**ВВЕДЕНИЕ**

*«Всё есть яд, и ничто не лишено ядовитости.*

*Одна лишь доза делает яд незаметным»*

*Парацельс*

Токсикология принадлежит к числу наук, характеризующихся исключительно высокими темпами накопления фактического материала, что связано со всё возрастающим количеством новых химических соединений, потенциально опасных для производственной, окружающей среды и здоровья человека. В настоящее время общее количество известных человеку химических веществ достигает более 6 миллионов. В мировом сообществе затраты на химическую продукцию до 2020 г. составят 2 триллиона долларов в год и превысят затраты на рынке телекоммуникаций.

В мире в промышленной сфере и сельском хозяйстве выпускается, используется до 100 тысяч химических соединений, 15 тысяч из которых являются потенциальными токсикантами. Приблизительно 25 % применяемых в мире химических веществ при воздействии на людей могут повредить человеческий мозг. Из лабораторий и заводов выходит все больше новых химических веществ: разнообразные мономеры, а также добавки, используемые при изготовлении синтетических материалов, сплавы редких металлов, новые реактивы, красители, лекарства, ядохимикаты и удобрения, новые виды растворителей, ингибиторов коррозии и многие другие вещества,часто обладающие высокой токсичностью и опасностью. Эта продукция,естественно, требует безотлагательной токсикологической оценки, которая должна явиться основой предупреждения вредного воздействия на человека.

Ранние токсикологические исследования могут помочь избежать ненужных затрат, связанных с заменой более токсичных и более опасных веществ и даже технологических процессов менее токсичными и менее опасными, однако обладающими теми же технологическими свойствами.

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ЯДЫ**

**3.1. Термины и определения**

Влияние химических веществ на работающих возможно при многих видах производственной деятельности: получении и переработке природного сырья, изготовлении промышленной продукции, работе на транспорте, в сельском хозяйстве и др. Наибольшая возможность контакта с разными веществами возможна в химической промышленности, так как ,нередко, сырье, промежуточные соединения и конечные продукты способны оказать вредное влияние на здоровье работающих.

В таких отраслях промышленности, как горнорудная,машиностроительная, нефтяная, легкая и многие другие, немало производственных участков, где используются или выделяются при определенных операциях химические вещества, которые поступая внутрь организма или загрязняя кожные покровы, могут вызвать отравления.

Например, при добыче и первичной переработке нефти, могут возникать отравления сероводородом и углеродами, при взрывных работах в горнорудной и угольной промышленности – окисью углерода и окислами азота, в металлургической промышленности - окисью углерода, сернистым газом, парами некоторых металлов, в машиностроении – цианистыми соединениями, парами кислот, растворителями, на транспорте – выхлопными газами двигателей внутреннего сгорания, в сельском хозяйстве – ядохимикатами, удобрениями и т.д.

Вредные вещества, действующие на состояние здоровья работающих в промышленности, сельском хозяйстве, транспорте и других отраслях, следует рассматривать **как профессиональные или производственные яды**. К ним относятся химические вещества, которые в виде сырья, промежуточных или готовых продуктов используются в условиях производства и при поступлении в организм вызывают в нем патологические изменения. Производственные яды могут приводить как к выраженным профессиональным заболеваниям, так и к временно компенсированным нарушениям, повышению общей неспецифической заболеваемости и снижению резистентности организма к влиянию факторов окружающей среды.

***Яды*** – вещества, которые попадая в организм, вступают в химическое или физико-химическое взаимодействие с тканями и при определенных условиях вызывают нарушения здоровья. Для веществ, которые вызывают не только интоксикацию, но провоцируют и другие формы токсического процесса (организма и биологических систем иных уровней организации – клеток, популяций), употребляют термин – ***токсикант***. В качестве токсикантов (ядов) могут выступать практически любые химические соединения, которые вызывают повреждение или гибель организма.

***Промышленные токсиканты*** – это вредные химические вещества, используемые в промышленности, либо получаемые в результате производственного процесса на любом его этапе.

Часто используют термин «***ксенобиотики***». *Ксенобиотики* – это чужеродные для организма химические соединения, которые в любом количестве оказывают на организм отрицательное воздействие. К ним относят промышленные загрязнители, пестициды, препараты бытовой химии, лекарственные средства, т.е. соединения, не образующиеся в живом организме, а синтезируемые искусственно человеком.

***Производственными (промышленными) называют яды***, которые влияют на организм человека в условиях трудовой деятельности и вызывают ухудшение работоспособности или нарушения здоровья – профессиональные или производственные отравления. Их изучение является методом *токсикологии (греческ. toxikon – яд, logos – учение) –* науки, которая исследует проявление действия производственных ядов на организм, определяет их степень вредности и опасности, разрабатывает гигиенические нормативы и рекомендации. Наиболее тесно промышленная токсикология связана с химией, биологией, геологией, математикой.

**Токсикология** изучает механизмы вредного действия веществ на организм человека и животных, закономерности развивающихся при этом патологических процессов, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики отравлений и т. д. С учетом современных представлений ***науку токсикологию*** следует определить, как учение о токсичности и токсическом процессе *–* феноменах, регистрируемых при взаимодействии химических веществ с биологическими объектами.

***Цель токсикологии*** как области человеческой деятельности *–* совершенствование системы мероприятий, средств и методов, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, коллективов и населения в целом в условиях повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях.

**Промышленная токсикология *–*** раздел гигиены труда, изучающий действие на организм химических веществ, встречающихся в производственных условиях.

***Задачи промышленной токсикологии*:**

- токсикологическая оценка новых промышленных веществ и их

гигиеническая регламентация;

- изучение механизмов, лежащих в основе токсического действия различных

химических веществ, закономерностей формирования токсического

процесса, его проявлений;

- выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм,

закономерностей их распределения, метаболизма и выведения;

- регламентация при совместном действии токсических веществ и других

факторов производственной среды;

- изучение отдаленных аспектов воздействия токсических веществ;

- гигиеническое нормирование содержания промышленных токсикантов;

- гигиеническая стандартизация сырья;

изучение токсикокинетики и токсикодинамики промышленных ядов,

регламентирование комбинированного, сочетанного и комплексного

действия промышленных токсических веществ;

- изучение специфического действия производственных ядов на организм, в

том числе, сенсибилизирующего, канцерогенного, гонадотропного,

эмбриотропного, тератогенного, мутагенного, кардиоваскулярного,

склеротического и др.;

- экстраполяция (перенос) экспериментальных данных, полученных на

животных или посредством математического моделирования, а также знаний

по химической структуре вещества, его физическим свойствам на организм

человека;

- гигиеническая стандартизация сырья, промежуточных продуктов и готовых

изделий направлена на ограничение в них токсичных примесей до уровней,

не оказывающих неблагоприятного воздействия на организм. Эти

исследования в настоящее время стали обязательными, поскольку любая

производимая продукция должна иметь гигиенический сертификат качества.

Ответственность за осуществление стандартизации возлагается на предприятие-изготовитель.

Все упомянутые задачи решаются в ходе экспериментальных исследований на животных, в процессе лечения острых и хронических отравлений человека в условиях клиники, эпидемиологических исследований среди профессиональных групп, подвергшихся действию вредных веществ.

Более широким понятием, чем производственный яд, является термин «**вредное вещество**», т.к. он объединяет и яды и аэрозоли фиброгенного действия.

По ГОСТ 12.1.007-76 ***вредное вещество*** - вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности может вызвать производственные травмы, профессиональные заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами, как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений.

Проводимые токсикологические исследования являются важной составной частью государственного санитарного надзора и способствуют предупреждению острых и хронических отравлений при тех трудовых процессах, где применяются химические вещества. Такие исследования будут способствовать решению вопросов, связанных с оздоровлением условий труда на действующих и вновь вводимых в строй предприятиях.

В связи с многообразием химических соединений, встречающихся в условиях производства, до настоящего времени нет единой полной и универсальной классификации промышленных ядов. В зависимости от целей, стоящих перед исследователями, производственные химические факторы классифицируют по различным принципам.

**3.2. Классификация промышленных ядов**

Применяемые в промышленности химические соединения в зависимости от решаемых задач могут оцениваться с помощью различных классификаций.

- ***по характеру воздействия***: общетоксическое, раздражающее,

сенсибилизирующее, канцерогенное, мутагенное и др.;

- ***по пути проникновения в организм***: через дыхательные пути,

пищеварительную систему, кожный покров;

- ***по химическим классам соединений***: органические, неорганические,

элементоорганические и др.;

- ***по степени токсичности***: чрезвычайно токсичные, высокотоксичные,

умеренно токсичные, малотоксичные.

- ***по степени воздействия на организм***: чрезвычайно опасные, опасные,

умеренно опасные, малоопасные.

Существует классификация, которая позволяет составить общее представление о проблеме химической опасности.

***1. По происхождению:***

**1.1.** Токсиканты естественного происхождения

1.1.1. Биологического происхождения

1.1.1.1. Бактериальные токсины

1.1.1.2. Растительные яды

1.1.1.3. Яды животного происхождения

1.1.2. Неорганические соединения

1.1.3. Органические соединения небиологического происхождения

**1.2.** Синтетические токсиканты

***2. По способу использования человеком***

2.1. Ингредиенты химического синтеза и специальных видов производств

2.2. Пестициды

2.3. Лекарства и пищевые добавки

2.4. Косметика

2.5. Топлива и масла

2.6. Растворители, красители, клеи

2.7. Побочные продукты химического синтеза, примеси и отходы

***3. По условиям воздействия***

3.1. Загрязнители окружающей среды (воздуха, воды, почвы, продовольствия)

3.2. Профессиональные (производственные) токсиканты

3.3. Бытовые токсиканты

3.4. Вредные привычки и пристрастия (табак, алкоголь, наркотические

средства, лекарства и т. д.)

3.5. Поражающие факторы при специальных условиях воздействия

3.5.1. Аварийного и катастрофального происхождения

3.5.2. Боевые отравляющие вещества и диверсионные агенты.

**4. *По преобладающему действию токсических веществ:***

4.1. Нейротоксические, поражающие центральную, периферическую и

вегетативную нервную систему - углеводороды, сероуглерод,

тетраэтилсвинец, ФОС, ртуть, марганец.

4.2. Гематотоксические - снижающие количество гемоглобина и эритроцитов,

изменяющие формулу крови - бензол, СО, свинец.

4.3. Гепатотоксические, вызывающие поражения печени - хлорированные и

бронированные углеводороды, нитробензол, соединения мышьяка, фосфора,

селена.

4.4. Нефротоксические, поражающие паренхиму почек - сулема, тяжёлые

металлы, ФОС, хлорированные углеводороды.

4.5. С преимущественным поражением органов дыхания - двуокись кремния,

асбест.

***В гигиенической практике*** *чаще используется классификация по степени воздействия на организм:* вредные вещества подразделяются на четыре класса опасности (ГОСТ 12.1.007-76):

1-й - вещества чрезвычайно опасные;

2-й - вещества высокоопасные;

3-й - вещества умеренно опасные;

4-й - вещества малоопасные.

**3.3. Пути поступления и судьба ядов в организме**

Токсикокинетика и токсикодинамика промышленных ядов.

***Токсикокинетика*** - раздел токсикологии, который изучает поступление, механизм всасывания, биологической трансформации и элиминации организмом вредных химических веществ.

Под ***токсикодинамикой*** принято понимать раздел токсикологии, который изучает комплекс изменений, происходящих в организме под действием вредных химических веществ. Попадая в организм человека, токсикант распределяется по его органам и тканям, трансформируется с образованием новых химических соединений, депонируется в тех или иных органах и тканях, либо выводится (элиминируется).

Многие яды, в той или иной степени в организме человека подвергаются метаболическим изменениям, т.е. **биотрансформации**. Чаще всего биотрансформация происходит в два этапа:

1. гидроксилирование (окисление), восстановление и гидролиз соединения с образованием промежуточного продукта

2. глюкоронизация, сульфатация, метилирование, связывание с глутатионом, в результате чего происходит конъюгация промежуточного соединения с белками, аминокислотами с образованием нетоксичного, хорошо растворимого и выводимого соединения (обезвреживания, или детоксикация ядов).

Проблема биотранформации заключается в том, что зачастую вещества, которые обладают невысокой токсичностью, либо не имеют ее вовсе, в процессе метаболического изменения приобретают токсичные свойства, значительно превышающие первоначальные значения. Так нитраты преобразуются в нитриты (токсичность в 10 раз выше), четыреххлористый углерод (ССl4) в CCl3 (в 5 раз токсичнее), хлорофос в дихлофос (7-кратное превышение токсичности).

Следует упомянуть, что действие ядов на организм человека осуществляется через их взаимодействие с рецепторами мембран клеток органов и тканей. Рецепторами могут становиться ферменты (чаще всего), участки мембран клеток или их органелл (особенно рибосом, митохондрий, лизосом), аминокислоты, ДНК, пуриновые нуклеотиды, витамины, гормоны и медиаторы.

Пути поступления, принципы распределения, пути выведения токсикантов в организме человека зависят от нескольких причин.

1. Физико-химических свойств токсиканта (водо- и жирорастворимость, размер молекулы).

2. Кровоснабжения органа.

3. Функционального состояния органов (печень, почки, легкие), их способность противостоять тем или иным токсикантам.

4. Способность токсиканта проникать через барьеры (в том числе гематоэнцефалический).

5. Сродства ядов к тем или иным рецепторам того или иного органа (тропизм). Так, рецепторы клеток миокарда восприимчивы к сердечным гликозидам, легочная ткань – к аминазину.

Интенсивность токсического действия химических веществ в значительной степени зависит от их агрегатного состояния и путей поступления в организм. Производственные яды могут быть в виде газов, паров, жидкостей, аэрозолей, твердых веществ, а также в виде смесей и поступать в организм через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, неповрежденную кожу, а в отдельных случаях - через слизистую оболочку глаз. Наиболее интенсивное поступление токсичных веществ в виде газов, паров, аэрозолей и газопароаэрозольных смесей происходит ***через дыхательные пути***, что обусловлено большим объемом воздуха, проходящего через легкие, особенно при физических нагрузках, значительной общей поверхностью альвеол (более 100 м2) и постоянным обильным кровотоком в легочных капиллярах. В таких условиях яды легко и быстро проникают в кровь и распространяются по всему организму. Одни вещества поступают в кровь в неизмененном виде, например, большинство органических растворителей, пары углеводородов жирного и ароматического ряда, а яды другой группы превращаются в альвеолах в новые соединения, затем проникают в кровь и распространяются по организму.

Важнейшим физико-химическим показателем является коэффициент растворимости паров и газов химических веществ в жидкостях. На быстроту поступления токсических веществ из воздуха в кровь влияет их растворимость в воде. Так как растворимость разных соединений в крови близка к растворимости в воде, то и переход их из альвеолярного воздуха в кровь в соответствии с законами диффузии газов зависит от величины так называемого **коэффициента растворимости** (𝑳). Чем выше концентрация яда в альвеолярном воздухе и больше растворимость его в воде, тем быстрее поступает он в кровь и тем выше его концентрация в ней.

Скр

𝑳 =---------

Салв

Скр концентрация яда в артериальной крови

Салв концентрация яда в альвеолярном воздухе

Значение этого коэффициента сказывается также и на скорости, с которой устанавливается равновесие между содержанием вещества в воздухе и крови. Неэлектролиты с высоким коэффициентом (ацетон) длительно переходят из воздуха в кровь, а соединения с низким коэффициентом (углеводороды) быстро достигают равновесия.

Большинство паров и газов растворяется в крови примерно так же, как и воде или несколько хуже. Поэтому часто для суждения о накоплении паров и газов используют коэффициент растворимости *вода /воздух*, который можно вычислить по формуле:

𝑳 = 𝑆 × 22.4 × 760 × Т

Р × М × 273

где 𝑆 − растворимость в воде;

Т − абсолютная температура;

Р − упругость пара;

М − молекулярный вес.

На распределение ядов в организме влияет их растворимость в жирах и липоидах, подчиняющаяся закону Овертона и Майера, согласно которому вещество тем скорее и в большем количестве проникает в клетку, чем больше его растворимость в жирах, т.е. чем больше **коэффициент распределения между жирами и водой (К)**.

𝑲 = концентрация в масле

концентрация в воде

Это объясняется тем, что оболочка клеток содержит много липоидов.

Этот коэффициент положен в основу системы неэлектролитов Н.В.Лазарева, которая позволяет ориентировочно предсказать силу вредного действия, вновь вводимого в промышленность органического вещества. Неэлектролиты в системе Н.В.Лазарева расположены в 9 группах по

возрастающим значениям их коэффициента масло/вода. В первую группу включены вещества со значениями коэффициента от 10-3 до 10-2 ; во-вторую от 10-2 до 10-1 ; в третью - от 10-1 до 10-0 ; в четвертую - от 100 до 101 ; в пятую - от 101 до 102 ; в шестую - от 102 до 103 ; в седьмую - от 103 до 104 ; в восьмую - от 104 до 105 ; в девятую- от 105 и выше.

Вещества, расположенные в первых четырех группах системы (1-4), характеризуются плохой растворимостью в жирах и липоидах, хорошей растворимостью в воде, большой сорбционной емкостью организма, медленно проникают в клетки и медленно выводятся из них.

Вещества, расположенные в последних пяти группах (5-9) характеризуются плохой растворимостью в воде, хорошей растворимостью в жирах и липоидах, малой сорбционной емкостью организма, быстрым прониканием в клетки и быстрым выведением.

Приближенное значение К можно рассчитывать по эмпирической формуле Е.И.Люблиной и А.А.Голубева:

lg К=0,053 МО-3,68

где МО – молекулярный объем вещества (отношение молекулярного веса

вещества к его плотности).

*Пример:* Произвести расчет упругости пара, летучести, коэффициента растворимости, коэффициента распределения масло/вода для монохлордибромтрифторэтана (CF2BrCFBr) если известно, что молекулярный вес данного соединения 276, удельный вес 2.24, температура кипения 930 , растворимость при 200 С – 0.5 г/л.

Упругость пара определяем по формуле Э.Н.Левиной:

lg Р = 3.5-0.202 (t кип.+3); lg Р = 3.5-0.202 (93+3);

lg Р = 1.56.

По логарифмическим таблицам находим Р=36.4 мм.рт.ст. Летучесть рассчитываем по формуле: С20 = МР 18.3 = 36.4×276 18.3 =548.9 мг/л

На основании вычисленной летучести монохлордибромтрифторэтана можно утверждать, что исследуемое соединение обладает высокой способностью к испарению, а в производственных условиях максимальная концентрация может составить (при 200 С) 548.9 мг/л.

Однако окончательную гигиеническую оценку летучести вещества можно получить только при сопоставлении ее со среднесмертельными концентрациями (CL50 ). Такое сопоставление проведем ниже:

Коэффициент растворимости рассчитываем по формуле:

𝑳 = 𝑆×22.4×760×Т

Р×М×273 =0.5×22.4×760 (273+20)

36.4 ×276×273 = 0.09

Малое значение 𝑳 свидетельствует о быстром насыщении артериальной крови до действующих концентраций при ингаляционном поступлении и быстром выведении вещества через дыхательные пути.

Потенциальная опасность острых отравлений велика.

Коэффициент распределения масло/вода рассчитываем по формуле:

lg К=0,053 МО-3,68, где МО=276/2.24 =123,

тогда lg К=0.053 × 123 – 3.68 или lg К = 2.84.

По логарифмическим таблицам находим К = 700.

По полученному коэффициенту распределения масло/вода изучаемое вещество в системе неэлектролитов Н.В.Лазарева будет находиться в 6 группе и, следовательно, будет характеризоваться быстрым прониканием через клеточные мембраны, кожу и слизистые оболочки.

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 дыхательных путей. Осевшие токсические вещества со слизью частично удаляются при кашле, чихании, частично заглатываются и попадают в желудок. Попадание токсических веществ в пищеварительный тракт возможно и при несоблюдении правил личной гигиены, приеме пищи, курении. Попадание ядов в желудок может быть причиной поражения его слизистой, нарушения секреции. Яды, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, большей частью попадают в систему воротной вены и проходят через печеночный барьер. Печень является одним из наиболее активных органов, участвующих в обезвреживании ядов, но при этом она сама становится объектом Поступление токсических веществ ***через кожу*** возможно не только при загрязнении кожных покровов растворами и пылью токсических веществ, последние могут всасываться через кожу в случае наличия токсических газов и паров в воздухе, так как кожа участвует в процессе дыхания. Кроме того, токсические вещества из воздуха способны растворяться в поту и жировом покрытии кожи с последующим всасыванием. Особое значение кожный путь

поступления имеет для токсических веществ, растворимых в жирах и липоидах, в частности углеводородов, ароматических аминов, соединений типа бензола, анилина, эфиров и т.д.

***Судьба ядов в организме****.* В крови и тканях, куда поступают токсические вещества, происходят процессы физико-химического взаимодействия ядов с клеточными мембранами, белковыми структурами и другими компонентами клеток и межтканевой среды. Сразу после поступления большинство ядов-неэлектролитов распространяется с кровью по всему организму и накапливается в органах и тканях в количествах, соответствующих их кровоснабжению. В дальнейшем происходит перераспределение токсичных веществ в зависимости от сорбционных способностей отдельных органов и тканей. Так, липотропные вещества, хорошо растворяясь в жирах, накапливаются в нервных клетках, костном мозге, яичках, подкожной жировой клетчатке. Цинк, хром, марганец депонируются в основном в печени и почках. Соединения свинца, урана, радия, бария, связываясь с фосфором и кальцием, аккумулируются в костях. Биологическая направленность этих процессов – обезвреживание ядов различными путями.

*-* ***обезвреживание*** *– изменение химической структуры яда.* Например, органические соединения подвергаются чаще всего гидроксилированию (образование ОН-групп), причем особенно активно эти процессы протекают в микросомальных структурах клетки, главным образом в печени, надпочечниках и некоторых других органах. Процессы превращения ядов

многообразны и включают их окисление, восстановление, расщепление, метилирование, образование сложных парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами, аминокислотами, что, в конечном счете приводит большей частью к возникновению менее ядовитых и активных в организме веществ.

*-* ***депонирование и выведение –*** является временным путем уменьшения количества циркулирующего в крови яда. Например, тяжелые металлы часто откладываются в костях, печени, почках, некоторые вещества – в нервной системе. Процесс этот сложен и не является полноценным методом обезвреживания, т.к. яды могут из депо поступать в кровь. Поступление ядов из депо в кровоток может периодически резко возрастать при нервном напряжении, заболеваниях, приеме алкоголя, что приводит к обострению хронического отравления.

Особое место занимает **процесс выведения токсичных веществ из организма**. Выведение химических веществ из организма возможно через легкие, желудочно-кишечный тракт, почки, а также с потом, слюной и женским молоком. Химические вещества могут эвакуироваться как в неизмененном состоянии, так и в виде метаболитов. Скорость выведения токсичных агентов зависит от многих факторов и в первую очередь от летучести, растворимости в воде и жирах, химической структуры, особенностей депонирования и кумулятивных свойств. Особо неблагоприятные последствия может иметь выделение ядов с женским молоком, поскольку у ребенка 1-го года жизни еще нет достаточной резистентности даже к низким уровням токсических воздействий. С женским молоком могут выделяться хлорированные углеводороды, альдегиды, ртуть, мышьяк и многие другие яды. В связи с этим кормящие матери не должны допускаться к работе с токсичными веществами.

**3.4. Факторы, влияющие на характер и силу токсического действия производственных ядов**

Токсическое действие различных веществ является результатом взаимодействия организма, яда и окружающей производственной среды. Оно зависит от многих факторов: вида, пола, возраста и индивидуальной токсичности организма, химической структуры и физических свойств яда, количества попавшего в организм вещества, длительности и непрерывности поступления, выраженности таких факторов производственной среды, как температура, барометрическое давление и др. Интенсивность токсического действия химических веществ в значительной степени зависит от их агрегатного состояния и путей поступления в организм. Высокая растворимость органических веществ в жирах способствует их проникновению через неповрежденную кожу, поэтому многие органические растворители оказывают *кожно-резорбтивное действие*. Жирорастворимые соединения также легко поступают в клетки центральной нервной системы и имеют наркотические свойства. К таким органическим растворителям относятся, например, бензол и его хлорзамещенные гомологи (хлорбензол, дихлорбензол и т.п.), сероуглерод, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, трихлорэтилен и др. Отдельные группы промышленных ядов могут вызывать аллергенный, тератогенный, мутагенный, эмбриотропный, гонадотоксический, бластомогенный и другие специфические эффекты.

**Факторы, влияющие на токсичность яда**: физические и химические свойства, доза, концентрация, скорость поступления, пути проникновения в организм, возраст, состояние организма, кумуляция ядов.

**3.5. Комбинированное и сочетанное действие производственных ядов**

Изолированное действие ядов на производстве, особенно в химической промышленности, встречается редко. Обычно работающие подвергаются одновременному воздействию нескольких веществ, т.е. имеет место комбинированное действие ядов. Например, на металлургических заводах встречается комбинация окись углерода+сернистый газ, при взрывных работах в шахтах – окись углерода+окислы азота и т.п. В рабочей обстановке число одновременно присутствующих в воздухе рабочей зоны токсических веществ может быть значительным.

Возможны три основных типа комбинированного действия химических веществ: **синергизм**, когда одно вещество усиливает действие другого вещества;

**антагонизм**, когда одно вещество ослабляет действие другого;

**суммация**, когда действия веществ суммируются.

В большинстве случаев на практике яды действуют по типу суммации. Это важно знать при гигиенической оценке воздушной среды.

Для гигиенической оценки воздушной среды при условии аддитивного действия газов предложена формула:



где:

С1, С2 … Сn – фактические концентрации различных веществ, мг/м3;

В производственных условиях возможно сочетанное и комплексное воздействие.

***Комбинированное действие*** – одновременное действие одинаковых по природе факторов (например, нескольких химических веществ, шума и вибрации, и др.).

***Сочетанное действие*** *–* одновременное действие различных по природе факторов (например, шума и химических веществ).

***Комплексное воздействие*** *–* одновременное поступление химического вещества сразу несколькими путями (например, из воздуха, с пищевыми продуктами, с едой. путем всасывания через кожу и т.д.).

Наконец, производственные яды оказывают ***политропное*** действие на организм, т.е. один и тот же токсический агент может поражать различные органы и системы. Например, свинец оказывает токсическое действие практически на все органы и системы, хотя наиболее тяжелые нарушения выявляются в нервной и сердечно-сосудистой системах, в системе крови, печени и кишечнике. Депонирование свинца осуществляется в основном в костях.

Токсический эффект, как отмечалось выше, является результатом взаимодействия яда, организма и условий производственной среды: микроклиматических параметров, физических факторов. Токсичность яда может изменяться как при повышении, так и понижении температуры воздуха. Высокая температура воздуха увеличивает летучесть ядов и повышает их концентрации в воздухе рабочей зоны. Усиление токсического действия при повышенных температурах воздуха отмечено в отношении многих летучих веществ: паров бензина, окислов азота паров ртути, окиси углерода, хлорофоса и др. Причиной этого является изменение функционального состояния организма: нарушение терморегуляции, потеря воды при усиленном потоотделении, изменения обмена веществ и ускорение многих биохимических процессов.

Имеются данные об усилении действия ядов при одновременном влиянии на организм шума и вибрации. Причиной этого, по-видимому, является изменение функционального состояния центрально нервной и сердечно-сосудистой систем.

***Производственные отравления*** по характеру возникновения и течения они подразделяются на острые и хронические*.*

***Острые отравления*** чаще всего возникают в случаях аварий. Эти отравления характеризуются:

*-* кратковременностью действия токсического агента – не более, чем в течение одной смены;

- поступлением в организм яда в относительно больших количествах – при высоких концентрациях в воздухе, ошибочном приеме внутрь, сильном загрязнении кожных покровов;

- яркими клиническими проявлениями непосредственно в момент действия яда или относительно небольшой – обычно несколько часов – скрытый латентный период.

В развитии острого отравления, как правило, имеется две фазы: первая неспецифических проявлений (головная боль, слабость, тошнота и т.д), вторая – специфических (например, отек легких при отравлении окислами азота).

Необходимо знать перечень токсикантов, входящих в *перечень аварийно-опасных химических веществ (АХОВ).* К числу АХОВ относятся: хлор, аммиак, серная кислота, фтористоводородная кислота, соляная кислота, азотная кислота, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, фосген, фосфора хлорокись, фосфорорганические соединения (ФОС), оксид углерода, сероводород, сероуглерод, синильная кислота, сернистый ангидрид, метил хлористый, метил бромистый, формальдегид, гидразин и его производные, диметиламин, фосфор треххлористый, окись этилена, хлорпикрин, хлорциан, метилакрил, триметиламин, этилендиамин, ацетонциангидрин, ацетонитрил, метиловый спирт.

***Хронические отравления*** возникают постепенно при длительном воздействии ядов на организм работника. Они развиваются вследствие накопления самого яда в организме – *материальная кумуляция* или вызываемых им изменений *функциональная кумуляция*. Поражаемые органы и системы в организме при хроническом и остром отравлении одним и тем же ядом могут отличаться. Например, при остром отравлении бензолом в основном страдает нервная система, а при хроническом – система кровообращения.

**3.6. Гигиеническое нормирование химических веществ**

Гигиеническое нормирование химических веществ проводится в три этапа:

***1. Обоснование ориентировочно-безопасных уровней воздействия.***

ОБУВ – временный ориентировочный гигиенический норматив, утверждаемый на 2 года на основании рекомендации секции «Промышленной токсикологии» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профпатологии». С момента утверждения величины ПДК ранее установленный ОБУВ данного вещества утрачивает силу. ОБУВ устанавливаются на период *предшествующий проектированию производства* (для условий опытных и полузаводских установок). ОБУВ должны пересматриваться через два года после их утверждения или заменяться ПДК с учетом накопленных данных о соотношении здоровья работающих с условиями труда.

В настоящее время накоплен достаточно большой материал по расчетному нормированию вредных веществ в воздухе рабочей зоны. В основу большинства расчетных методов положен общий принцип – выявление корреляционных зависимостей между установленными величинами гигиенических нормативов и различными физико-химическими

и биологическими параметрами. Вышеизложенное позволило подготовить «Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

Естественно, что расчетные методы не могут полностью заменить экспериментальное обоснование ПДК по полной программе, особенно для веществ, обладающих специфическими и отдаленными эффектами (мутагенным, канцерогенным и т.д.)

***2****.* ***Обоснование и утверждение ПДК****.* Токсикологический эксперимент. В настоящее время для проведения исследований используются «Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

**3. *Корректировка ПДК на основании заболеваемости работников*.**

**4. ПАРАМЕТРЫ ТОКСИКОМЕТРИИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЯДОВ**

Действие промышленных ядов на организм имеет не только качественные особенности, но и определенные количественные показатели. Параметры токсикометрии (токсичности и опасности) по И.В.Саноцкому и И.П.Улановой представлены на рис 1.

**Рис.1 Параметры токсикометрии (токсичности и опасности) по**

**И.В.Саноцкому и И.П.Улановой (Каспаров А. А., 19771)**

СL50 – cреднесмертельная концентрация, Limac – порог острого действия,

Limsp – порог специфического действия, Limch – порог хронического действия

Zac – зона острого действия, Zsp – зона специфического действия,

Zch – зона хронического действия, Ks – коэффициент запаса

**Токсикометрия** является одним из разделов токсикологии и занимается разработкой методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов. Показатели токсикометрии используются в промышленной токсикологии для сравнительной оценки токсичности и опасности химических факторов производственной среды и служат основой для обоснования ПДК.

К числу статистически наиболее значимых экспериментальных параметров токсикометрии относятся:

**1. *Смертельная доза или концентрация*** *(DL100 или CL100*) – наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100 % подопытных животных. Эти величины колеблются в широких пределах, вследствие индивидуальной чувствительности организма, поэтому при выражении токсичности чаще указываются среднесмертельные дозы и концентрации, которые устанавливаются методами статистической обработки результатов определения смертельных доз и концентраций.

**2*. Средняя смертельная концентрация*** *(CL50)* – доза токсиканта, которая вызывает гибель 50 % подопытных живых организмов (чаще крысы и мыши) в течение 14 дней при ингаляционном воздействии в течение 2-4 ч.

Измеряется в мг/м3 или в мг/л.

**3. *Средняя смертельная доза (DL50****)* – доза токсиканта, которая

вызывает гибель 50 % подопытных животных в течение 14 дней при

однократном введении в желудок или брюшную полость. Измеряется в мг/кг.

Токсичность ядов тем больше, чем меньше величина CL50 или DL50.

Определение смертельных доз и концентраций необходимо для оценки

опасности новых химических веществ, установления возможности острых

отравлений на производстве, определении безопасных концентраций

расчетными методами т.п. Следует иметь в виду, что токсичность и

опасность химических веществ – понятия разные.

*Опасность яда* зависти не только от токсичности вещества, но и других

его свойств, прежде всего летучести. Малотоксичное, но высоколетучее

вещество может оказаться гораздо опаснее, чем высокотоксичное, но мало

летучее.

**4. *Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)***

который равен отношению С20 /СL50 , где

С20 -максимально достижимая концентрация вещества при 200 С, СL50 –

средняя смертельная концентрация для животных (чаще белых мышей) при

2-х часовом воздействии (120 мин.). Таким образом КВИО объединяет два

важнейших показателя опасности острого отравления: летучесть вещества и

концентрацию, вызывающую наибольший биологический эффект. Чем выше

насыщенная концентрация вещества при комнатной температуре и ниже

средняя смертельная концентрация (значение КВИО больше), тем вероятнее

возможность развития острого отравления

Опасность вещества устанавливается не только по показателям острой

токсичности, учитывается также степень опасности развития хронических

отравлений, по так называемым зонам острого и хронического действия

(см.ниже) и качественным особенностям действия, например, наиболее

опасными являются отдаленные последствия в форме мутагенного,

концерогенного действия, действия на репродуктивную систему мужского и

женского организм и т.д.

В оценке промышленных ядов важным является не только

установление верхних показателей токсичности, а также пороговых величин.

***5. Порог острого действия (Limac)*** – минимальная доза, вызывающая

изменение биологических показателей на уровне целостного организма,

которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций

***6. Порог хронического действия (Limch)*** – важная величина для

будущих расчетов, которая отражает минимальную дозу (концентрацию)

вещества, при воздействии которой в течение 4 ч по пять раз в неделю на

протяжении не менее 4 месяцев возникают изменения, выходящие за

пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая

(временно компенсированная) патология.

Определение порогов острого и хронического действия позволяет

такое вещество опасно с точки зрения возможности развития тяжелых форм

отравления.

***7. Коэффициент кумуляции (Ккум)*** – отношение суммарной дозы яда,

вызывающей смертельный эффект у 50 % подопытных животных при

многократном дробном введении, к величине дозы, вызывающей тот же

эффект при однократном введении. Рассчитывается по формуле Кcum = DL50

(n) / DL50, где DL50 (n) – суммарная средняя смертельная доза при n-кратном

воздействии.

Выраженность кумулятивных свойств промышленных ядов может

существенно различаться. Так, при Ккум=1, эффект оценивается как

сверхкумуляция, при Ккум=1-2,2 – как выраженная кумуляция, при Ккум=2,2-

5 – как средняя кумуляция и при Ккум более 5 – как слабая кумуляция.

Естественно, что чем меньше Ккум, а следовательно, чем более выражены

кумулятивные свойства вещества, тем больше потенциальная опасность

развития хронического отравления.

**8. *Зона острого действия (Zac)*** – это отношение средней смертельной

концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при однократном

воздействии

Zас = среднесмертельная концентрация СL50

порог острого действия(Limac)

Она является интегральным показателем компенсаторных свойств

организма, его способности к обезвреживанию и выведению из организма

ядов и компенсации поврежденных функций. Чем меньше Zac, тем опаснее

вещество, так как даже небольшое повышение концентрации от пороговой

уже может вызвать крайние формы влияния на организм.

**9.*Зона хронического действия (Zch)***

**Zch =** порог острого действия (Lim ac)

порог хронического действия (Lim ch)

Отношение показывает, насколько велик разрыв между дозами и

концентрациями, вызывающее начальные явления интоксикации при

однократном и при длительном поступлении в организм. Чем шире зона

хронического действия, тем опасность больше, так как концентрации,

оказывающие хроническое действие значительно меньше вызывающих

острое отравление.

***10. Коэффициент запаса (Кз)****.*

ПДК=(Lim ch)

работающих от промышленных ядов. Эти меры разделяются на несколько

направлений. Кз

Очевидно, коэффициент запаса должен быть таким, чтобы исключить

возникновение заболеваний у работающих в течение длительного отрезка

времени. Причем, нужно учитывать появление патологических изменений у

будущего потомства людей, имевших контакт с химическими веществами.

Коэффициент запаса должен увеличиваться с увеличением абсолютной

летучести, увеличением КВИО, с уменьшением зоны острого действия, с

увеличением кумулятивных свойств, при значительных различиях в видовой

чувствительности подопытных животных, при выраженном кожно-

резорбтивном действии. В обычных случаях коэффициент запаса не может

быть менее 3 и не должен превышать 20. Разработаны «Методические

указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов

вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

**5. ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Развитие промышленности, открытие новых химических веществ

предопределяет необходимость профилактических мер по защите здоровья

изученных характеристик подойти к обоснованию ПДК концентрации яда в

воздухе рабочей зоны.

При оценке опасности химических веществ важное значение придается

***кумуляции.*** Различают материальную кумуляцию, при которой в организме

происходит накопление самого вещества, и функциональную,

обусловленную накоплением эффекта. Показателем кумулятивных свойств

токсичного агента служит коэффициент кумуляции.

***Технологические и технические мероприятия*** направлены на

устранение токсических веществ из производства. При этом возможна замена

токсических веществ менее токсичными или введение новой технологии,

исключающей условия для выделения токсических веществ в воздух рабочей

зоны. Например, закалка металлов токами высокой частоты вместо

свинцовых ванн, запрещение использования свинцовых белил, замена

бензола менее токсичными гомологами (ксилол, толуол) в обувной,

полиграфической и других отраслях промышленности, устранение фосфора

из спичечного производства, ртути – из производства фетра. Так, из

анилиновых красителей был удален бетанафтиламин, как канцерогенное

вещество, из полиграфии свинец, который был заменен на пластмассу. В

машиностроительной промышленности вместо пульверизационной окраски

станков, машин и др., при которой воздух интенсивно загрязнялся парами

растворителей и окрасочным аэрозолем, внедрена окраска в

электростатическом поле. Современные технологические процессы в

химической и других отраслях промышленности, как правило,

автоматизированы, что уменьшает число работников, подвергающихся

действию токсических веществ. При этом управление процессами

осуществляется дистанционно, с пультов, которые расположены на

значительном расстоянии от источников выделения токсических веществ.

Механизация производственных процессов, устраняя ручные операции,

нередко улучшает состояние воздушной среды, ограничивая контакт с

токсикантами. В качестве примера можно привести механизацию процессов

загрузки, фильтрации, сушки на химических заводах, загрузку доменных

печей в металлургии и т.д.

***Гигиенические и санитарно-технические мероприятия. Средства***

***коллективной и индивидуальной защиты***. К ним относится гигиеническая

стандартизация сырья, производственный контроль за состоянием воздушной

среды в рабочей зоне, использование видов планировки, отделки помещений

и расположение оборудования.

*Гигиенические критерии и классы условий труда при воздействии*

*химического фактора* изложены в Р 2.2.2006-05 «Руководство по

гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса.

Критерии и классификация условий труда». При гигиенической оценке и

определении классов условий труда очень важно учитывать методические

требования к организации и проведению контроля содержания вредных

веществ в воздухе рабочей зоны (контроль соответствия максимальным ПДК,

контроль за соблюдением среднесменных ПДК), что изложено в Р 2.2.2006-

05, приложение 9.

В соответствующих приложениях вышеуказанного руководства

перечислены вещества однонаправленного действия (приложение 1), даны

перечень веществ опасных для развития острого отравления (приложение 2),

перечень веществ и производственных процессов, канцерогенных для

человека (приложение 3), перечень веществ, опасных для репродуктивного

здоровья человека (приложение 4), список аллергенов (приложение 5),

перечень веществ, для которых должно быть исключено вдыхание и

попадание на кожу (приложение 6), что является важным при гигиенической

оценке концентраций в воздухе, рекомендации оздоровительных программ и

рекомендаций. Безусловно, с получением новых данных по

токсикологической оценке химических веществ эти списки будут

оптимизироваться. В профилактике отравлений важную роль играет

рационально организованная эффективно работающая приточно-вытяжная

вентиляция.

Герметизация технологических процессов и оборудования в той его

части, где замена ядовитых веществ невозможна. Тогда этот этап

выполняется комплексными средствами автоматики. Внедрение

сигнализации о состоянии воздушной среды предназначена о своевременном

предупреждении о повышении концентрации опасных веществ. Важную роль

в профилактике отравлений призваны оказывать газоспасательные службы

(станции или пункты).

Средства индивидуальной защиты также крайне важны. Это

противогазы фильтрующего и изолирующего типа, защитные костюмы,

кремы, специальная обувь, специальные очки.

***Медико-профилактические мероприятия***: предварительные и

периодические медицинские осмотры, организация лечебно-

профилактического питания, учет и регистрация профессиональных

отравлений, увеличение длительности отпуска, более ранние сроки выхода

на пенсию, витаминизация. На ряд производств не допускаются женщины и

подростки.