 °С. При оценке ряда близких по токсичности веществ предпочтение в гигиеническом отношении должно быть отдано менее летучему веществу.

## ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ И ВЫВЕДЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Основными путями проникновения ядов в организм на производстве являются *органы дыхания и кожные покровы*, меньшее значение имеет поступление их через *желудочно-кишечный тракт*.

Большая часть производственных отравлений возникает в результате *вдыхания токсических газов или аэрозолей*. Этому способствуют большая поверхность легочной ткани, быстрота поступления газов, а, следовательно, и ядов в кровь и отсутствие дополнительных барьеров на пути токсического вещества из вдыхаемого воздуха в различные органы и системы. Дополнительную роль играют повышенная легочная вентиляция и усиление кровотока в легких при работе, особенно физической. Скорость всасывания токсических паров, газов и аэрозолей из дыхательной системы зависит от следующих факторов:

- растворимость вещества в крови;
- разность парциального давления пара или газа в крови и альвеолярном воздухе;
- величина легочной вентиляции;
- интенсивность кровотока в легких;
- состояние легочной ткани (наличие воспалительных очагов в легких, экссудатов, трансудатов);
- характер взаимодействия вещества с биосубстратом легочной ткани;
- величина пылевой частицы и ее заряд (для аэрозолей).

Гендерсон и Хаггард (1943) разделили все пары и газы по способности проникать через дыхательные пути на 2 группы — реагирующие и нереагирующие газы.

**Нереагирующие газы**, к которым относятся углеводороды жирного и ароматического рядов и их производные (т. е. летучие неэлектролиты) — в организме или не изменяются вовсе, или их превращения происходят гораздо медленнее, чем накапливаются в крови.

**Реагирующие (раздражающие) газы**, к которым относятся хлористый и фтористый водород, аммиак, хлор, сернистый газ, двуокись серы — вещества, хорошо растворяясь в биологических жидкостях организма, вступают в химические реакции или претерпевают другие изменения.

Нереагирующие вещества поступают из альвеолярного воздуха в кровь на принципах простой диффузии, т. е. в результате разности парциального давления газа или пара в альвеолярном воздухе и крови. Вначале насыщение крови вследствие большой разницы парциального давления происходит очень быстро, затем замедляется и, наконец, когда парциальные давления газа или пара в альвеолярном воздухе и крови выравниваются, насыщение крови прекращается.

Степень насыщения крови парами и газами определяется главным образом их растворимостью в биологических жидкостях (коэффициентом распределения Освальда).

При вдыхании реагирующих газов никогда не происходит насыщения организма из-за быстрого химического превращения (чем быстрее осуществляется биотрансформация веществ, тем меньше они накапливаются в виде исходных продуктов). Сорбция реагирующих газов протекает с постоянной скоростью, процент сорбированного газа находится в прямой зависимости от объема дыхания, вследствие чего опасность острого отравления тем больше, чем дольше человек находится в загрязненной атмосфере (отравлению способствует физическая работа).

*Кожный путь поступления ядов* возможен не только при загрязнении кожи растворами и пылью токсических веществ, последние могут всасываться через кожу и в случае наличия токсичных газов и паров в воздухе, так как кожа участвует в процессе дыхания. Кроме того, такие пары и газы из воздуха способны растворяться в поту и жировом покрытии кожи с последующим всасыванием через нее, поэтому особое значение кожный путь поступления имеет для токсических веществ, растворимых в жирах и жироподобных веществах (липоиды), в частности углеводов, ароматических аминов, соединений типа бензола, анилина, эфиров и т. п. Для таких соединений, которые обладают кожно-резорбтивным действием, устанавливается ПДУ<sub>з.к.п.</sub>, предусматриваются меры защиты кожных покровов.

*Поступление ядов через пищеварительный тракт* происходит по ряду причин. Основной из них является задержка токсических веществ, особенно в пылевидном состоянии, на слизистой носоглотки и верхних отделов дыхательного тракта. Часть из них заглатывается и поступает в

желудок. Этот путь поступления ядов имеет некоторые особенности. Он может способствовать возрастанию растворимости соединения в кислой среде желудка и слабощелочной — кишечника. Попадание яда в желудок может быть причиной поражения его слизистой, нарушения секреции. Наконец, яды, всасываясь, большей частью попадают в систему воротной вены и проходят через печеночный барьер. Печень является одним из наиболее активных органов, участвующих в обезвреживании токсинов, но при этом она сама становится объектом приложения действия яда.

## **ПРЕВРАЩЕНИЕ (МЕТАБОЛИЗМ) ЯДОВ**

К наиболее древним принадлежат биохимические механизмы биотрансформации чужеродных веществ. Возникновение жизни на Земле требовало защиты первых примитивных организмов от агрессивной окружающей среды, составным элементом которой были разнообразные ксенобиотики. Эволюционное развитие такой защиты шло разными путями, в частности развивался и в процессе совершенствования жизни постепенно усложнялся биохимический путь детоксикации ксенобиотиков, их метаболизм, направленный на такое преобразование, которое способствовало быстрейшему их выведению из организма или полному разрушению до нетоксичных продуктов.

Молекулярные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме условно можно подразделить на два типа. Первый из них связан с функционированием монооксигеназных систем гладкого эндоплазматического ретикулула и сопряженными с ними реакциями конъюгации — этот тип метаболизма функционирует главным образом при действии на организм жирорастворимых соединений. Второй тип метаболизма ксенобиотиков объединяет молекулярные механизмы, локализованные в цитоплазме, митохондриях, лизосомах и пероксисомах, он функционирует в основном при действии на организм водорастворимых соединений.

Самым крупным органом, принимающим участие в метаболизме ксенобиотиков, является печень. В ней метаболизируются примерно 2/3 от общего количества ядовитых веществ, попадающих в организм. Серные, глутатионовые и глюкоранидные конъюгаты ксенобиотиков из печени могут выделяться с желчью в кишечник, подвергаться там дальнейшей трансформации, реабсорбироваться в кровь и вновь поступать в печень. Далее эти соединения выводятся с мочой или повторно поступают с желчью в кишечник и выделяются с калом. В такой процесс внутрипеченочной циркуляции вовлекаются вещества с определенной молекулярной массой, для человека составляющей более 500.

Помимо печени, микросомные монооксигеназы обнаружены в коже, легких, тонкой кишке, почках, головном мозге, надпочечниках, гонадах и плаценте. Именно в этих органах происходит метаболизм оставшейся 1/3 попавших в организм извне ксенобиотиков. При этом кожа, легкие, кишечник играют особую роль, так как служат первым барьером для токсических соединений, проникающих в организм кожным, ингаляционным и пероральным путями.

Важную роль в обезвреживании токсинов играют их депонирование и выведение. *Депонирование* (откладывание в тех или иных органах) является временным путем уменьшения количества циркулирующего в крови яда. Например, тяжелые металлы часто откладываются в костях, печени, почках, некоторые вещества (трихлорэтилен) — в нервной системе. Процесс этот сложен и не является полноценным методом обезвреживания, так как яды могут из депо вновь выделяться в кровь. Поступление токсинов из депо в кровоток может резко возрасти при нервном напряжении, некоторых заболеваниях, приеме алкоголя, что ведет к обострению хронического отравления.

*Выведение* ядов из организма происходит разными путями: через органы дыхания, пищеварения, почки, кожные покровы, железы. Пути выведения ТХВ зависят от их физико-химических свойств и превращений в организме. Например, органические соединения алифатического и ароматического рядов обычно частично выделяются в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, а частично — в измененном виде через почки и желудочно-кишечный тракт.

Знание путей выведения ядов из организма позволяет определять их в тех или иных экскрементах (моча, кал и др.), что является важным для диагностики отравления, например свинцом, ртутью. Обезвреживание ядов, в том числе и выведение, может быть ускорено с помощью некоторых физиотерапевтических процедур, организации специального питания, введения в организм лекарственных препаратов.

## **ПРИНЦИПЫ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Одним из разделов промышленной токсикологии является нормирование содержания химических веществ в воздухе рабочей зоны.

*Гигиеническое нормирование* — это установление пределов интенсивности и продолжительности воздействия на организм человека факторов окружающей среды с целью предотвращения повреждения органов и систем человека и развития заболеваний. Гигиеническое нормирование является основной задачей гигиены. Проводится путем: наблю-

дения за действием факторов внешней среды; анализа заболеваемости и установления связи между развитием заболевания и воздействием неблагоприятного фактора; постановки эксперимента на животных для подтверждения связи болезненных проявлений с определенным фактором внешней среды и установления параметров фактора, вызывающего те или иные проявления болезни, виды, формы и степени повреждения, с последующей экстраполяцией полученных параметров на человека.

Всего выделяют 9 принципов гигиенического нормирования химических веществ.

**1. Принцип примата медицинских показаний** основан на положении, что при установлении гигиенического норматива вредного фактора принимаются во внимание только особенности его действия на организм человека и санитарные условия жизни. Никакие доводы о невозможности достижения на производстве безопасного содержания вредного вещества, об отсутствии эффективных мер по снижению действующих концентраций или доз, о больших финансовых или материальных затратах, о возможности применения средств индивидуальной защиты не могут служить основанием для установления менее жесткого гигиенического норматива.

Этот же принцип предусматривает опережение темпов научных исследований по обоснованию гигиенических нормативов в сравнении с темпами внедрения нового ксенобиотика в производственный процесс.

**2. Принцип дифференциации биологических ответов** учитывает следующее положение: если рассматривать спектр всех возможных реакций организма на химическое воздействие в зависимости от его дозы, то можно дифференцировать различные виды биологических ответов — смерть, клинические признаки болезни, физиологические и биохимические признаки болезни, функциональные (адаптивные) изменения в организме, накопление нормируемого вещества в органах и тканях.

Частота этих биологических ответов среди работающих, подвергающихся действию данного ксенобиотика, распределяется в виде пирамиды, где наибольшей силе воздействия (смерти) соответствует наименьшая частота ответов (рис.).

Приведенная схема показывает, что не все категории населения одинаково реагируют на воздействие вредного фактора, имеются группы людей, более или менее чувствительные к его воздействию. Это обусловлено тем, что патогенность химического фактора производственной среды зависит от определенных условий (интенсивности или мощности фактора, скорости нарастания этой мощности, продолжительности воздействия, состояния организма, его сопротивляемости). Однако сопротивляемость организма к воздействию этого химического фактора является переменной величиной, она может зависеть от наследственных факторов,



пола, возраста, ранее перенесенных заболеваний и т. д. Поэтому в одинаковых условиях производственной среды один работающий заболевает, а другой остается здоровым.



Рис. Пирамида биологических эффектов

Таким образом, из второго принципа вытекают следующие выводы:

1) гигиенические нормативы устанавливаются в расчете на наиболее чувствительные группы работающих (дети, женщины, пожилые люди);

2) сила воздействия вредного химического фактора на производстве должна быть ниже четвертого уровня, т. е. ниже защитно-приспособительных реакций в расчете на эти группы работающих.

**3. Принцип разделения объектов санитарной охраны** подразумевает, что в связи со специфичностью физико-химических и биологических свойств ксенобиотиков, а также многообразием путей поступления вредных веществ, особенностями их воздействия на организм работающих гигиенический норматив устанавливается для каждого объекта среды: воздуха рабочей зоны, атмосферного воздуха, уровня загрязнения кожных покровов и т. д.

Этот принцип нашел свое отражение не только в методологических особенностях установления гигиенических нормативов для различных объектов, но и в их названии: ПДК в воздухе рабочей зоны, ПДУ<sub>з.к.п.</sub>, биологическая ПДК (или максимально допустимый уровень).

**4. Принцип учета всех возможных неблагоприятных воздействий** заключается в том, что при гигиеническом нормировании ксенобиотика в объекте санитарной охраны (воздух рабочей зоны, кожные по-

кровы) определяются все возможные аспекты его негативного действия на работающего при всех возможных путях воздействия, при этом нормирование осуществляется с учетом общетоксического, местно-раздражающего, кожно-резорбтивного, кумуляционного, специфического действия ксенобиотика, а также с учетом возможных отдаленных последствий.

Лабораторный эксперимент должен быть спланирован таким образом, чтобы по каждому показателю вредности установить минимально действующую концентрацию или дозу (т. е. определить порог данного действия), а из порогов всех показателей вредности выбирают наименьший. Показатель вредности, цифровое значение для которого будет наименьшей, называется *лимитирующим показателем вредности*, т. е. тем показателем, по которому нормируется данное вредное вещество.

**5. Принцип пороговости.** Гигиеническое нормирование вредных веществ базируется на философско-материальных понятиях о категориях количества, качества и меры явлений. Из этого следует, что под влиянием ксенобиотика в пределах определенной интенсивности и соответствующего времени воздействия не происходит качественных изменений. Только при превышении этого уровня нарушается единство качества и количества, что приводит к болезни (или переходу физиологических процессов в патологические).

При любом воздействии существуют пороговые значения фактора, ниже которого в организме не происходят неблагоприятные изменения, т. е. за известными пределами доз и концентраций в организме не наступают патологические изменения. Однако гигиенические нормативы обеспечивают, как правило, допустимые, а не оптимальные условия труда, во внимание принимается не любое отклонение от физиологической нормы, а только то, что связано с патологическими реакциями со стороны организма и вызывает нарушение гомеостаза.

*Порог вредного действия* ксенобиотика — та минимальная доза (концентрация) вредного вещества, при воздействии которой в организме возникают достоверные изменения, выходящие за пределы приспособительных.

Принцип пороговости действия вредных веществ, в противоположность принципу беспороговости их действия, ведущему к возникновению теории «нулевых концентраций», является центральным принципом гигиенического нормирования. Представление о беспороговости химических воздействий, т. е. признание любого количества загрязняющего вещества вредным (или способным вызывать патологические изменения), неминуемо должно привести к волюнтаризму при решении практических задач, так как либо норматив устанавливается на «спонтанном уровне» заболеваемости, который сам по себе зависит от предшествующих за-

грязнений, либо за основу берется экономический расчет, не имеющий ничего общего с медицинскими требованиями.

**6. Принцип зависимости эффекта от концентрации (дозы) и времени** сформулирован на основании математического описания закономерностей влияния химического фактора в зависимости от концентрации (дозы) и времени.

Для острых воздействий, которые регистрируются практически мгновенно, эффект зависит от концентрации (дозы), и поэтому для их описания используется кривая «концентрация (доза) – эффект».

Для хронических воздействий, проявление которых связано с функциональной или материальной кумуляцией ксенобиотика, эффект зависит не только от концентрации (дозы), но и от времени воздействия, поэтому хронические эффекты описываются кривой «время – эффект».

Математическое описание процессов местного раздражающего, резорбтивного, специфического действий позволяет определить ряд показателей, необходимых для нормирования: коэффициент запаса, коэффициент кумуляции, пороги острого и хронического действия и др.

**7. Принцип лабораторного эксперимента** заключается в том, что токсикологические исследования проводятся в лабораторных условиях. Это позволяет осуществлять эксперименты всеми разработчиками гигиенических нормативов в строго стандартизированных, сопоставимых условиях, что ведет к унификации методики проведения исследований в различных лабораториях и делает правомерным сравнение полученных результатов.

**8. Принцип аггравации** вытекает из принципа лабораторного эксперимента и обусловлен тем, что в лабораторных условиях трудно смоделировать процессы, которые полностью учитывали бы все факторы производственной среды. Поэтому из всего многообразия факторов производственной среды отбираются только те, которые играют решающую роль в воздействии на организм человека, и моделируются такие условия эксперимента, которые в максимальной степени способствуют проявлению действия нормируемого ксенобиотика.

**9. Принцип относительности норматива** подразумевает, что любой утвержденный норматив не является абсолютным. Если новые научные данные, полученные с использованием более чувствительных методов, свидетельствуют о понижении порога вредного действия или эпидемиологические наблюдения за состоянием здоровья контингентов работающих, контактирующих с ксенобиотиком на уровне гигиенического норматива, свидетельствуют о его неблагоприятном влиянии, то может возникнуть вопрос о пересмотре гигиенического норматива.

## **ЭТАПЫ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Гигиеническое нормирование вредных веществ в воздухе рабочей зоны осуществляется в 3 этапа:

1. Первичная токсикологическая оценка новых химических веществ с обоснованием ОБУВ — выполняется в период лабораторной разработки новых соединений.

2. Полная токсикологическая оценка с обоснованием ПДК.

3. Клинико-гигиенические исследования с целью корректировки ПДК путем сравнения условий труда работающих и состояния их здоровья после внедрения вещества в производство (не позднее 3–5 лет с момента внедрения, а для веществ с отдаленными эффектами — через 10–15 лет).

### **ПЕРВИЧНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**

Первичная токсикологическая оценка новых химических соединений является обязательным этапом гигиенического нормирования веществ. Объем исследований при первичной токсикологической оценке вещества включает:

1) установление физико-химических свойств вещества, а также возможности загрязнения воздуха рабочей зоны;

2) проведение литературно-информационного поиска сведений, отражающих биологические свойства и токсиколого-гигиеническую характеристику изучаемого вещества и его аналогов;

3) установление параметров острой токсичности и потенциальной опасности острого отравления при различных путях поступления (в желудок, внутрибрюшинно, на кожу, ингаляционно) в организм животных с учетом половой и видовой чувствительности;

4) определение способности оказывать местное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз;

5) оценку местнораздражающих свойств вещества при однократном и повторном воздействии;

6) изучение кожно-резорбтивных свойств при однократном и повторном воздействии;

7) выявление возможных кумулятивных свойств и получение сведений о преимущественно поражаемых органах и системах организма подопытных животных;

8) изучение сенсibiliзирующей способности;

9) расчет ОБУВ ( $\text{мг/м}^3$ ) для воздуха рабочей зоны с указанием метода химического контроля вещества.

## УСТАНОВЛЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВЕЩЕСТВА И ВОЗМОЖНОСТИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Информация по физико-химическим характеристикам соединений, условиям применения, возможным сферам использования представляется разработчиком вещества.

В физико-химической характеристике вещества описываются такие параметры, как формула вещества, агрегатное состояние, цвет, запах, прозрачность, молекулярная и удельная масса, температура кипения и плавления, растворимость в воде и других растворителях, упругость пара, химическая реакционная способность, состав и содержание примесей с их наименованием, условия хранения и срок годности.

Также указывается возможность загрязнения кожных покровов в производственных условиях и в каком виде возможно загрязнение воздуха рабочей зоны (газ, пар, аэрозоль).

### ПРОВЕДЕНИЕ ЛИТЕРАТУРНО-ИНФОРМАЦИОННОГО ПОИСКА

Информационно-литературный поиск проводят до начала экспериментальных работ с ретроспективным анализом как периодической научной литературы, соответствующих справочников (Н. В. Лазарев «Вредные вещества в промышленности» и др.) и обзоров, так и данных международных и национальных регистров потенциально ТХВ, информации токсикологических центров, других токсиколого-гигиенических информационных центров.

### УСТАНОВЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ

Задачей данного подэтапа является определение токсичности и потенциальной опасности веществ. В условиях острого опыта представляется возможным:

- определить степень токсичности и опасности, диапазон токсического действия и получить первичную информацию о токсикодинамике вещества;
- оценить видовую и половую чувствительность лабораторных животных к действию вещества.

**Токсичность** — величина обратная среднесмертельной дозе (концентрации), т. е. чем выше среднесмертельная доза (концентрация), тем ниже токсичность вещества. Показателями токсичности являются среднесмертельные дозы и концентрации.

**Среднесмертельная доза ( $DL_{50}$ )** — доза вещества, вызывающая гибель 50 % животных при однократном введении в желудок (срок наблюдения за животными — 14 сут), выражается в миллиграммах вещества на 1 килограмм массы животного (мг/кг).

**Средняя смертельная концентрация ( $CL_{50}$ )** — вызывает гибель 50 % животных при ингаляционном воздействии в течение 2 ч для мышей и 4 ч для крыс (срок наблюдения за животными — 14 сут), выражается в миллиграммах вещества на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>).

**Средняя смертельная доза при нанесении на кожу ( $DL_{50cutis}$ )** — доза вещества, вызывающая гибель 50 % животных при однократном эпикутанном нанесении (срок наблюдения за животными — 14 сут), выражается в миллиграммах вещества на 1 килограмм массы животного (мг/кг).

**Опасность** яда характеризует вероятность возникновения и развития отравления в реальных условиях производства. Показателями опасности являются коэффициент возможности ингаляционного отравления, порог острого действия, зона острого действия и др.

Если неизвестна степень токсичности изучаемого вещества, острые опыты рекомендуется начинать с предварительных экспериментов, в ходе которых устанавливаются ориентировочные уровни смертельных доз. С этой целью на 2–3 белых мышах или крысах испытываются дозы, отличающиеся на порядок (например: 10, 100, 1000 мг/кг и т. д.). Наименьшая доза, после введения которой животное погибло, может рассматриваться как ориентировочная среднесмертельная. После нахождения ориентировочной среднесмертельной дозы ставится развернутый опыт на белых крысах и белых мышах. Учитывая возможную индивидуальную чувствительность животных к действию токсического вещества, нужно подобрать шкалу испытываемых доз с таким расчетом, чтобы предварительно найденная ориентировочная среднесмертельная доза занимала в ней среднее положение. Каждая выбранная доза испытывается на 6–10 животных.

Исследуемые вещества вводятся в желудок лабораторных животных натошак в нативном виде, водном растворе, растительном масле, индифферентных растворителях и эмульгаторах (полиэтиленгликоль, Твин, диметилсульфоксид и т. д.), а также в виде водных вытяжек, масляных эмульсий или крахмальных суспензий. При этом разные дозы вещества следует вводить животным в растворах одинаковой концентрации и оптимальных объемах, составляющих 1–1,5 % от массы тела, т. е. не более 1,0 мл для мышей, 5,0 мл для крыс и 6,0 мл для морских свинок. Кормление животных производится не ранее чем через 3 ч после введения вещества. В опытах следует избегать введения веществ или их водных растворов, обладающих выраженными раздражающими свойствами, в том числе, кислотными или щелочными. Это может привести к ошибкам в трак-

товке результатов. Такого рода вещества целесообразно вводить в виде масляных растворов или на 1,0–2,0%-ном крахмальном клейстере.

При отсутствии летальных исходов от воздействия максимально возможных объемов вещества допускается проведение «теста накопления».

Вещество вводится в максимально возможной концентрации в объеме, составляющем до 5 % массы тела (масляных растворов — до 2 %), с интервалом между введениями 1,5–2 ч в течение 6–12 ч. При таком дробном введении можно в течение одного дня ввести вещество в количестве нескольких десятков грамм на килограмм массы животного.

Срок наблюдения за животными в остром опыте при наличии единичной гибели должен составлять не менее 14 сут. Однако период наблюдений зависит от степени проявления токсических реакций, начала и длительности периода восстановления и может быть укорочен или продлен.

При наблюдении за подопытными животными необходимо регистрировать их поведение, состояние, внешний вид, наличие аппетита, уровень водопотребления, степень проявления реакции на внешние раздражители. Регистрируются наличие рвоты, видимые кровоизлияния, частота дыхания, мышечные подергивания, тремор, судороги, парезы, параличи, температура тела, окраска ушей, конечностей, глаз, развитие наркотического или коматозного состояния и других симптомов интоксикации. Особое внимание обращают на сроки гибели животных. Погибших и выживших животных следует подвергать макроскопическому и/или патоморфологическому исследованию. При этом для вскрытия отбираются только те особи, гибель которых наступила не позже чем за 3–5 ч до патоморфологического исследования.

Оценка среднесмертельных доз и концентраций проводится согласно ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». Чем больше значение среднесмертельной дозы или концентрации, тем менее опасно вещество (табл. 1).

Таблица 1

#### Оценка параметров острой токсичности

Наименование показателя	Класс опасности			
	I	II	III	IV
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15–150	151–5000	Более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	101–500	501–2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м <sup>3</sup>	Менее 500	501–5000	5001–50000	Более 50000

Также после острого опыта можно рассчитать такие параметры токсикометрии, как КВИО, порог острого действия и зона острого действия.

Одним из показателей потенциальной опасности является КВИО — отношение максимально достижимой концентрации вредного вещества в воздухе при 20 °С к средней смертельной концентрации вещества для лабораторных животных:

$$\text{КВИО} = \frac{C_{20}}{CL_{50}},$$

где  $C_{20}$  — максимально достижимая концентрация вредного вещества в воздухе при 20°С.

Чем выше насыщающая концентрация вещества при комнатной температуре и ниже средняя смертельная концентрация (т. е. чем выше величина КВИО), тем вероятнее возможность развития острого отравления.

Критериями реальной опасности вещества являются порог острого действия ( $\text{lim}_{ac}$ ) — минимальная концентрация (доза), вызывающая изменение биологических показателей на уровне целостного организма при однократной заправке (при внутрижелудочном введении) — и зона острого действия ( $Z_{ac}$ ).

Для выявления пороговых концентраций ( $\text{lim}_{ac}$ ) проводят ингаляционную заправку нескольких групп подопытных животных (не менее 6 животных в каждой группе, не менее двух видов животных, обязательно крысы) в различных концентрациях в течение 4 ч. Оценку функционального состояния животных проводят непосредственно по окончании заправки и в последующие дни по изменению интегральных (неспецифических) показателей (масса тела, двигательная активность, частота сердечных сокращений и дыхания, мышечная сила, состояние ЦНС и т. д.), характеризующих общее состояние организма в целом независимо от точки приложения действия яда.

Чем меньше порог острого действия, тем более чувствителен организм к действию яда и тем опаснее вещество для развития острого несмертельного отравления, т. е. чем меньше  $\text{lim}_{ac}$ , тем активнее вещество.

По полученным в острых опытах параметрам токсичности ( $CL_{50}$  и  $\text{lim}_{ac}$ ) рассчитывают зону острого действия ( $Z_{ac}$ ):

$$Z_{ac} = \frac{CL_{50}}{\text{lim}_{ac}},$$

где  $Z_{ac}$  — интегральный показатель компенсаторных свойств организма (чем меньше зона, тем выше опасность отравления).

Например, у вещества  $X$  зона острого действия 10, а у вещества  $Y$  — 20, можно сделать вывод, что вещество  $X$  опаснее вещества  $Y$  по возможности острого отравления.



## ИЗУЧЕНИЕ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗ

Для проведения опыта берут не менее 3 кроликов, в нижний конъюнктивальный свод правых глаз которых однократно вносят исследуемое вещество в нативном виде в определенной дозе, левый глаз при этом служит в качестве контрольного (закапывается 1–2 капли дистиллированной воды или растворителя). Растворителями являются индифферентные вещества.

Визуальное наблюдение за состоянием слизистой и конъюнктивы глаз проводят в течение 2 недель, причем в течение первых восьми часов после инстилляции — ежечасно. Регистрируют выраженность и длительность проявления признаков раздражения слизистой оболочки глаз: слезотечение, отек век, блефароспазм, инъецирование сосудов и т. д.

В качестве инструментального метода определения поражения конъюнктивы глаза на следующие сутки после воздействия проводят ее окраску раствором флюоресцеина с последующим детектированием с помощью щелевой лампы (тест «суправитального окрашивания»).

Оценивают повреждающее действие химических соединений на слизистые оболочки глаз кроликов в баллах (табл. 2).

*Таблица 2*

**Оценка повреждающего действия химических соединений  
на слизистые оболочки глаз**

<b>Симптомы повреждения</b>	<b>Выраженность симптомов</b>	<b>Оценка, балл</b>
Гиперемия конъюнктивы	Отсутствие гиперемии	0
	Сосуды инъецированы	1
	Отдельные сосуды трудно различить	2
	Диффузное глубокое покраснение	3
Отек век	Отсутствие отека	0
	Слабый отек	1
	Выраженный отек с частичным выворачиванием век	2
	В результате отека глаз закрыт наполовину	3
	В результате отека глаз закрыт полностью	4
Выделения из глаза	Отсутствие выделений	0
	Минимальное количество в углу глаза	1
	Количество выделений увлажняет веки	2
	Количество выделений увлажняет веки и окружающие ткани	3

Для оценки степени повреждающего действия суммируют баллы интенсивности симптомов для каждого взятого в эксперимент животного, после чего вычисляется средняя оценка выраженности раздражающего

действия на слизистые оболочки глаз для группы экспериментальных животных. Например, при изучении раздражительной способности вещества X были получены такие результаты: у кролика 1 сосуды инъецированы, выраженный отек с частичным выворачиванием век, и количество выделений из глаза увлажняет веки; у кролика 2 сосуды инъецированы, слабый отек век, минимальное количество выделений в углу глаза; у кролика 3 отдельные сосуды трудно различить, слабый отек век и количество выделений из глаза увлажняет веки. Проводим суммирование симптомов для каждого кролика: кролик 1 —  $1 + 2 + 2 = 5$  баллов; кролик 2 —  $1 + 1 + 1 = 3$  балла; кролик 3 —  $2 + 1 + 2 = 5$  баллов. Вычисляем средний суммарный балл:  $5 + 3 + 5 = 13$  баллов. Так как три кролика, то  $13 : 3 = 4,3$  балла. Даем заключение (табл. 3), что вещество X обладает умеренным раздражительным действием (II класс).

Таблица 3

**Классификационная оценка веществ по выраженности раздражительного действия**

Классы	Средний суммарный балл выраженности раздражительного действия	Выраженность раздражающего действия
0	0	Отсутствие
I	1–3	Слабое
II	4–6	Умеренное
III	7–10	Выраженное
IV	Более 10	Резко выраженное

**ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОГО РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

Задачей исследований по изучению особенностей эпидермального воздействия веществ является оценка степени проявления их кожно-раздражающих и кожно-резорбтивных свойств при однократных и повторных аппликациях экспериментальным животным.

В результате проведения опытов представляется возможным:

- получить данные по оценке реальной опасности возникновения острых и подострых проявлений воздействия веществ на кожные покровы;
- обосновать необходимость технологических и специальных защитных мероприятий, направленных на полное или максимальное исключение контакта кожных покровов работающих с вредными веществами.

Исследование местного раздражающего действия при аппликациях на кожу проводят на 2 видах экспериментальных животных (не менее 6 животных в каждой группе). Используют белых крыс, кроликов и морских свинок светлой масти. Участок аппликации должен составлять 5 % общей поверхности кожи животных (для кроликов —  $7 \times 8$  см, морских свинок —  $5 \times 5$  см, крыс —  $4 \times 4$  см).

За сутки до эксперимента тщательно выстригают шерсть на участках по обе стороны от позвоночника, оставляя шерстный покров между участками шириной 2 см. Правый бок служит для аппликации, левый — для контроля. На время экспозиции (4 ч) животных фиксируют для исключения слизывания вещества с кожи. Исследуемое вещество, как правило, наносят в нативном виде из расчета 20 мг/см<sup>2</sup>. В случае невозможности нанесения вещества *per se*, а также при наличии выраженного раздражающего либо токсического эффекта вещество разбавляют. В качестве растворителей и разбавителей следует использовать дистиллированную воду или модельную среду, имитирующую потовую жидкость, допускается применение растительного и вазелинового масел, разбавленных растворов этилового спирта и ацетона, в таких случаях растворитель (разбавитель) наносят на контрольный участок кожи.

Исследования по оценке местнораздражающих свойств вещества проводят в однократных и повторных (20-кратные аппликации по 5 раз в неделю) опытах. На кожные покровы лабораторных животных равномерно наносится вещество в дозе 20 мг/см<sup>2</sup>. Ежедневная экспозиция составляет 4 ч. Период наблюдений за клиническими проявлениями интоксикации и состоянием кожных покровов, включая инструментальные исследования, проводят через 1 и 16 ч после аппликации и смыва остатков вещества.

Функциональные нарушения кожи характеризуются появлением различной степени выраженности эритемы, отека, трещин, изъязвлений, изменением температуры и т. д., но оценку функционального состояния в баллах проводят только по интенсивности эритемы (визуальная оценка) и отека (измерение толщины кожной складки) (табл. 4 и 5).

Количественные оценки степени индукции эритемы и отека (в баллах) суммируются для каждого подопытного животного в отдельности, после чего вычисляется средняя оценка выраженности местнораздражающих свойств вещества для группы экспериментальных животных.

Таблица 4

Оценка степени эритемы

Интенсивность эритемы визуально	Оценка в баллах
Отсутствие (норма)	0
Слабая (розовая)	1
Умеренно выраженная (розово-красная)	2
Выраженная (красная)	3
Резко выраженная (ярко-красная)	4

## Оценка отека кожи животных

Интенсивность отека (нарастание толщины кожной складки животных, измеряемой толщиномером ТР-1-10, по сравнению с фоном, мм)			Оценка отека в баллах
Градации интенсивности	эксперимент. животные		
	Кролики	Морские свинки, белые крысы	
Отсутствие	0–0,09	0–0,9	0
Слабая	0,1–0,59	0,1–0,39	1
Умеренная	0,6–1,09	0,4–0,69	2
Выраженная	1,1–2,01	0,7–1,01	3
Резко выраженная	> 2,1	> 1,1	4

По степени выраженности местного раздражающего действия различают 6 классов химических соединений (табл. 6)

Таблица 6

## Классификация раздражающего действия вещества на кожу

Классы	Среднегрупповой суммарный балл выраженности отека и эритемы	Выраженность местного раздражающего действия
0-й	0	Отсутствие
1-й	0,1–2,0	Слабое
2-й	2,1–4,0	Умеренное
3-й	4,1–6,0	Выраженное
4-й	6,1–8,0	Резко выраженное
5-й	Некроз	Чрезвычайно сильное раздражающее действие, некроз кожи

Например, при изучении местных раздражающих свойств вещества *X* установлено, что у крысы 1 умеренно выраженная эритема и выраженный отек, у крысы 2 слабая эритема и выраженный отек, у крысы 3 выраженная эритема и выраженный отек, у крысы 4 слабая эритема и слабая выраженность отека, у крысы 5 умеренно выраженная эритема и выраженный отек, у крысы 6 слабая эритема и выраженный отек. Рассчитываем суммарный балл для каждого животного: крыса 1 —  $2 + 3 = 5$ ; крыса 2 —  $1 + 3 = 4$ ; крыса 3 —  $3 + 3 = 6$ ; крыса 4 —  $1 + 1 = 2$ ; крыса 5 —  $2 + 3 = 5$ ; крыса 6 —  $1 + 3 = 4$ .

Высчитываем среднегрупповой балл:  $(5 + 4 + 6 + 2 + 5 + 4) : 6 = 4,3$ . Делаем заключение, что вещество *X* обладает выраженным раздражающим действием (3-й класс).

## ИЗУЧЕНИЕ КОЖНО-РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Задачей этапа исследований по оценке кожно-резорбтивного действия является получение альтернативного ответа о возможности вещества проникать через неповрежденную кожу и вызывать интоксикацию организма при многократном воздействии.

Наиболее приемлемым способом оценки кожно-резорбтивных эффектов является «пробирочный», так как с его помощью можно оценить воздействие на кожу максимального количества вещества. Проведение опытов на белых крысах является обязательным, потому что гистологическая структура кожи их хвостов близка к коже человека. Животные помещаются в специальные домики (изолированно друг от друга) с отверстиями для хвоста. Хвост погружается в нативное вещество или его раствор в индифферентных растворителях, который не оказывает раздражающего действия в однократных опытах при аппликациях на кожные покровы, на  $2/3$  длины в пробирку (время экспозиции 4 ч для крыс, 2 ч для мышей). Необходимо при этом создавать герметичность для исключения возможности ингаляционного воздействия вещества (испарение из пробирки) на подопытных животных. Хвосты контрольных животных погружают в пробирки с дистиллированной водой или соответствующий растворитель.

Оценка резорбтивного эффекта проводится через 1 и 16 ч после каждого эпикутанного воздействия, а также в конце субхронического эксперимента (20-кратные повторные аппликации по 5 раз в неделю). При этом регистрируют смертельные эффекты, клинические симптомы интоксикации и признаки раздражения кожи хвостов, проводится исследование (физиологические, клинико-биохимические, патоморфологические и пр.) общего состояния животных.

Наличие смертельных эффектов при нанесении вещества в различных дозах позволяет рассчитать среднесмертельную дозу при эпикутанном нанесении. Для указанной группы веществ должен устанавливаться ПДУ<sub>з.к.п.</sub> путем количественной оценки кожно-резорбтивного действия. При этом, кроме расчета  $DL_{50cutis}$ , определяют способность к накоплению по коэффициенту кумуляции при нанесении на кожу  $1/5$ ,  $1/10$  или  $1/20$   $DL_{50cutis}$  в течение месяца, а также порог хронического действия.

Для ряда соединений (бензол, ксилол, толуол, метанол и др.), обладающих кожно-резорбтивным действием, определены ПДУ<sub>з.к.п.</sub>

## ИЗУЧЕНИЕ КУМУЛЯТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Цель изучения кумулятивных свойств вещества — определение в эксперименте способности ксенобиотика накапливаться в организме и оказывать неблагоприятное действие на уровне проявления смертельных эффектов или на функциональное состояние ряда органов и систем подопытных животных (функциональная и материальная кумуляция). При повторном воздействии вещества на организм животных возможно:

- изучить выраженность кумулятивных свойств;
- выявить функции, органы и системы организма, наиболее поражаемые веществом, уточнить некоторые механизмы его токсического действия.

Для предсказания возможности хронических отравлений необходимо изучение кумулятивных свойств вещества в подостром опыте продолжительностью до 1 месяца при повторном введении вещества в дозах дробных от  $DL_{50}$  (1/5, 1/10, 1/50).

Кумуляция по своей природе может быть материальная и функциональная. *Материальная кумуляция* — накопление вещества (например, металлов) в организме, *функциональная кумуляция* — накопление вызванных веществом изменений (отравления бензолом, бензином и другими веществами, легко выделяющимися из организма).

Наиболее приемлемым способом оценки кумулятивных свойств веществ является метод Ю. С. Кагана и В. В. Станкевича (1964), с помощью которого возможно рассчитать коэффициент кумуляции (по смертельным эффектам) и в динамике проследить изменения, возникающие в органах и системах организма в ответ на действие интоксиканта. Опыты проводят на белых крысах (по 10 животных в каждой исследуемой группе), которым внутрижелудочно вводят испытуемое вещество в дозе 0,1  $DL_{50}$  в течение 1–1,5 месяцев (по 5 раз в неделю), контрольные животные получают в эквивалентных количествах растворитель. В случае если  $DL_{50}$  не установлена, то в подостром эксперименте следует использовать дозу, кратную 0,1 от максимально введенной в остром опыте. В тех случаях, когда подлежит изучению новое химическое соединение и о характере его токсического действия из литературы практически не известно, длительность подострого эксперимента может быть увеличена до 2 месяцев.

В ходе эксперимента регистрируют клинические симптомы интоксикации, гибель животных, сроки ее наступления и при наличии летальных эффектов рассчитывают среднесмертельную дозу вещества при субхроническом воздействии и коэффициент кумуляции ( $K_{cum}$ ):

$$K_{cum} = \frac{DL_{50/n}}{DL_{50}},$$

где  $DL_{50/n}$  — среднесмертельная доза при многократном введении (n);  $DL_{50}$  — среднесмертельная доза при однократном введении.

Для сравнительной оценки кумулятивной активности ядов в зависимости от величины коэффициента кумуляции предложена классификация Л. И. Медведя (1965):

- $K_{cum} < 1$  — сверхкумуляция;
- $K_{cum} = 1-3$  — выраженная;
- $K_{cum} = 3-5$  — средняя;
- $K_{cum} > 5$  — слабая.

При отсутствии летальных эффектов в эксперименте по изучению кумулятивных свойств по окончании опыта определяется ряд клинико-биохимических показателей, которые при достоверном различии с контрольной группой животных позволяют судить о наличии функциональных изменений на уровне систем и органов при многократном поступлении вещества и о возможности развития хронической интоксикации.

### ИЗУЧЕНИЕ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ВЕЩЕСТВ

Изучение потенциальной аллергенной опасности химических веществ проводят экспрессным методом путем внутрикожной сенсibilизации морских свинок-альбиносов или белых мышей методом О. Г. Алексеевой и А. И. Петкевич (1972).

Экспресс-сенсibilизация осуществляется на модели воспроизведения ГЗТ. Для сенсibilизации животных однократно вводят внутрикожно 100 мкл изучаемого вещества туберкулиновым шприцем в ухо или в основание хвоста мышам (не менее 10 животных в экспериментальной группе). Для провокации возможной аллергической реакции вещество вводится повторно через 6 суток и проводят тест опухания лапы и тест опухания уха.

**Тест опухания лапы мыши.** В подушечку задней лапы (под апоневроз) животных контрольной и опытной групп вводят разрешающую дозу изучаемого вещества. О величине отека (показатель ТОЛМ), т. е. о развитии ГЗТ, судят по разнице в толщине лапы, измеряемой до и через 24 ч после перкутанного тестирования инженерным микрометром в миллиметрах. У животных контрольной группы показатель ТОЛМ, как правило, не должен превышать 10. Для исключения неспецифического токсико-раздражающего эффекта (для веществ 3–5-го классов раздражающего действия обязательно) разрешающую дозу вещества предварительно испытывают на 3 интактных животных. При установлении запредельного неспецифического эффекта концентрацию вещества снижают при увеличении вводимого объема.

Сравнивают среднегрупповые показатели ТОЛМ животных опытной и контрольной групп в абсолютных (мм) и относительных (балл) единицах.

Оценку ТОЛМ в баллах проводят по следующей шкале: 0 баллов — ТОЛМ до 0,1 мм; 1 балл — 0,11–0,20 мм; 2 балла — 0,21–0,30 мм; 3 балла — 0,31–0,40 мм; 4 балла — 0,41–0,50 мм; 5 баллов — 0,51 мм и более.

**Тест опухания уха мыши.** Разрешающую дозу вещества в оптимальной концентрации наносят пипеточным дозатором на кожу обеих сторон уха, фиксированного у основания глазным пинцетом. Показатель ТОУМ определяют по разнице в толщине уха, измеряемой микрометром до и через 24 ч после эпикутанного тестирования. Оптимальная концентрация вещества не должна вызывать неспецифического раздражения кожи (абсолютный показатель ТОУМ не более 3 мкм) и предварительно подбирается на 3 интактных мышах. Чаще всего применяются для эпикутанного тестирования 0,1–10%-ные концентрации, а в качестве растворителей используют ацетон, 70%-ный спирт, диметилсульфоксид, петролейный эфир.

Оценивают ГЗТ по абсолютному (мкм) и относительному (балл) показателю ТОУМ по специальной шкале. Относительный показатель ТОУМ (балл) соответствует величине отека уха (мкм): 0 баллов — 1–2 мкм; 1 балл — 3–7 мкм; 2 балла — 8–12 мкм; 3 балла — 13–17 мкм; 4 балла — 18–22 мкм; 5 баллов — 23 мкм и более и/или наличие геморрагий, некроза. Сравнивают среднегрупповые абсолютные и относительные показатели ТОУМ животных контрольной и опытной групп. Причем последний показатель более жесткий и объективный, позволяет проводить ориентировочную оценку аллергенной активности вещества по частоте (%) животных с положительными реакциями ГЗТ в баллах.

Кроме того, используют комплекс иммунологических методик, позволяющих оценить сдвиги в гуморальном и клеточном иммунитете. При отсутствии значимых изменений толщины кожной складки и изучаемых иммунологических показателей делается вывод об отсутствии аллергенной опасности.

## **РАСЧЕТ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ**

ОБУВ — концентрация химического вещества, которая при ежедневной работе (но не более 40 ч в неделю) в течение всего трудового стажа не вызывает заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследования в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений, за исключением особо чувствительных лиц.

ОБУВ является временным нормативом, который устанавливается на стадии лабораторной разработки на период, предшествующий проектированию производства. ОБУВ должны пересматриваться через 2 года после их утверждения или заменяться ПДК.



ОБУВ устанавливаются путем расчета:

– по физико-химическим свойствам или путем интерполяций и экстраполяций в рядах соединений, близких по химической структуре и характеру биологического действия;

– по параметрам токсикометрии.

В настоящее время официально рекомендовано к использованию около 100 расчетных методов. Наибольшее приближение ОБУВ к экспериментально-обоснованным величинам ПДК дают расчеты с использованием параметров токсичности и физико-химических показателей. Для большей достоверности рекомендуется производить расчеты по нескольким уравнениям. Например:

1) для органических веществ, присутствующих в воздухе рабочей зоны в виде паров:

$$\text{ОБУВ} = 0,50 \cdot \lg \text{lim}_{\text{ac}} + 0,49 \lg \text{CL}_{50} - 0,83;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,49 \cdot \lg \text{DL}_{50} + 0,63 \lg \text{lim}_{\text{ac}} - 2,29;$$

2) для органических веществ, присутствующих в воздухе в виде аэрозолей или их смеси с парами:

$$\text{ОБУВ} = 0,63 \cdot \lg \text{DL}_{50} - 1,75 + f,$$

где  $f$  — величина: для сверхкумулятивных веществ — 1,194, высококумулятивных — 0,811, среднекумулятивных — 0,786;

3) для неорганических паров и газов:

$$\text{ОБУВ} = 2,52 \cdot \text{CL}_{50} \text{ (мг/л)};$$

4) для аэрозолей оксидов и других малорастворимых соединений металлов:

$$\text{ОБУВ} = 0,6641 \cdot \lg \text{DL}_{50} - 1,59.$$

При расчете ОБУВ следует руководствоваться «Методическими указаниями по установлению ориентировочно безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны», утвержденными зам. главного государственного санитарного врача СССР 04.11.1985 № 4000–85.

Результаты первичной токсикологической оценки вещества оформляют в виде заключения, которое утверждает руководитель организации, проводившей исследования.

В заключении указывают физико-химическую характеристику вещества, возможность загрязнения воздуха рабочей зоны, литературную справку о биологических свойствах вещества и результаты первичной токсикологической оценки. В выводах заключения дают характеристику опасности изученного соединения, возможность использования в производстве, необходимые меры безопасности при работе с ним (прил. 1).

## ПОЛНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА С ОБОСНОВАНИЕМ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

При наличии перспективы широкого внедрения вещества в производство требуется установление ПДК экспериментальным путем с параллельной разработкой методов контроля содержания вещества в воздухе рабочей зоны.

**ПДК** — концентрация вредного вещества, которая при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч и не более 40 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не должна вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений. Воздействие вредного вещества на уровне ПДК не исключает нарушение состояния здоровья у лиц с повышенной чувствительностью. Для веществ, способных вызывать преимущественно хронические интоксикации (фиброгенные пыли, аэрозоли дезинтеграции металлов и другие), устанавливаются среднесменные ПДК; для веществ с остронаправленным токсическим эффектом (ферментные, раздражающие яды и др.) — максимальные разовые концентрации; для веществ, при воздействии которых возможно развитие как хронических, так и острых интоксикаций, — максимальные разовые и среднесменные ПДК одновременно.

Не устанавливают гигиенические нормативы:

1) для веществ, попадание которых в воздух рабочей зоны в виде паров и аэрозолей или их смеси исключено из-за их физико-химических свойств, а также условий производства и применения;

2) для паров жидкостей, присутствующих в воздухе рабочей зоны при нормальных условиях (температура воздуха 20 °С и атмосферном давлении 760 мм рт. ст.) и относящихся к IV классу опасности по величине  $DL_{50}$  (при введении в желудок) или  $CL_{50}$  (классификация согласно ГОСТ 12.1.007-76), если:

— количество выпускаемого продукта за год составляет не более 1000 кг;

— количество лиц, контактирующих с данным веществом, ограничено (не более 10 человек);

— вещество имеет высокую температуру кипения ( $t > 165$  °С) при нормальных условиях,  $KBIO < 3$ ;

— вещество, насыщающая концентрация паров которого ниже расчетной ПДК, в соответствии с методическими указаниями по установлению ОБУВ веществ в воздухе рабочей зоны.

Указанные выше положения распространяются на аэрозоли и смеси паров и аэрозолей, а также на вещества, потенциально опасные в плане возможности развития отдаленных эффектов.

Для обоснования ПДК необходимо установление экспериментальным путем порога хронического действия.

Критериями опасности химических веществ при длительном ингаляционном воздействии являются порог и зона хронического действия ( $\lim_{chr}$  и  $Z_{chr}$ ).

*Порог хронического действия* — наименьшая концентрация или доза вещества, вызывающая при хроническом воздействии изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящее за пределы приспособительных физиологических реакций. Для его установления проводят ингаляционную затравку белых крыс (при выраженных межвидовых различиях используют более чувствительных животных, не менее 15 особей в каждой группе) в специальных затравочных камерах в течение не менее 4 месяцев с экспозицией 4 ч в день 5 раз в неделю. Исследуется не менее 3 концентраций вредного вещества. В качестве пороговой из нескольких исследуемых концентраций принимается минимальная концентрация, при воздействии которой в указанных условиях опыта возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология.

Полученная величина порога хронического действия не может быть принята в качестве ПДК, т. е. концентрации, не вызывающей изменений со стороны организма, и требует введения коэффициента запаса ( $K_{запаса}$ ). Следовательно, ПДК представляет величину ниже порога хронического действия:

$$ПДК = \frac{\lim_{chr}}{K_{запаса}}.$$

Обычно  $K_{запаса}$  запаса принимают в интервалах от 3 до 10 в зависимости от параметров токсикометрии (токсичность, КВИО, зона острого действия), видовой чувствительности. При наличии специфического действия (канцерогенного, эмбриотоксического, сенсибилизирующего и т. д.)  $K_{запаса}$  увеличивается и находится в интервале от 20 до 100.

Оценка ПДК проводится по ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». Чем меньше ПДК, тем более опасно вещество.

О возможности развития хронических интоксикаций при действии низких концентраций свидетельствует зона хронического действия ( $Z_{chr}$ ), которую рассчитывают по формуле:

$$Z_{chr} = \frac{\lim_{ac}}{\lim_{chr}}.$$

Для веществ чрезвычайно опасных (I класс)  $Z_{chr}$  составляет более 10, для веществ малоопасных (IV класс) — менее 2,5.

При полной токсикологической оценке проводят также изучение отдаленных последствий (эмбриотоксического, канцерогенного, мутагенного) действия химического вещества с установлением порога специфического действия  $lim_{sp}$  который для веществ, обладающих отдаленным действием, ниже порога общетоксического действия. Методы изучения канцерогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия достаточно длительны и сложны и требуют большого количества лабораторных животных.

Для определения избирательности (специфичности) действия рассчитывают зону специфического действия ( $Z_{sp}$ ), т. е. отношение порога интегрального действия к порогу специфического действия:

$$Z_{sp} = \frac{lim_{int}}{lim_{sp}}.$$

*Порог острого интегрального действия ( $lim_{int}$ )* — минимальная концентрация (доза), вызывающая изменения биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

*Порог острого специфического действия ( $lim_{sp}$ )* — минимальная концентрация (доза) вещества, вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

Об избирательном действии химического вещества на изучаемую функцию указывает зона специфического действия более 1, которая позволяет определить степень опасности вещества в отношении развития отдаленных эффектов.

## **КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЮ КОРРЕКТИРОВКИ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ**

Экспериментальный путь установления ПДК требует проведения клинико-гигиенических исследований, которые выполняют после 5 лет широкого использования вещества, а для веществ, обладающими мутагенными, канцерогенными и эмбриотоксическими свойствами — через 10–15 лет после внедрения вещества в производство. При этом изучают состояние здоровья работающих на фоне систематического контроля за содержанием соединения в воздухе рабочей зоны.

Необходимость корректировки действующей ПДК возникает, когда выявляют признаки отклонений в состоянии здоровья работающих или у

их потомства, несмотря на достижение стабильных уровней концентраций вредного вещества, не превышающих ПДК. В отдельных случаях необходимость клинико-гигиенической проверки ПДК диктуется новыми экспериментально полученными фактами проявления токсического действия вещества на уровнях, близких к пороговым или ПДК.

В процессе проведения гигиенических исследований на данном этапе осуществляют выборку однородных по полу, возрасту и стажу исследуемой и контрольной групп работающих в одинаковых условиях труда. Затем оценивают состояние здоровья работающих на фоне внедрения нового химического соединения. Для этого анализируют заболеваемость с временной утратой трудоспособности, профессиональную заболеваемость и результаты периодических медицинских осмотров.

На основании комплексного санитарно-гигиенического изучения условий труда и состояния здоровья работающих решается вопрос о необходимости корректировки ПДК. К числу веществ, для которых была проведена корректировка ПДК, относятся сероуглерод (было выявлено эмбриотоксическое действие) и винилхлорид (является канцерогеном).

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПО СТЕПЕНИ ОПАСНОСТИ**

В гигиенической практике при определении опасности веществ используется классификация ГОСТа 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», согласно которой все вещества делятся на 4 класса опасности:

- I класс — чрезвычайно опасные;
- II класс — высокоопасные;
- III класс — умеренно опасные;
- IV класс — малоопасные.

Класс опасности вещества устанавливают в зависимости от количественной характеристики параметров токсикометрии (табл. 7).

*Таблица 7*

**Классы опасности химических веществ**

Наименование показателя	Класс опасности			
	I	II	III	IV
ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м <sup>3</sup>	Менее 0,1	0,1–1,0	1,1–10,0	Более 10,0
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15–150	151–5000	Более 5000

Наименование показателя	Класс опасности			
	I	II	III	IV
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	101–500	501–2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м <sup>3</sup>	Менее 500	501–5000	5001–50000	Более 50000
КВБИО	Более 300	300–30	29–3	Более 3
Зона острого действия	Менее 6,0	6,0–18,1	18,1–54,0	Более 54,0
Зона хронического действия	Более 10,0	10,0–5,0	4,9–2,5	Менее 2,5

Класс опасности вредного вещества устанавливают по показателю, значение которого соответствует наиболее высокому классу опасности.

В зависимости от класса опасности вредного вещества устанавливается периодичность контроля за соблюдением максимальной разовой ПДК в воздухе:

- для веществ I класса — не реже одного раза в 10 дней;
- для веществ II класса — не реже одного раза в месяц;
- для веществ III и IV классов — не реже одного раза в квартал.

Периодичность контроля за соблюдением среднесменной ПДК должна быть не реже одного раза в год.

При возможном поступлении в воздух рабочей зоны вредных веществ с остронаправленным механизмом действия должен быть обеспечен непрерывный контроль с сигнализацией о превышении ПДК.

В зависимости от конкретных условий производства допускается изменение периодичности контроля по согласованию с органами Госсаннадзора.

## ВИДЫ МНОГОФАКТОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

**Комбинированное действие** — одновременное или последовательное действие на организм нескольких химических веществ при одном и том же пути поступления.

Характер комбинированного действия химических веществ отражает степень изменения их токсичности и опасности (или токсикометрических параметров) в смеси по сравнению с изолированным действием и при одновременном действии на организм может приводить к усилению (изменению) токсического воздействия входящих в состав смеси компонентов.

В настоящее время в основу исследования взаимодействия нескольких веществ положена «методология аддитивности», в соответствии с которой проводят оценку изменения (уменьшения или увеличения) частоты эффекта. Теория комбинированного действия на основании рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ (1981) рассматривает три возможных типа взаимодействия исследуемых агентов.

*Первый тип* — аддитивное действие, при котором совместный эффект химических веществ равен сумме эффектов каждого из этих веществ при изолированном действии.

*Второй тип* — более чем аддитивное действие (потенцирование), при котором совместный эффект химических веществ превышает сумму эффектов каждого из этих веществ при изолированном действии.

*Третий тип* — менее чем аддитивное действие (антагонизм), при котором совместный эффект химических веществ меньше суммы эффектов каждого из этих веществ при изолированном действии.

В самом простом выражении аддитивный характер эффектов комбинированного действия двух химических веществ может быть представлен как  $(A + B) = (A) + (B)$ , более чем аддитивный —  $(A + B) > (A) + (B)$ , менее чем аддитивный —  $(A + B) < (A) + (B)$ .

Токсикологические исследования по оценке комбинированного действия химических веществ являются многоэтапными и включают постановку острых, субхронических и хронических экспериментов с последующим применением графических или математических методов анализа полученных данных.

В случаях одновременного присутствия в воздухе рабочей зоны нескольких вредных химических веществ, обладающих однонаправленным действием, сумма отношений фактических концентраций каждого из химических веществ в воздухе к их ПДК не должна превышать единицы:

$$\frac{K_1}{\text{ПДК}_1} + \frac{K_2}{\text{ПДК}_2} + \dots + \frac{K_n}{\text{ПДК}_n} \leq 1.$$

При установлении в экспериментах более чем аддитивного типа действия (потенцирования) нескольких веществ математическим путем рассчитывается коэффициент комбинированного действия, который учитывается при гигиенической оценке воздушной среды производственных помещений в формуле А. Г. Аверьянова:

$$\frac{K_1}{\text{ПДК}_1} + \frac{K_2}{\text{ПДК}_2} + \dots + \frac{K_n}{\text{ПДК}_n} \times K_{\text{кд}} \leq 1.$$

В настоящее время утвержден коэффициент комбинированного действия для формальдегида и стирола, который равен 1,25.

**Комплексное действие** — одновременное поступление вредных веществ несколькими путями (через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы).

**Сочетанное действие** — одновременное воздействие нескольких химических и физических факторов (шум, вибрация, электромагнитное излучение).

Воздействие токсических веществ на человека в условиях производства не может быть изолированным от влияния других неблагоприятных факторов, таких как высокая или низкая температура, повышенная или пониженная влажность, шум, вибрация, излучения.

При сочетании воздействия ядов с другими факторами эффект может оказаться более значительным, чем при изолированном воздействии того или иного фактора.

При одновременном воздействии вредных веществ и *высокой температуры* возможно усиление токсического эффекта. Учащение дыхания и усиление кровообращения ведут к увеличению поступления ядов в организм через органы дыхания. Расширение сосудов кожи и слизистых повышает скорость всасывания токсических веществ через кожу и дыхательные пути.

Высокая температура воздуха увеличивает летучесть ядов (наркотические вещества, пары бензина, ртути, оксиды азота, углерода, хлорофос) и повышает их концентрацию в воздухе. При производстве нитро- и аминопроизводных бензола и его гомологов отравления чаще происходят в жаркий период года.

*Понижение температуры* в большинстве случаев ведет также к усилению токсического эффекта. Так, при пониженной температуре увеличивается токсичность оксида углерода, бензина, бензола, сероуглерода и др.

При *повышенной влажности воздуха* может увеличиваться опасность отравлений, в особенности раздражающими газами. Причина, по видимому, в усилении процессов гидролиза, повышении задержания ядов на поверхности кожи и слизистых оболочек, изменении агрегатного состояния ядов. Растворение газов и образование мельчайших капелек кислот и щелочей способствуют возрастанию раздражающего действия.

Возрастание токсического эффекта зарегистрировано как при *повышенном*, так и при *пониженном давлении*. При повышенном давлении возрастание токсического действия происходит вследствие усиленного поступления яда, обусловленного ростом парциального давления газов и паров в альвеолярном воздухе и ускоренным переходом их в кровь, а также вследствие изменения многих физиологических функций, в первую очередь дыхания, кровообращения, состояния ЦНС и анализаторов. При пониженном давлении первая причина отсутствует, но усиливается влияние второй. Например, при давлении до 500–600 мм. рт. ст. токсическое дей-



ствие оксида углерода возрастает в результате того, что влияние яда усиливает отрицательные последствия гипоксии и гиперкапнии.

*Производственный шум и вибрация* могут усиливать токсический эффект. Это доказано для оксида углерода, стирола, алкилнитрила, крекинг-газа, нефтяных газов, аэрозоля борной кислоты. По сравнению с воздействием чистых ядов токсический эффект усиливается в сочетании с вибрацией таких вредных веществ, как монооксид углерода, пыль кобальта, кремниевые пыли, дихлорэтан, эпоксидные смолы.

*Ультрафиолетовое облучение* может понижать чувствительность белых мышей к этиловому спирту вследствие усиления окислительных процессов в организме и более быстрого обезвреживания яда. Известно об уменьшении токсического эффекта оксида углерода при ультрафиолетовом облучении. Причина — ускорение диссоциации карбоксигемоглобина и более быстрое выведение оксида углерода из организма.

*Физическая нагрузка* активизирует основные вегетативные системы жизнеобеспечения — дыхание и кровоснабжение, усиливает активность нервноэндокринной системы, а также многие ферментативные процессы. Увеличение легочной вентиляции приводит к возрастанию общей дозы вредных веществ, проникающих в организм через дыхательные пути, увеличивается опасность отравления наркотическими веществами, раздражающими парами и газами, токсическими пылями. Увеличение скорости кровотока и МОК способствует более быстрому распределению яда в организме.

Повышение функциональной активности печени, желез внутренней секреции, нервной системы и увеличение кровоснабжения в интенсивно работающих органах может сделать их более доступными действию яда. Усиление токсичности при физических нагрузках отмечается при воздействии паров оксида углерода, хлористого водорода, четыреххлористого углерода, дихлорэтилсульфида, свинца, некоторых веществ антихолинэстеразного действия.

На производстве, как правило, не бывает постоянных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны в течение всего рабочего дня. Концентрации либо постепенно увеличиваются, снижаясь за обеденный перерыв и вновь увеличиваясь к концу рабочего дня, либо оказываются колеблющимися в зависимости от хода технологических процессов.

***Интермиттирующее воздействие токсинов*** — перемежающееся или прерывистое — обозначает действие концентраций вредного вещества, колеблющихся во времени.

Из физиологии известно, что максимальный эффект наблюдается в начале и в конце воздействия раздражителя. Переход от одного состояния к другому требует приспособления, а потому частые и резкие колебания раздражителя ведут к более сильному воздействию его на организм.

Например, прерывистая затравка парами хлороформа вызывает более существенные сдвиги безусловного двигательного рефлекса, чем вдыхание воздуха с постоянной концентрацией этого яда. Этанол не обнаруживает четких различий при двух режимах воздействия.

## МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИВОТНЫХ

В процессе токсикологических исследований проводят всестороннюю оценку функционального состояния животных на уровне целостного организма, отдельных органов и систем, клеточном и субклеточном уровнях с использованием современных методов исследования (табл. 8).

*Таблица 8*

### Ориентировочный перечень морфофункциональных показателей организма животных

Характеристика тестов	Регистрируемые показатели
Физиологические исследования (интегральные и специфические тесты)	Выживаемость, прирост массы тела, потребление пищи и воды, общее поведение, результаты осмотра, пальпации, интенсивность ответных реакций на внешние раздражители. Поведенческие реакции, рефлекс, температура тела, электрокардиография, измерение кровяного давления и частоты дыхания, потребление кислорода и выделение углекислого газа
Гематологические исследования	Гематокрит, гемоглобин, количество эритроцитов, цветной показатель, скорость оседания эритроцитов, средний объем эритроцитов, количество лейкоцитов, лейкограмма, количество тромбоцитов, ретикулоцитов
Биохимические исследования сыворотки и плазмы крови	Активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, альдолазы; содержание билирубина, глюкозы, плазмы атрия и калия, общего белка, мочевины, креатинина, общих липидов, холестерина и пр.
Исследования мочи	Суточный диурез, рН мочи, содержание и суточная экскреция белка, мочевины, глюкозы, ионов калия и натрия, концентрация билирубина, уробилиногена, кетоновых тел и пр.
Нагрузочные пробы	Бромсульфалеиновая, длительность гексеналового сна, оценка секреторной функции почек по экскреции фенолкрасного
Патоморфологические исследования	Макроскопическая картина состояния внутренних органов (при необходимости — гистологические исследования), коэффициенты массы внутренних органов

## БИОЭТИКА В ОБЛАСТИ ТОКСИКОЛОГИИ

Идея защиты животных и природы достаточно сильно и раньше, чем в других странах, проявилась в Великобритании, где в 1926 г. было основано Общество по охране животных Лондонского университета (с 1938 г. — Университетская федерация защиты животных, UFAW). Группа исследователей во главе с М. Хьюмом, созданная в рамках актива UFAW, предприняла попытку разработать принципы гуманной экспериментальной техники. Работа группы была продолжена У. Расселом и Р. Берчем, когда в 1959 г. под их редакцией вышла книга *The Principles of Humane Experimental Technique* («Принципы гуманной экспериментальной техники»). В монографии Рассела и Берча обоснована концепция гуманного использования животных в экспериментах, которая получила название «Концепция трех R»: *Replacement* — замена, *Reduction* — сокращение, *Refinement* — улучшение. Эта концепция находит широкое распространение в исследованиях и публикациях и в настоящее время. Она стала базисной для разработки современных принципов биоэтики.

*Replacement* — замена в опыте, когда это возможно, высокоорганизованных животных менее развитыми живыми объектами или применение альтернативных методов исследования (эксперименты на культурах клеток и тканей, использование изолированных органов, физико-химических и биохимических систем, эксперименты на микроорганизмах и растительных объектах, компьютерное и математическое моделирование).

Получены достоверные результаты при использовании культур клеток тканей (методы *in vitro*) с целью определения общей токсичности химических соединений для человека и животных, оценки иммунотоксичности, нефротоксичности, гепатотоксичности, нейротоксичности, фототоксичности, раздражающего действия, канцерогенности. Активные приверженцы биомоделирования считают, что необходимо оказать полную поддержку широкому распространению среди научной общественности информации об альтернативных методах.

*Reduction* — достижение воспроизводимых результатов с использованием минимального количества животных; адекватный выбор лабораторных животных; использование стандартных по микробиологическим, генетическим и экологическим параметрам животных; оптимальное планирование и, что крайне важно, использование статистических методов не только при обработке полученных данных, но и на стадии планирования.

Одним из наиболее надежных путей снижения количества животных, используемых в экспериментах, является дальнейшее развитие и осуществление стандартизации лабораторных животных по генотипу, микрофлоре и экологическим параметрам.

Благодаря уменьшению количества переменных факторов, стандартизация может помочь в получении более надежных результатов на меньшем количестве животных. Исследователи должны владеть информацией о значительном количестве моделей уже имеющихся для исследований. Отсутствие соответствующей информации или ее недоступность для широкой научной общественности может стать одним из неизбежных факторов неправильного использования лабораторных животных в экспериментах.

*Refinement* — улучшение условий содержания лабораторных животных и использования их в экспериментах, уменьшение дистресса животных во время экспериментов и применение обезболивающих средств, но не в ущерб цели эксперимента. С точки зрения внешних проявлений (а также физиологии), животные реагируют на непереносимые боль и дискомфорт так же, как и люди. Для того чтобы захотеть предотвратить страдания животных, нужно поверить, что животные их испытывают. Даже поверив, что животное может испытывать страдания, и желая предотвратить их, человек может не выполнить обезболивание, если не знает, как это делается, или занят своей работой настолько, что забывает об этом. Для регистрации болевых реакций у животных необходимо углубленное изучение особенностей поведения животных и изменения этого поведения при болевых воздействиях.

Основные морально-этические принципы проведения биомедицинских экспериментов на животных сформулированы Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в Этическом кодексе, включающем раздел «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000).

В этих документах гуманное отношение к подопытным животным провозглашается моральным долгом ученых. Признается, что использование животных для научных целей нежелательно и по возможности следует применять методы, его не требующие, однако при существующем уровне знаний оно неизбежно. Определены основные этические принципы: непричинение вреда и научная обоснованность исследования. Это значит, что экспериментатор должен стремиться по возможности не причинять животным боли и неудобства, нести ответственность за их состояние и условия содержания, планировать эксперимент и обосновывать его необходимость, изыскивая альтернативные способы получения данных без привлечения живых животных.

В Республике Беларусь также на законодательном уровне установлены правила содержания лабораторных животных в вивариях, определены рационы питания для различных видов лабораторных животных, а также правила проведения экспериментов над животными.

Основные рекомендуемые направления мероприятий по соблюдению правил биоэтики при проведении экспериментов с лабораторными животными:

1. *Рациональное планирование эксперимента*, при котором должны быть учтены следующие этапы:

- подбор вида животных;
- подбор количества животных и формирование рабочих групп;
- проведение эксперимента;
- выведение животных из опыта.

2. *Общие обязанности работников*, выполняющих работу в виварии:

– соблюдать установленные правила распорядка дня и режим работы;

– вести систематическое наблюдение за экспериментальными животными;

– вести первичную документацию, своевременно заполнять этикетки на клетках с экспериментальными животными;

– посещать только те помещения вивария, в которых находятся животные, закрепленные за данным сотрудником;

– по окончании эксперимента или любой другой текущей работы с лабораторными животными оставлять свое рабочее место в надлежащем порядке;

– следить за своевременным списанием вышедших из опыта, павших или вынужденно убитых экспериментальных животных;

– сообщать специалистам вивария обо всех замеченных случаях заболеваний среди экспериментальных животных, а также своевременно уведомлять специалистов вивария о предполагаемых патологических состояниях животных.

3. *Исключение из опыта экспериментальных животных с использование альтернативных методов*, к которым относятся:

– хранение информации и обмен данными о проведенных экспериментах (во избежание их повторения);

– использование математических и компьютерных моделей; моделирование биохимических, физиологических, токсикологических, фармакологических и поведенческих систем и процессов (особенно актуально это на предварительных этапах отработки новых методик хирургических вмешательств, исследования известных веществ и препаратов в новых композициях или комбинациях и др.);

– апробирование новых методик хирургических вмешательств на муляжах и трупах, на сосудах живой плаценты;

– использование методов *in vitro* (субклеточные фракции, срезы и культура тканей, в том числе тканей человека). Например, скрининг химических соединений на выявление радиосенсибилизирующей и радиопро-

текторной активности можно проводить на культурах стабильных клеточных линий HeLa, раздражающее действие самых разных соединений определять с помощью теста на хорион-аллантаической мембране, определение годности био- или синтетического материала, из которого изготовлены имплантаты, в предварительных исследованиях на культуре тканей;

- использование животных с более примитивной психикой или позвоночных животных на ранних этапах их развития;

- использование возможностей этологии — науки о поведении животных (широкое практическое применение этологический профиль нашел в работах Вальдмана, Бабаян и др.);

- эксперименты с участием людей-добровольцев.

4. *Запрещение выведения животных из опыта следующими способами умерщвления:*

- с помощью миорелаксантов, ибо животное перестает дышать, но ощущает боль и гибнет при сохранении сознания;

- с помощью электротока, так как для остановки сердца и отключения ЦНС требуется некоторое время, в продолжение которого животное испытывает резкую боль, голосовые и моторные реакции отсутствуют из-за развивающегося паралича мышц;

- с помощью различного рода ядов;

- с помощью болезненных инъекций — внутривенных, в область сердца, плевры;

- с помощью воздушной эмболии.

5. *Порядок проведения эвтаназии* (умерщвления животного), направленный на уменьшение стрессового состояния животного для улучшения качества исследований и уменьшения коэффициента погрешности:

1) гуманным умерщвлением животного — эвтаназией — называется быстрое и безболезненное умерщвление животного, не сопровождающееся у него чувством тревоги и страха;

2) животное должно получать адекватный уход (анестетики, питание, поение и т. п.) вплоть до самого момента его умерщвления;

3) умерщвление животных не должно производиться в помещении, где содержатся животные, запрещается умерщвлять одних животных на глазах у других;

4) в острых опытах животное должно умерщвляться до прекращения действия наркоза, во всех случаях животное должно умерщвляться своевременно до наступления у него болезненных состояний;

5) оптимальным и универсальным методом умерщвления животных является передозировка наркоза — введение анестетика в летальной дозе (дозировка для наркоза  $\times 3$ );

б) при соблюдении этих условий допустимо умерщвление животного другими методами:

– мелких животных — мышей, крыс, лягушек, птиц и т. д. — путем декапитации;

– крупных животных — взрослых собак, свиней и пр. — с помощью пропускания электрического тока, при этом электроды вводят в область продолговатого мозга и в область крестца;

7) при необходимости изучать ультраструктуру мозга применяются мгновенные методы эвтаназии (например, мгновенное замораживание при погружении животного в жидкий азот), использование в этом случае электротока недопустимо;

8) если предусматривается морфологический анализ тканей мозга с использованием светового микроскопа, то для эвтаназии должны применяться анестетики;

9) допускается умерщвление животных, используемых в производственных целях, путем обескровливания. При этом может быть подобран метод обезболивания, отличный от фармакологического воздействия;

10) при проведении экспериментов с применением миорелаксантов допускается умерщвление животного путем отключения искусственного дыхания, но лишь в условиях сохранения адекватного наркоза;

11) допускается умерщвление мелких животных с помощью ингаляционного наркоза без предварительного введения других видов анестетиков. Наиболее пригодным для этих целей является хлороформ. Но при этом эвтаназия должна проводиться в специальной камере, в теплом помещении; подача хлороформа должна вестись очень небольшими дозами — по капле.

## **САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ**

В ходе самостоятельной подготовки по данной теме придерживайтесь следующего плана:

1. Изучить основные положения инструкции 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ».

2. Изучить основные положения ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

3. Зарисовать в рабочей тетради схему проведения токсикологических исследований новых химических веществ (3 этапа).

4. Зарисовать в рабочей тетради и заполнить таблицу по первичной токсикологической оценке (прил. 2).

5. Зарисовать в рабочей тетради и заполнить таблицу по основным параметрам токсикометрии (прил. 3).

6. Решить ситуационные задачи с оформлением гигиенического заключения.

### ПРИМЕР РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

**Задача.** При токсиколого-гигиенической оценке двух веществ А и Б были получены следующие параметры токсикометрии:

Параметры токсикометрии	Вещество А	Вещество Б
DL <sub>50</sub> , мг/кг	420	540
CL <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup>	310	400
lim <sub>ac</sub> , мг/м <sup>3</sup>	150	365
lim <sub>chr</sub> , мг/м <sup>3</sup>	120	300
DL <sub>50</sub> при многократном введении, мг/кг	350	600
DL <sub>50cutis</sub> , мг/кг	480	520

Максимально достижимая концентрация вредного вещества в воздухе при 20 °С вещества А — 300 мг/м<sup>3</sup>, вещества Б — 210 мг/м<sup>3</sup>. Коэффициент запаса — 4.

Задание:

1. Определить класс опасности вещества А и вещества Б по ГОСТ 12.1.007-76.

2. Провести сравнительную оценку токсичности вещества А и вещества Б.

**Решение.** Рассчитываем параметры токсикометрии и устанавливаем класс опасности для вещества А:

- 1) КВНО =  $300/310 = 0,97$  — IV класс опасности;
- 2) зона острого действия =  $310/150 = 2,07$  — I класс опасности;
- 3) коэффициент кумуляции =  $350/120 = 2,9$  — выраженная кумуляция;
- 4) зона хронического действия =  $150/120 = 1,25$  — IV класс опасности;
- 5) ПДК =  $120/4 = 30$  мг/м<sup>3</sup> — IV класс опасности;
- 6) DL<sub>50</sub> — 420 мг/кг — III класс опасности;
- 7) CL<sub>50</sub> — 310 мг/м<sup>3</sup> — I класс опасности;
- 8) DL<sub>50cutis</sub> — 480 мг/кг — II класс опасности.

Итоговый класс опасности вещества А — I класс опасности.

Рассчитываем параметры токсикометрии и устанавливаем класс опасности для вещества Б:

- 1) КВНО =  $210/400 = 0,525$  — IV класс опасности;
- 2) зона острого действия =  $400/365 = 1,1$  — I класс опасности;
- 3) коэффициент кумуляции =  $520/540 = 0,96$  — сверхкумуляция;
- 4) зона хронического действия =  $365/300 = 1,2$  — IV класс опасности;



5) ПДК =  $300/4 = 75$  мг/м<sup>3</sup> — IV класс опасности;

6) DL<sub>50</sub> — 540 мг/кг — III класс опасности;

7) CL<sub>50</sub> — 400 мг/м<sup>3</sup> — I класс опасности;

8) DL<sub>50cutis</sub> — 520 мг/кг — III класс опасности.

Итоговый класс опасности вещества Б — I класс опасности.

**Заключение.** При токсиколого-гигиенической оценке веществ А и Б установлено, что согласно ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» оба вещества относятся к I классу опасности — чрезвычайно опасные вещества. Зона острого действия вещества Б меньше, чем у вещества А, что говорит о том, что при воздействии вещества Б более вероятно развитие острого отравления. Также вещество Б более опасно по кумулятивной активности. Оба вещества обладают острым механизмом действия и маловероятно развитие хронических интоксикаций.

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

**Задача 1.** По данным ряда исследователей фторирование веществ различных классов, как правило, ведет к уменьшению или незначительному изменению их токсичности (фторуглеводороды, некоторые фторированные амины). При этом чем больше атомов фтора в молекуле, тем меньше токсичность соединения. Однако в отдельных случаях токсичность фторированных аналогов оказывается выше исходных продуктов (некоторые фторированные спирты).

В острых, подострых и хронических опытах изучена токсичность трифторстирола (ТФС), который предполагается внедрить в производство.

В условиях однократного воздействия установлены параметры токсикометрии ТФС: CL<sub>50</sub> — 8 мг/л, DL<sub>50</sub> — 5 г/кг, КВИО — 6,7, lim<sub>ac</sub> — 0,03 мг/л, lim<sub>chr</sub> — 0,02 мг/л, коэффициент кумуляции — 0,69.

При исследовании характера биологического действия стирола получены следующие результаты: CL<sub>50</sub> — 11,8 мг/л, DL<sub>50</sub> — 5 г/кг, КВИО — 4, lim<sub>ac</sub> — 1,02 мг/л, lim<sub>chr</sub> — 0,450 мг/л, коэффициент кумуляции — 1,12.

Задание:

1. Рассчитайте зоны острого действия стирола и трифторстирола.
2. Определите класс опасности соединений по ГОСТ 12.1.007-76.
3. Сравните токсичность стирола и его фторированного аналога, оцените опасность в отношении возникновения острых и хронических отравлений.

**Задача 2.** Тетрахлорпропен (ТХП) является исходным продуктом для получения термостойких полимеров. Его токсичность изучали в острых и хронических опытах на белых крысах.

Исследования показали, что ТХП обладает кожно-резорбтивным и выраженным местно-раздражающим действием. Среднесмертельная концентрация при внутрижелудочном введении составила 1070 мг/кг, при ингаляционном воздействии — 1500 мг/м<sup>3</sup>. Порог острого действия ТХП (по изменению функции ЦНС и ряда биохимических показателей) — 110 мг/м<sup>3</sup>, порог хронического действия — 1,1 мг/м<sup>3</sup>, КВНО — 104,5, коэффициент кумуляции — 2,8, коэффициент запаса — 10.

Задание:

1. Рассчитайте зоны острого и хронического действия ТХП, ПДК.
2. Определите класс опасности вещества по ГОСТ 12.1.007-76.
3. Дайте заключение об опасности ТХП в отношении возникновения острых и хронических отравлений.

**Задача 3.** Фенацетин (ФЦ) широко известен как лекарственный препарат, обладающий жаропонижающим и обезболивающим свойствами. Кроме этого, он служит промежуточным продуктом в синтезе многих марок азокрасителей. Токсикологические особенности ФЦ хорошо изучены в плане его побочного действия как лечебного препарата (способность вызывать гемолитическую анемию, поражать почки).

В эксперименте на животных проведено изучение ФЦ как производственной вредности, в частности, токсичности пыли фенацетина. С целью оценки функционального состояния организма у животных определяли суммационно-пороговый показатель, массовые коэффициенты внутренних органов, исследовали гемограмму, функциональное состояние печени и почек. В ходе эксперимента получены следующие результаты: DL<sub>50</sub> — 3,09 г/кг, CL<sub>50</sub> — 60 г/м<sup>3</sup>, коэффициент кумуляции — 3,5, lim<sub>ac</sub> — 24 мг/м<sup>3</sup>, lim<sub>chr</sub> — 2 мг/м<sup>3</sup>, коэффициент запаса — 4.

Задание:

1. Рассчитайте зоны острого и хронического действия, ПДК фенацетина.
2. Определите класс опасности ФЦ в соответствии с классификацией ГОСТ 12.1.007-76.
3. Дайте заключение об опасности ФЦ в отношении возникновения острых и хронических отравлений.

**Задача 4.** В производстве бутилкаучука предлагается замена хлористого метила (CH<sub>3</sub>Cl), используемого в качестве разбавителя мономеров, хлористым этилом (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>Cl). Изучены токсические свойства хлористого этила: CL<sub>50</sub> для мышей равна 145 мг/л, для крыс — 160 мг/л. Клиническая картина острого отравления характеризовалась развитием наркоза. При однократном воздействии на крыс паров хлористого этила в концентрации 1,2 мг/л в течение 4 ч отмечались выраженные изменения условно-рефлекторной деятельности. Эта концентрация принята в качестве пороговой в остром опыте.

Максимально достижимая концентрация хлористого этила в воздухе при 20 °С равна 4 422 мг/л. По данным литературы,  $CL_{50}$  хлористого метила для крыс равна 5,3 мг/л,  $lim_{chr}$  — 0,23 мг/л, КВИО в 70 раз больше таковой для хлористого этила.

Задание:

1. Определите зону острого действия и КВИО для хлористого этила, его класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76.

2. Сравните токсические свойства хлористого этила и дайте заключение о целесообразности замены хлористого метила хлористым этилом.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основная*

1. *Гигиена труда* : учеб. / под ред. Н. Ф. Измерова, В. Ф. Кириллова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 592 с.

### *Дополнительная*

2. *Алексеев, С. В.* Гигиена труда / С. В. Алексеев, В. Р. Усенко. Москва : Медицина, 1988. 402 с.

3. *Общая токсикология* / под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. Москва : Медицина, 2002. 608 с.

4. *ГОСТ 12.1.007-76.* ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Введ. 01.01.1977. Москва, 1976. 5 с.

5. *Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ*: инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131. Минск, 2004. 41 с.

6. *Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ : санитарные нормы правила и гигиенические нормативы* : утв. постановлением Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2008 № 240 : с изм. и доп. Минск, 2009. 147 с.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ ФОРМА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ПЕРВИЧНОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ  
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

---

Полное наименование организации, проводившей исследования с указанием ведомственной подчиненности, сведений об аккредитации на право проведения подобных исследований

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель организации,  
проводившей исследования

\_\_\_\_\_ Ф.И.О.

\_\_\_\_\_ М.П. \_\_\_\_\_  
подпись

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ № \_\_\_\_\_**

**по результатам первичной токсикологической оценки**

---

(название вещества, изделия и т. д.)

Заказчик \_\_\_\_\_

---

Полное название вещества (химическое, товарное, синонимы)

**1. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

- 1.1. Структурная и эмпирическая формулы.
- 1.2. Агрегатное состояние при 20 °С и 760 мм рт. ст.
- 1.3. Цвет, запах, прозрачность.
- 1.4. Молекулярная и удельная масса при 20 °С.

1.5. Температура кипения при 760 мм рт. ст. или при других условиях.

1.6. Температура плавления.

1.7. Растворимость в воде, маслах, спиртах, других растворителях.

1.8. Упругость пара в мм рт. ст. при 20 °С.

1.9. Химическая реакционная способность (класс соединений, стойкость, гидролиз, окисляемость, способность к полимеризации, разложению и т. д.).

1.10. Содержание примесей с их полным наименованием (указываются примеси при их содержании до 0,01 масс.%).

1.11. Для смесей — полный состав ингредиентов с количественной характеристикой до 0,001 масс.%.

1.12. Для полимерных материалов — количество остаточного мономера; характеристика добавок (наименование, содержание до 0,01 масс.% каждой); характеристика продуктов термоокислительной деструкции при различных температурах.

1.13. Условия хранения, срок годности.

## 2. ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

2.1. Загрязнение воздуха рабочей зоны в виде пара, газа, аэрозоля.

2.2. Загрязнение кожных покровов работающих.

## 3. ЛИТЕРАТУРНАЯ СПРАВКА О БИОЛОГИЧЕСКИХ И ТОКСИКОЛОГОГИГИЕНИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ВЕЩЕСТВА

## 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

4.1. Токсичность при однократном введении.

4.2. Действие на слизистые оболочки глаз.

4.3. Кожно-раздражающие и резорбтивные свойства при однократном и повторном воздействии.

4.4. Кумулятивные свойства и характер действия вещества на организм в условиях повторного воздействия.

4.5. Сенсибилизирующая способность при однократном внутрикожном введении.

## 5. ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В форме выводов дается характеристика токсичности и опасности изученного соединения; в форме рекомендации — необходимые гигиенические меры предосторожности.

---

Должность, ученая степень

---

(подпись)

---

Ф.И.О.

### ПЕРВИЧНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Параметр (изучаемое действие)	Ожидаемый эффект	Вид лабораторных животных	Режим воздействия	Регистрируемые признаки	Оценка
Токсичность при однократном воздействии					
Раздражающее действие на слизистые					
Кожно-раздражающее действие (однократное и повторное)					
Кожно-резорбтивное действие					
Кумулятивное действие					
Сенсибилизирующее действие					

### ПАРАМЕТРЫ ТОКСИКОМЕТРИИ

Параметр токсикометрии, ед. изм	Метод установления (расчетный, опытный)	Вид опыта	Толкование результатов	Этап нормирования (1, 2, 3-й)
DL <sub>50</sub>				
CL <sub>50</sub>				
DL <sub>50cutis</sub>				
КВИО				
Z <sub>chr</sub>				
Z <sub>ac</sub>				
Z <sub>sp</sub>				
lim <sub>ac</sub>				
lim <sub>chr</sub>				
lim <sub>sp</sub>				

К <sub>сум</sub>				
------------------	--	--	--	--

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Мотивационная характеристика темы.....	4
Промышленная токсикология .....	6
Классификация химических веществ .....	8
Влияние физико-химических свойств химических веществ на особенности биологического действия .....	10
Пути поступления и выведения химических веществ.....	12
Превращение (метаболизм) ядов .....	14
Принципы гигиенического нормирования химических веществ .....	15
Этапы гигиенического нормирования вредных химических веществ.....	20
Первичная токсикологическая оценка .....	20
Полная токсикологическая оценка с обоснованием предельно допустимой концентрации .....	34
Клинико-гигиенические исследования с целью корректировки предельно допустимой концентрации.....	36
Классификация химических веществ по степени опасности.....	37
Виды многофакторных воздействий .....	38
Методы изучения функционального состояния животных .....	42
Биоэтика в области токсикологии.....	43
Самоконтроль усвоения темы .....	47
Список использованной литературы .....	51
Приложение 1 .....	52
Приложение 2.....	54
Приложение 3.....	54

Учебное издание

**Лепешко Павел Николаевич**  
**Бондаренко Людмила Михайловна**

**ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,  
ВНЕДРЯЕМЫХ В ПРОИЗВОДСТВО**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. П. Семёнов  
Редактор Н. В. Оношко  
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 09.06.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 3,25. Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 77 экз. Заказ 367.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.



Репозиторий БГМУ