

4.4. Гигиеническая оценка воздействия вредных химических веществ

Общие принципы гигиенического нормирования вредных химических веществ

Современная токсикология понимает под токсичностью способность вещества наносить вред живому организму. Из условий воздействия ксенобиотика на организм человека наибольшую роль играют доза (суточная), длительность, режим и путь поступления в организм.

Выраженные заболевания химической этиологии называются *интоксикациями*, которые могут быть острыми, подострыми и хроническими. При слабом воздействии возникают неспецифические, предболезненные состояния, которые сами по себе обратимы, но, понижая защитные силы организма (например, общий иммунитет), способствуют возникновению или более тяжелому течению заболеваний другой этиологии.

Выделяют еще так называемые *отдаленные эффекты* («отдаленные последствия»), проявляющиеся не во время воздействия химического вещества (ХВ) на организм и не сразу после его окончания, а в отдаленные периоды жизни или даже отражающиеся на потомстве. К ним исследователи относят эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное и канцерогенное действие, а некоторые даже аллергенное и гонадотропное влияние, хотя они не полностью отвечают ранее данному определению отдаленных эффектов. В последние годы при наличии показаний стали изучать и такие отдаленные эффекты, как общее ускорение процесса старения и другую медленно развивающуюся патологию (цирроз печени, атеросклероз, нейротоксические нарушения), в том числе сокращение длительности жизни.

С целью гигиенического регламентирования экспериментально обосновывают ПДК ксенобиотиков в различных средах. *ПДК* — концентрации, которые безвредны, т. е. при ежедневном воздействии на организм в течение сколь угодно длительного времени не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в любые сроки жизни настоящего и последующих поколений. Эта общая формулировка применительно к отдельным факторам среды может иметь соответствующие уточнения.

Пороговую концентрацию (ПК) и максимально недействующую концентрацию (МНК) ксенобиотика в воде, воздухе или пищевых продуктах устанавливают в экспериментах на модельных животных (например, крысах, мышах), которых в течение длительного времени затравливают различными дозами регламентируемого ХВ. Способ и условия введения исследуемого вещества в организм животных обязательно должны имитировать реальные условия.

В тех случаях, когда ХВ может оказать на организм человека не только токсическое действие, исследуют и другие виды прямого или опосредованного влияния и руководствуются принципом лимитирующего признака. Так, при разработке ПДК вредного вещества в воде водоема определяют его пороговую (и подпороговую) концентрацию, не только оказывающую токсическое действие (санитарно-токсикологический показатель вредности), но и ухудшающую органолептические свойства воды (органолептический показатель) и нарушающую процессы самоочищения водоема (общесанитарный показатель). ПДК устанавливают по тому из

названных трех показателей вредности, который характеризуется наименьшей ПК; подобный показатель называется лимитирующим, поскольку именно он ограничивает содержание регламентируемого чужеродного химического вещества (ЧХВ) в воде.

По мере развития теории и практики гигиенического регламентирования ЧХВ выяснялись новые стороны проблемы, требовавшие дополнительного изучения. И на сегодняшний день имеется много вопросов, требующих дальнейшей научной разработки, но многолетний опыт советских гигиенистов доказал, что экспериментальное обоснование ПДК целесообразно, поскольку для большинства веществ патогенез интоксикации у человека и млекопитающих животных идентичен. Для большей надежности нормативов рекомендуют исследовать действие ХВ хотя бы в остром опыте на нескольких видах животных, а основной, хронический, эксперимент проводить на одной—двух наиболее чувствительных к изучаемому веществу моделях. Для повышения безопасности нормативов, с учетом разной чувствительности к нормируемому веществу модельных животных и человека вводят коэффициент экстраполяции. Однако, если экстраполяция данных эксперимента, проведенного со «средним животным», на «среднего человека» является решенным вопросом, то значительно сложнее экстраполировать данные, полученные для «среднего животного», на гетерогенную человеческую популяцию, которой свойственны значительные генетические и другие индивидуальные различия (возраст, беременность, заболевания, стрессовые воздействия, условия питания), обуславливающие дифференцированную чувствительность людей к нормируемым агентам и наличие среди популяции контингентов людей повышенного риска. Теоретически этот вопрос еще полностью не решен. Практически же решение его пытаются найти в расширении видов экспериментальных моделей (опыт на животных разного возраста, у которых метаболизм изучаемого ХВ аналогичен человеческому, с моделированными болезнями и др.), увеличении коэффициента запаса и обязательной перепроверке надежности обоснованных нормативов в натуральных условиях.

Величина коэффициента запаса варьирует от 2 до 2000 и более, в зависимости от особенностей патогенного действия ХВ, его токсичности, кумуляции, стабильности, численности и вида популяции, подлежащей защите.

Научно-технический прогресс выдвигает все новые проблемы в области гигиенического нормирования. Они вызваны прежде всего тем, что одних новых ХВ, нуждающихся в нормировании, ежегодно насчитывается несколько сотен. Чтобы своевременно решать задачу их регламентирования, потребовалось разработать ускоренные методы и экспресс-методы нормирования, которые основаны на наличии корреляционной зависимости между порогом хронического действия вещества и его химической структурой, физико-химическими свойствами или токсическими параметрами, определяемыми в остром или кратковременном эксперименте, например, Ld_{50} , Lim_{ac} и др. Разработанные с помощью ускоренных и расчетных экспресс-методов нормативы получили название ОБУВ — ориентировочные безопасные уровни воздействия вредного вещества. Срок действия ОБУВ определен двумя—тремя годами, на протяжении которых разрабатывают ПДК по обычной методике.

Теоретически возможны четыре варианта токсического действия нескольких ХВ:

- 1) суммирование;
- 2) сверхсуммирование, или потенцирование, когда токсический эффект (сдвиг) превышает суммирование;
- 3) нигиляция — эффект меньший, чем при суммировании;
- 4) изменение характера токсического действия (например, появление канцерогенных свойств).

Как показал многолетний опыт исследователей, в большинстве случаев, особенно при воздействии малых доз, наблюдается суммирование токсического действия ХВ.

Это позволяет рассчитывать аддитивный эффект двух и более факторов, выражая каждый из них в долях ПДК. Так, если в воздухе концентрация фтора составляет $0,001 \text{ мг/м}^3$ (ПДК — $0,005$), бензола - $0,16 \text{ мг/м}^3$ (ПДК — $0,8$), то в сумме она меньше 1ПДК (фтора — $1/5$ ПДК и бензола — $1/5$ ПДК), и суммарное действие этих концентраций химических веществ безопасно.

Нормирование содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны

Химические соединения, поступающие в воздух рабочей зоны, могут стать причиной острых, подострых и хронических отравлений, а также различных отклонений в состоянии здоровья работающих, обнаруживаемых современными методами исследований, как в течение трудового стажа, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений.

Гигиеническое регламентирование химических соединений в воздухе рабочей зоны, как правило, проводится в три этапа:

- 1.Обоснование временных допустимых концентраций (ВДК или ОБУВ);
- 2.Обоснование ПДК_{р.з};
- 3.Корректирование ПДК_{р.з} путем анализа условий труда работающих и состояния их здоровья.

ПДК_{р.з} - предельно допустимая концентрация ХВ в воздухе рабочей зоны, такая концентрация при ежедневной (кроме выходных дней) работе в пределах 8 ч или другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не должна вызвать заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследования в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений. Рабочей зоной считается пространство высотой до 2 м над уровнем пола или площадки, на которой находятся места постоянного или временного пребывания работающих.

В основе регламентирования ПДК_{р.з} лежит принцип пороговости вне зависимости от характера действия - общетоксического, раздражающего, канцерогенного, мутагенного и т.п. Для установления

ПДК_{р.з} токсикологическое исследование проводится в полном объеме. Это положение в первую очередь относится к соединениям: а) подлежащим широкому внедрению в практику, б) относящимся к мало изученным и неизученным, в) опасным с точки зрения развития отдаленных и тяжелых последствий.

Обоснование ПДК_{р.з} должно быть закончено к периоду полузаводских испытаний и предшествовать проектированию производств. Для обоснования ПДК_{р.з} необходимы следующие сведения и экспериментальные данные: об условиях производства и применения вещества и его агрегатном состоянии при поступлении в воздух; о химическом строении и физико-химических свойствах вещества; о токсичности и характере действия химических соединений при однократном воздействии на организм.

Эти данные получают, вводя изучаемое соединение в организм следующими путями:

- вдыхание;
- поступление в желудок;
- введение в брюшную полость;
- нанесение на кожный покров.

Исследования, как правило, проводятся на белых мышах массой 18-24 г и белых крысах массой 180-240 г. Однородность животных в экспериментальных группах - одно из обязательных условий получения достоверных результатов. Для правильной статистической обработки в испытуемой группе должно быть не менее 6 животных на каждую исследуемую дозу или концентрацию. Наиболее надежные результаты могут быть получены при ингаляционном поступлении химических соединений в организм. Вещества должны подаваться в том же агрегатном состоянии, в каком они находятся в производственном помещении. Время затравки для мышей 2 ч, для крыс - 4 ч. Время наблюдения за животными 2 недели, в течение которых описывается характер токсического действия, отмечается гибель животных, патогистологические изменения в органах и тканях.

Летальные дозы определяются при введении животным химических соединений или их растворов, эмульсий, суспензий (в качестве растворителей могут быть использованы вода, растительное масло и др.). Введение веществ в желудок производится через 3 ч после приема пищи с помощью зонда. Максимальная одномоментно вводимая доза не должна превышать 10 г/кг, причем мышам вводится не более 1 мл, а крысам 10 мл. Дальнейшее наблюдение за животными проводится в том же порядке, что и при определении летальных концентраций.

Наиболее важный и ответственный этап при установлении ПДК_{р,з} - выявление минимальной пороговой концентрации в хроническом эксперименте. Опыты проводятся в специальных затравочных камерах, выполненных из химически стойких материалов.

Хроническое действие химических соединений изучается в течение 4-месячного эксперимента на группах животных, одинаковых по числу особей и равноценных по основным показателям. Как правило, в качестве подопытных используются белые крысы. Затравка животных ведется по 4 ч в день 5 раз в неделю. Изучаемые концентрации могут быть рассчитаны по основным физико-химическим свойствам, а еще лучше — по токсикометрическим параметрам, полученным в краткосрочных опытах. Обычно испытывается не менее 2-3 концентраций, обязательно устанавливаются пороговая и недействующая. Пороговые значения определяются по функциональным, биохимическим, гистоморфологическим, токсикокинетическим и другим показателям, соответствующим типу действия яда. Минимальное число животных при исследовании каждой концентрации должно составлять 36-48 особей обоего пола. Как правило, каждый тест испытывается не менее чем на 12 мышах или 6 крысах. Наблюдения над животными и снятие тестов ведутся до начала динамической затравки (фон), во время хронического эксперимента и после окончания затравки - в восстановительном периоде.

Определение пороговых концентраций в хроническом эксперименте — очень важная задача, так как их оценка позволяет выявить особенности действия химического соединения, явления адаптации и компенсации, определить статистическую достоверность изменений, они служат основой для выбора значений ПДК. Переход к ПДК от пороговых величин осуществляется при помощи коэффициентов запаса, которые колеблются от 3 до 20. Его более высокие значения применяются при увеличении абсолютной токсичности; при увеличении значений КВИО, при уменьшении зоны острого действия, при увеличении коэффициента кумуляции, при увеличении зоны биологического действия, при значительных различиях в

видовой чувствительности подопытных животных, при выраженном кожно-резорбтивном действии.

Для утверждения ПДК_{р.з} и включения его в санитарное законодательство должна быть разработана методика определения данного химического соединения в воздушной среде с достаточной чувствительностью, обеспечивающей определение ПДК_{р.з} в анализируемом объеме воздуха.