

Укладач Хоботова Е.Б.
Кафедра хімії та хімічної технології

Затверджено
Методичною Радою ХНАДУ,
протокол № 2 від 25.11.2025

ВСТУП

Інженер-хімік повинен мати глибокі знання в області хімічної токсикології, які необхідні для вивчення інших хімічних спеціалізованих дисциплін. Методичні вказівки створено для підвищення рівня та ефективності самостійної підготовки бакалаврів, які навчаються за спеціальністю G1 «Хімічні технології та інженерія».

Мета методичних вказівок – допомогти студентам самостійно засвоїти теоретичний матеріал, більш глибоко вивчити основні положення хімічної токсикології.

У методичних вказівках представлено основні розділи дисципліни, а саме гострі та хронічні інтоксикації при різних режимах впливу токсичних речовин, особливості звикання до дії отрут, токсичні ефекти при сумісному впливі хімічних та фізичних факторів виробничого середовища, вікові та статеві особливості метаболізму органічних сполук в організмі людини. Формат подання матеріалу наступний: теоретична частина і завдання для самоконтролю. Для діагностування знань та рівня практичних навичок завдання запропоновано виконати самостійно, що надасть студенту можливість мати уяву про ступінь оволодіння ним певного об'єму навчального матеріалу.

1. Гострі та хронічні інтоксикації при різних режимах впливу токсичних речовин

1.1. Порогові концентрації при однократному впливі отрути

Пороговими називаються найменші концентрації, що викликають той або інший ефект (C_{\min}). Порогові концентрації, що викликають гостре отруєння, завжди значно більші, ніж порогові концентрації, що викликають хронічне отруєння.

У практиці промислової токсикології, як правило, не визначаються пороги гострого отруєння, а виявляються лише пороги одноразової і хронічної дії. У фізіології пороговим позначають мінімальний вплив, в результаті якого можна виявити реакцію живого організму на даний вид подразника. У токсикології пороговим логічно було б називати вплив хімічного агента, що викликає найменший шкідливий ефект. При такому визначенні порогової дози або концентрації вони повинні бути вище тих, що здійснюють чисто фізіологічну дію. Перехід від фізіологічного впливу до впливу, що завдає шкоди організму, настільки нечіткий, що такий поріг визначається експериментатором суб'єктивно, а тому він непридатний для урахування порівняльної токсичності отрут. Разом з тим фізіологічний поріг достатньо чіткий. Як правило, враховуються саме фізіологічні пороги, причому найчастіше порівнюється той самий показник фізіологічного стану організму до і під час або після впливу хімічного агента.

Порогові дози і концентрації використовують для кількісного порівняння токсичності речовини на відносно низькому рівні. Величина ця залежить не тільки від природи речовини і об'єкта впливу, але і від способу введення речовини, від тривалості впливу при інгаляції, від терміну вимірювання тієї або іншої досліджуваної функції організму. При вивченні токсичності невідомої речовини досліджують декілька функцій з метою виявлення найбільш чутливої і такої, що визначає найменшу дозу порогового впливу. Для цієї мети вироблений набір показників, що належать умовно до трьох рівнів:

1) до рівня реакцій цілісного організму (рухова активність, вага тварини, м'язова сила, стан терморегуляції, поріг нервово-м'язової збудливості і т.д.);

2) до рівня реакції систем і органів (функція печінки, нирок, серцево-судинної системи, щитовидної залози, надниркових і т.п.);

3) до субклітинного і клітинного рівнів (окремі біохімічні показники крові, вміст SH-груп і білка сироватки крові). Показники реакцій на рівні цілісного організму менш чутливі, ніж реакції двох інших груп.

Урахування функціонального стану центральної нервової системи є, як правило, корисним, оскільки вплив на будь-яку систему, якщо не в першу, то в другу чергу, позначиться на ЦНС. Метод умовних рефлексів виявився найбільш чутливим.

Для газів і парів, як правило, бажано мати порогові концентрації в повітрі, а не дози.

Визначення порогових концентрацій парів і газів необхідно проводити під час вдихання тваринами повітря з відомою концентрацією промислової отрути.

Для визначення одноразових порогових доз цілком придатний такий простий показник, як маса тварини. Він у разі зміни свідчить про шкідливу дію.

Порогові концентрації промислових шкідливих речовин, які визначаються в дослідях на людях. Фізіологічні пороги дії шкідливих речовин у людини, як правило, визначаються за запахом і за подразнюючою дією. Вони встановлюються на людях-добровольцях. Для речовин, що володіють запахом, зазвичай найнижчими є пороги нюху. Пахучі і разом з тим подразнюючі слизові оболонки дихальних шляхів і очей речовини найчастіше мають для подразнюючої дії декілька вищий поріг, ніж поріг нюху. Дослідження на людях-добровольцях проводяться в кінці експериментів з тваринами, коли токсичність речовин вже виявлена. При визначенні порогу запаху зазвичай користуються бальною оцінкою:

0 – запах відсутній;

1 – дуже слабкий, але відчутний запах;

2 – слабкий, але легко помітний запах;

3 – запах помірної сили, що легко помічається;

- 4 – сильний запах;
- 5 – дуже сильний запах.

Така саме шкала застосовується і для урахування сили подразнюючої дії, з тією лише відмінністю, що вищий бал – 5 вказує на дуже сильне нестерпне подразнення. Бал 2 необхідно отримувати, навіть в тих випадках, коли експериментатор припускає обмежитися тільки отриманням порогової величини. Бал 2 потрібний тому, що на виробництві людина не принохується в очікуванні питання про запах, як це робиться в лабораторії при випробуванні; тільки легко помітний запах може бути усвідомлений як такий. Тривалість експозиції при визначенні порогів запаху і подразнюючої дії зазвичай становить 1 хв.

При переході від сили запаху або подразнення до характеристики на 1 бал вище або нижче потрібно помножити або розділити дану концентрацію на різне для різних речовин число. Це число називають «показником розведення». Для характеристики сили запаху речовини потрібний не тільки поріг запаху, але і показник розведення. Показник розведення буде тим більше, чим повільніше із зростанням концентрації наростає сила запаху або подразнення. Найчастіше сила запаху із зростанням концентрації збільшується менше, ніж сила подразнення.

Показники розведення для подразнюючого ефекту ацетальдегіду – 5,1; бензальдегіду – 8,5; акролеїну – 3,1; хлорацетофенону – 1,4.

У табл. 1 наведена класифікація хімічних речовин за силою їх подразнюючої дії ($C_{\min ir}$) (лат. irritatio – подразнення, збудження) і відповідні їй орієнтовно безпечні рівні впливу (ОБРВ).

Таблиця 1

Класифікація речовин за силою їх подразнюючої дії

Групи	$C_{\min ir}$ людини, мг/л	ОБРВ, мг/м ³
Сильноподразнюючі речовини	< 0,02	< 5
Середньоподразнюючі речовини	0,02 – < 0,2	5 – < 25
Малоподразнюючі речовини	0,2 – < 2,0	25 – < 150
Практично неподразнюючі речовини	≥ 2,0	≥ 150

Розглянемо *порогові концентрації і дози при хронічному впливі шкідливих речовин*. Для кожної отрути є границя ефективних концентрацій і доз, нижче за яку шкідливої дії не настає при звичайній виробничій роботі навіть без обмеження стажу. Такі безпечні або гранично допустимі концентрації шкідливих речовин, як правило, у декілька разів нижчі за порогові концентрації, що викликають порогові фізіологічні зрушення при резорбтивному одноразовому впливі. Особливо малі гранично допустимі концентрації важких металів. Так, гранично допустимі концентрації берилію і його сполук в перерахунку на берилій дорівнюють $0,001 \text{ мг/м}^3$, металевої ртуті – $0,01 \text{ мг/м}^3$, свинцю і його неорганічних сполук $0,01 \text{ мг/м}^3$.

Для подразнюючих газів і парів порогові подразнюючі концентрації при одноразовому впливі близькі до порогових при хронічному впливі. Визначення порогових концентрацій в хронічному досліді займає не менше 4 місяців.

У хронічних дослідях застосовуються різноманітні фізіологічні, біохімічні, морфологічні та інші методи. Обов'язково систематично вимірюється вага тіла і часто застосовуються різні функціональні навантаження.

У початковій стадії хронічні отруєння людини найчастіше виражаються малопомітними неспецифічними симптомами (підвищена стомлюваність, млявість, головний біль, дратівливість). Надалі розвиваються симптоми, що характерні для дії даної отрути і визначають картину типового професійного захворювання.

1.2. Хронічні інтоксикації при інтермітуючих впливах отрути

На виробництві, як правило, протягом всього робочого дня не буває постійних концентрацій речовини. Вони або поступово збільшуються, знижуючись за обідню перерву і знов збільшуючись до кінця робочого дня, або виявляються такими, що різко коливаються. У випадках обслуговування апаратури, розміщеної в різних місцях виробничого приміщення, концентрації впливаючих речовин можуть коливатися від нуля до таких, що перевищують гранично допустимі.

Слово «інтермітуюче», зазвичай переводиться як «переміжне» або «переривисте», але в токсикології їм позначають дію концентрацій шкідливої речовини, що коливається в часі, незалежно від того, чи знижуються за часом концентрації до нуля чи ні. Таким чином, переривиста дія є приватним випадком інтермітуючої.

Хронічна дія отрути спостерігається при найрізноманітніших повторних її впливах. Вона може мати місце при повторних попаданнях отрути в організм працівника як шляхом вдихання парів або пилу, так і через шкіру при контакті, наприклад, з розчинниками. Основним в хронічному отруєнні є накопичення функціональних змін в організмі. Матеріальна кумуляція отрут як фактор хронічного отруєння відіграє істотну роль тільки для окремих речовин, головним чином для деяких важких металів.

Якби хронічне отруєння було пропорційне матеріальному накопиченню шкідливої речовини, то будь-яка перерва в цьому накопиченні вела б до зниження ефекту завдяки зменшенню концентрації отрути в організмі. З погляду накопичення змін, що спричинені отрутою в організмі, переривиста дія у багатьох випадках виявляється шкідливішою, ніж безперервна.

З фізіології відомо, що максимальний ефект спостерігається на початку і в кінці дії подразника. Перехід від одного стану до іншого вимагає пристосування, а тому часті та різкі коливання подразника ведуть до більш сильної дії його на організм. Відомо, що фізичні фактори зовнішнього середовища – температура, барометричний тиск, звук, струми високої частоти, електричний струм – володіють, як правило, сильнішою фізіологічною і патологічною дією в тому випадку, коли вони не постійні, а коливаються за інтенсивністю.

Чим менше коефіцієнт розподілу речовини між кров'ю і повітрям (λ), тим швидше відбувається насичення крові і тим швидше концентрації в крові відображають всі зміни концентрацій у повітрі. Для бензину $\lambda \sim 3$, для хлороформу ~ 11 , для ацетону ~ 400 , а для етанолу ~ 1400 . Надзвичайна повільність насичення крові етанолом і повільне виділення його парів із крові при вдиханні чистого повітря обумовлюють монотонність вмісту його в крові. Різкі короткочасні коливання

концентрації етанолу у вдихуваному повітрі викликають згладжені зміни його вмісту в крові, які не можуть служити значущим подразником. Навпаки, різкі коливання парів бензину або хлороформу в повітрі відразу відбиваються на їх вмісті в крові, що є могутнім подразником нервової системи.

Несприятлива дія інтермітуючого режиму відмічена і при вдиханні окислу вуглецю. Вміст карбоксигемоглобіну в артеріальній крові при інтермітуючому впливі був менший, ніж при безперервному. Незважаючи на це, коливання концентрацій окислу вуглецю загострюють картину отруєння його у порівнянні з отруєнням за постійної концентрації.

Головну роль відіграє сам факт коливань концентрацій в крові, а не накопичення речовини. За такої самої концентрації в повітрі в організмі накопичується тим більше речовини, чим більше сумарна експозиція. Навіть дуже часті перерви за такої самої сумарної експозиції не можуть створити відмінності в накопиченні більше, ніж в 2 рази у порівнянні з безперервною експозицією. На рис. 1 представлений графік розрахункового накопичення чужорідної речовини за 2 год сумарної експозиції за різних коефіцієнтів розподілу речовини між кров'ю і повітрям і при трьох режимах.

При $\lambda = 10$ така відмінність в накопиченні спостерігається лише для мишей і щурів, а для людини відповідно – $5 C_0$ і $7,7 C_0$; при $\lambda = 100$ для людини – $19 C_0$ і $20,8 C_0$, а для миші – $49 C_0$ і $71,5 C_0$; при $\lambda = 1000$ і вище для людини і кролика немає відмінностей, залежних від частоти змін.

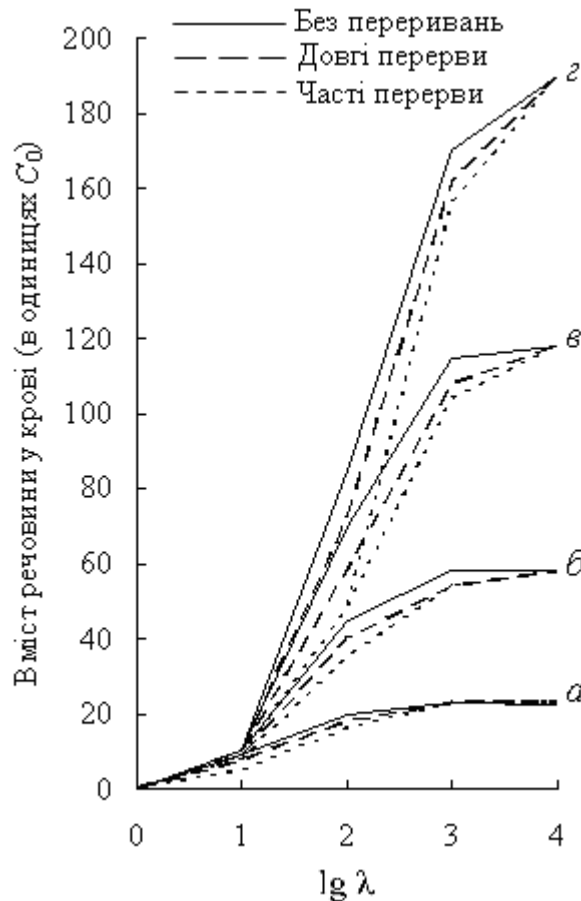


Рис. 1. Розрахункові графіки накопичення речовин в крові людини (а), кролика (б), щура (в) і миші (г) за різних значень коефіцієнтів розподілу їх між кров'ю і повітрям (λ) і за різних режимів експозицій. C_0 дорівнює концентрації речовин у вдихуваному повітрі

Завдання для самоконтролю

- 1) Сила запаху із зростанням концентрації збільшується
 - а) більше
 - б) менше,
 ніж сила подразнення.
- 2) Концентрація речовини $0,45 \text{ мг/м}^3$ відповідає чотирьом балам порогу подразнення (C_{IV}). знайдіть C_{III} , якщо показник розведення дорівнює 1,5:
 - а) $C_{III} = \frac{C_{IV}}{1,5} = 0,3 \text{ мг/м}^3$
 - б) $C_{III} = C_{IV} \cdot 1,5 = 0,675 \text{ мг/м}^3$
- 3) Головна небезпека при інгаляційному інтермітуючому впливі отрути полягає в: а) накопиченні речовини в організмі; б) коливанні концентрації речовини в крові.

2. Розрахунок відсотка вмісту в крові карбоксигемоглобіну

Несприятливий вплив СО пов'язують, перш за все, з його здатністю утворювати карбоксигемоглобін. Тому в якості граничних концентрацій цієї речовини в повітрі приймають такі, які сприяють накопиченню карбоксигемоглобіну в крові до рівня 4 %, оскільки при досягненні цього рівня стан організму погіршується та підвищується ступінь небезпеки для людей, що страждають захворюваннями серцево-судинної системи.

В таблиці 2 показано, скільки часу необхідно для того, щоб вміст карбоксигемоглобіну в крові людини при легкому фізичному навантаженні піднявся від початкового низького рівня ($\approx 0,5$ %) до 4 % залежно від різних концентрацій СО у повітрі.

Таблиця 2

Концентрація СО в оточуючому повітрі і час, необхідний для досягнення 4 % рівня карбоксигемоглобіну в крові людини

Концентрація, $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$	Експозиція, год
117	1
35	8
29	24

Відомі формули, які дозволяють розраховувати вміст карбоксигемоглобіну в крові при отруєнні людини або тварин окислом вуглецю. Формула Гендерсона та Хаггарда

$$X = \frac{P_{\text{CO}} \cdot 300 \cdot 100}{P_{\text{O}_2} + 300 \cdot P_{\text{CO}}},$$

де X – відсоток утвореного в крові карбоксигемоглобіну, %; P_{CO} та P_{O_2} – парціальні тиски карбон(IV) оксиду і кисню у повітрі, що впливають на організм.

Більш розповсюдженою є інша формула

$$X = \frac{100}{0,006518 \frac{V_{\text{O}_2}}{V_{\text{CO}}} + 1},$$

де V_{O_2} та V_{CO} – вміст кисню і карбон(IV) оксиду (%) у вдихуваному повітрі.

Завдання для самоконтролю

1) Розрахуйте відсоток утвореного в крові карбоксигемоглобіну, якщо об'ємний вміст кисню і карбон(IV) оксиду у повітрі складає відповідно 20,7 % і 0,00489 %. Яку формулу ви обираєте для розрахунку?

3. Особливості звикання до дії отрут

3.1. Звикання за різних режимів впливу отрут

Дія будь-якого хімічного агента залежить значною мірою від його дози, від швидкості надходження речовини до організму і від властивостей речовини. Для сполук, що поступають інгаляційно, діюча доза визначається концентрацією речовини в повітрі, об'ємом легеневої вентиляції і її відношенням до ваги тіла, тривалістю експозиції і швидкістю накопичення отрути в організмі.

$$D_{\text{інг}}^{\text{разов}} \approx \frac{C_{\text{повітря}} \cdot V_{\text{лег}} \cdot t_{\text{екс}} \cdot \nu_{\text{накоп}}}{m_{\text{тіла}}}$$

Для розвитку звикання, окрім дози, важливий ступінь повторності її введення, проміжки часу між експозиціями і тривалість періоду приманок, яка визначає одержану сумарну дозу; всі перераховані умови входять в поняття режиму впливу.

$$D_{\text{інг}}^{\text{сум}} \sim D_{\text{інг}}^{\text{разов}} \cdot S \cdot \frac{t_{\text{прим}}}{t_{\text{перерв}}}$$

де S – ступінь повторюваності.

Для багатьох шкідливих речовин доза, яка накопичується в організмі, пропорційна часу експозиції. Так, для наркотиків І типу ємність крові, яка протікає через легені, і ємність вологих слизових оболонок верхніх дихальних шляхів досить великі. Практично, наприклад, весь етанол, який потрапив в дихальні шляхи, поглинається організмом. У разі впливу речовини, яка швидко розкладається при зіткненні з вологою, накопичення продуктів розкладання також може йти пропорційно часу експозиції.

Зовсім інакше протікає накопичення типових наркотиків ІІ типу, які мають низькі коефіцієнти розподілу між кров'ю і повітрям. Для таких речовин ємність крові мала, а у воді вони розчиняються в ще меншому ступені, ніж в крові. Рівновага між

концентрацією такої отрути в повітрі і в артеріальній крові ссавця встановлюється тим швидше, чим більше відношення легеневої вентиляції до ваги тіла. Наприклад, для октану за декілька хвилин буде досягнута рівновага, а потім накопичення піде дуже повільно, оскільки надалі тільки жирова тканина буде насичатися наркотиком II типу (коефіцієнт розподілу подібних речовин між жирами і повітрям великий). Після переходу в чисту від речовини атмосферу артеріальна кров швидко звільняється від отрути, а жирова тканина через слабе кровопостачання – дуже повільно. Виходить швидкий спад концентрації в крові з довгим шлейфом низьких концентрацій.

Багатократні експозиції не викликають звикання до наркотиків II типу, тоді як до наркотиків I типу звикання розвивається. Мабуть, швидке звільнення в цих умовах від наркотику II типу не створює достатнього сліду для вироблення домінанти, направленої на усунення короточасних зрушень. У разі наркотику I типу зниження концентрації в крові після припинення приманки відбувається набагато повільніше, і отрута діє більш тривалий час, ніж у випадку наркотику II типу.

Регулярність повторення подразника сприяє вихованню умовного рефлексу; швидше формується складний механізм пристосування організму і полегшується звикання. У випадку «танцюючих» концентрацій і експозицій пристосування до них у край утруднене (рис. 2).

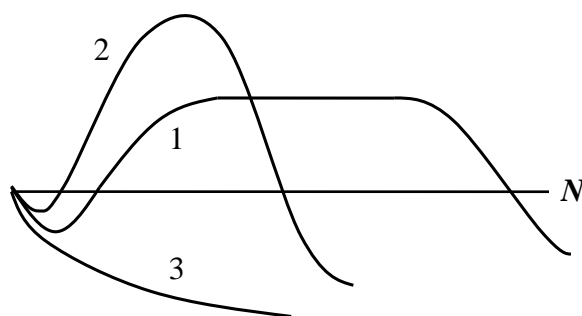


Рис. 2. Схема розвитку фаз звикання при інгаляції в різних режимах у випадку однакових середніх концентрацій парів неелектролітів, які швидко насичують кров: 1 – постійні концентрації (подвоєні порогові однократні дії); 2 – інтермітуюча дія (експозиції і перерви постійні); 3 – концентрації, які різко і без ладу коливаються без будь-якого стереотипу

Фізико-хімічні властивості органічної речовин обумовлюють особливості режимів, які сприяють і заважають звиканню. Наприклад, «танцюючі» концентрації у випадку наркотику I типу не можуть бути такими несприятливими, як при впливі наркотику II типу, оскільки швидкої зміни концентрацій наркотику I типу в крові бути не може. Підбір відповідних режимів приманок і врахування властивостей отрути дають можливість певною мірою управляти розвитком звикання в експерименті. Сповільнене надходження отрути до організму при поступовому зниженні концентрацій у повітрі створюють умови подразника, що «вкрадається». У такому випадку при впливі наркотику I типу розвивається не звикання, а підвищення чутливості до нього. Крім того, з'являються симптоми зниженої опірності до додаткових впливів. Шкідливий ефект подразника, що вкрадається, відомий і при впливі фізичних факторів. Так, наприклад, простудні захворювання найчастіше виникають за температури зовнішнього повітря в межах небагатьох градусів вище і нижче за нуль. На такі незначні подразники холодом організм реагує мляво, неадекватно, що і є однією з основних причин виникнення простуди. Найшвидше звикання до наркотику I типу розвивається при режимі концентрацій, що підвищуються через 1–2 експозиції; при цьому виявляється СНПО. У випадку наркотиків II типу цей режим викликає нестійке звикання без СНПО; більш стійке з наявністю СНПО вимагає щоденних чотиригодинних експозицій постійних концентрацій, приблизно рівних подвоєним пороговим.

Певною мірою справедливо правило: чим сильніший вплив (чим швидше відбувається накопичення речовини в організмі при інгаляції і чим частіше повторність експозицій), тим швидше і сильніше виявляється звикання, але тим швидше настає його зрив і тим менш імовірна поява стану неспецифічно підвищеної опірності.

На практиці важливо не тільки наскільки швидко настає і якої глибини досягає звикання, але і наскільки тривала фаза звикання щодо тривалості життя тварини (рис. 3).

На виробництві можуть створюватися досить різноманітні режими впливу хімічних факторів. Наприклад, в

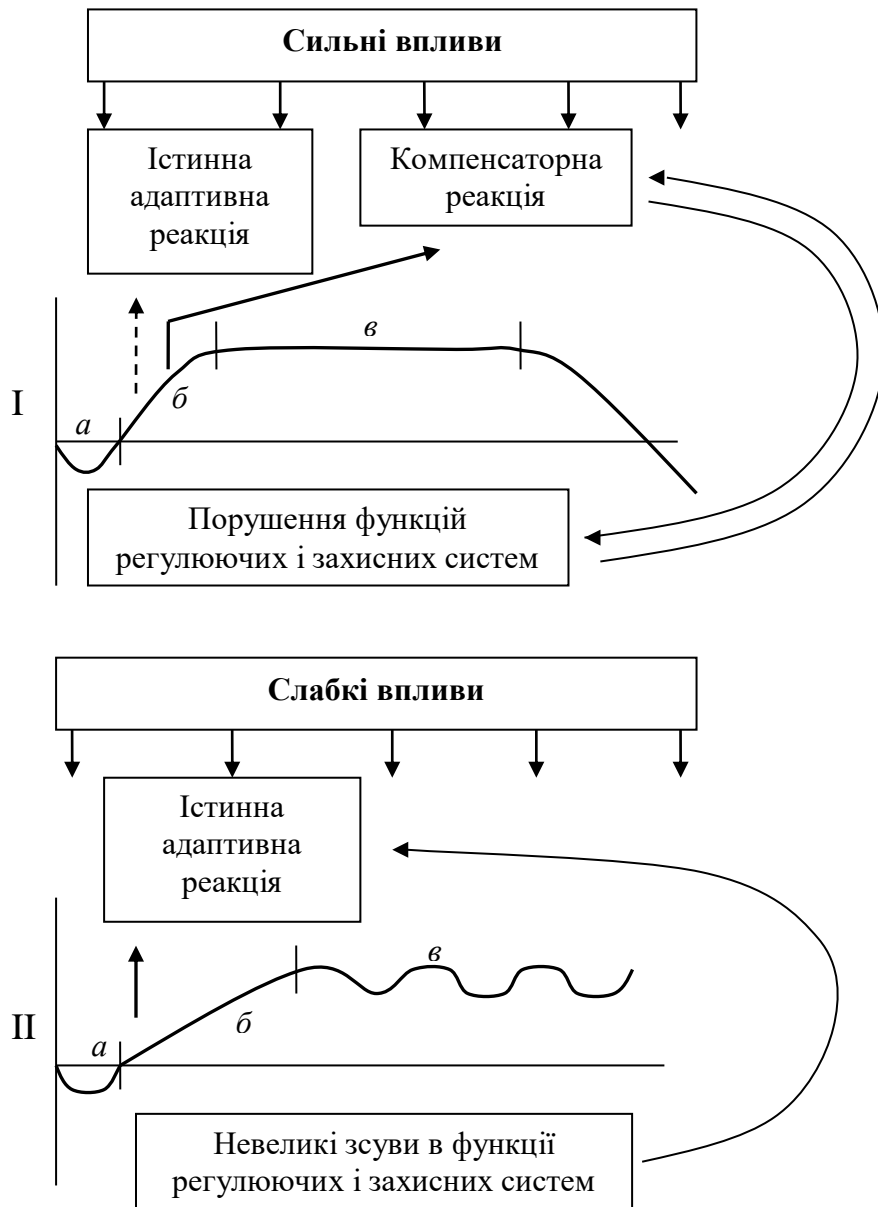


Рис. 3. Схеми результатів повторних сильних (I) і слабких (II) впливів промислових отрут:

I – характерні швидкий перехід від адаптивних реакцій до компенсаторних і двосторонній зв’язок останніх з порушенням функцій регулюючих і захисних систем: фаза первинних реакцій (*a*), змінюється розвитком звикання (*б*), що переходить в більш - менш стійке звикання (*в*), а потім в зрив звикання, пов’язаний з патологічними явищами;

II – фаза розвитку звикання триваліша (*б*), в житті вона може мати місце до відходу на пенсію за віком. Істотних тривалих компенсаторних реакцій не спостерігається

дореволюційний час в калошних цехах заводу «Трикутник» протягом робочого дня створювався режим концентрацій бензину, що поступово підвищувалися, доходючи до 5 мг/л і вище. Такий режим сприяв розвитку у минулому добре відомої гігієністам і профпатологам істерії калошниць.

На сьогодні встановлювані ГДК передбачають лише верхню границю допустимої концентрації, але не враховують фактор режиму впливу (постійного або інтермітуючого), а він, як було показано вище, має не менше значення, ніж величина ГДК. На виробництві необхідно уникати не тільки високих концентрацій шкідливої речовини, але і різких коливань її у вдихуваному повітрі, що особливо несприятливо у випадку отрути, концентрація якої в крові швидко слідує за концентрацією в повітрі.

Фаза первинних реакцій на шкідливий хімічний вплив, звикання і зрив звикання мають місце не тільки в експерименті, але і на виробництві. Зрив проявляється професійним хронічним захворюванням, збільшенням загальної захворюваності і зміною її структури після більш-менш тривалої роботи зі шкідливими речовинами. На заводі синтетичного каучуку захворюваність з тимчасовою втратою працездатності зростає протягом перших двох років роботи, потім стабілізується і знов зростає при 7–10 роках стажу.

Загальна імунологічна реактивність організму найвища, а захворюваність найнижча у осіб, що працюють з нафтопродуктами від 3 до 6 років; після 7–8 років стажу імунологічна реактивність різко знижується, а захворюваність збільшується.

Ті ж три фази зміни стану організму спостерігаються у ряді випадків і при впливі фізичних шкідливих виробничих факторів. Так, на початку роботи, пов'язаної з сильною вібрацією, інтенсивним шумом або різко зміненими метеорологічними умовами, відмічається погіршення стану здоров'я з подальшим (через 2–3 роки) поліпшенням і підвищенням стійкості до діючого фактора. І ще через років 5–10 виявляється погіршення здоров'я і частішають випадки професійної і загальної захворюваності.

На підставі результатів експериментальних досліджень промислові токсикологи зобов'язані дати висновок про токсичність хімічного агента і особливості його дії, розробити, виходячи з цього, рекомендації щодо роботи з даною речовиною і запропонувати гранично допустиму концентрацію (ГДК).

Наявність або відсутність звикання до речовини не повинні прямо впливати на висновок про величину ГДК, але воно має велике значення для рекомендації частіших (за відсутності звикання) і менш частих (за його наявності) медичних оглядів.

Практично на виробництві важливо визначити, як розцінювати відхилення від фізіологічної норми, які спостерігаються при звиканні: вважати їх такими, які лише полегшують пристосування до хімічного фактора, нічим не загрожуючи надалі, або ставитися до них як до препатологічних, що вимагає переведення на іншу роботу.

У людей звикання до промислових отрут супроводжується зменшенням захворюваності непрофесійними хворобами. Виходячи з експериментальних даних, ознаками звикання можуть бути і декілька підвищена збудливість підкіркових відділів центральної нервової системи і щитовидної залози, а також менша активність і реактивність кіркового шару надниркових. При періодичних медичних оглядах потрібно звертати увагу на стан цих органів і систем. Виявлені в експерименті симптоми пригнічення кіркового шару надниркових попереджають про потенційну небезпеку ситуацій. Поява симптомів останнього або симптомів СНПО при періодичних оглядах зазвичай вказує на те, що концентрації шкідливих речовин на виробництві завищені, а не на благополуччя умов.

Таким чином, виявлення при періодичних медичних оглядах симптомів звикання або симптомів СНПО вказують на те, що концентрація хімічних речовин на виробництві може здійснити шкідливу дію на організм і що умови праці повинні бути покращені.

Як же оцінювати звикання? Добре це або погано для організму? Встановлено, що в основі звикання лежить тренування тих систем в організмі, які відповідальні за опірність до шкідливого впливу отрути. Отже, при постійному впливі

отрути системи ці безперервно знаходяться в стані напруження. Рано чи пізно напруження змінюється зривом компенсаторних можливостей організму, вони вичерпуються і хвороба вступає в силу. Значить, звикання до отрут в жодному разі не можна розглядати як явище строго позитивне, оскільки воно може приспати нашу пильність відносно вживання належних заходів щодо попередження дійсних ознак хронічної інтоксикації. Правильніше за все розцінювати звикання як сигнал про небезпеку (бо звикання як таке – результат глибокої перебудови всього організму), яка досить дорого йому обходиться. Існує навіть точка зору, що звикання – це своєрідна форма або, точніше кажучи, етап хронічної інтоксикації, що протікає до певного часу безсимптомно.

3.2. Звикання при комбінованому і комплексному впливі

Звикання до комбінованого впливу різних речовин істотно не буде відрізнятися від звикання до однієї отрути тільки у випадку однонаправленої дії всіх компонентів. Звикання до одночасного впливу речовин різного характеру буде залежати від відносної шкідливості для організму кожного з агентів в їх конкретній концентрації або дозі. Можна припустити, що пристосувальні реакції в першу чергу будуть направлені на найсильніший в цих умовах подразник, до якого і виявляється звикання. Співвідношення сили подразників буде грати основну роль при повторному комбінованому одночасному впливі фізичного і хімічного факторів: наприклад, сильний шум перешкоджає звиканню до окислу вуглецю.

Гігієнічна регламентація вже тепер вимагає спеціальних гранично допустимих величин (ГДВ) для комбінації різних шкідливих факторів. Наразі таких ГДВ практично немає.

Комплексним називається вплив на організм тієї самої речовини, яка надходить різними шляхами. Ті самі хімічні агенти залежно від шляху введення впливають на різні рецепторні поля. Крім того, шляхи надходження визначають характер і швидкість всмоктування, перетворень і виділення з організму. Тому

комплексний вплив не можна ототожнювати з простим збільшенням дози.

Завдання для самоконтролю

1) До швидкого зриву звикання приводить режим впливу отрути

а) інтермітуючий

б) монотонний

в) коливальний

дане твердження справедливе для

I. гідрофобних наркотиків

II. гідрофільних наркотиків

2) Концентрації шкідливих речовин у повітрі, що коливаються безладно, не дають розвинути звикання до отрути при надходженні до організму: а) гідрофільних наркотиків; б) гідрофобних наркотиків.

3) Порівняння комбінованої та комплексної дії отрут

<u>Ефект</u>	<u>Умови</u>	<u>Перебіг у часі</u>
1. комбінований	А. при надходженні до організму отрути кількома шляхами	I. одночасно
2. комплексний	Б. при впливі на організм декількох факторів	II. послідовно

4. Токсичні ефекти при сумісному впливі хімічних і фізичних факторів виробничого середовища

Вплив токсичних речовин на організм людини в умовах виробництва рідко може бути ізольованим від впливу інших несприятливих факторів, таких як висока і низька температура, підвищена, а іноді і знижена вологість, вібрація і шум, різного роду випромінювання та ін. Ефект при комбінованому впливі шкідливих речовин з іншими факторами може виявитися істотно іншим, ніж при ізольованому впливі того або іншого фактора.

Температурний фактор. Вплив зміненої температури на токсичну дію промислових отрут досліджений значно краще (особливо це справедливо відносно підвищеної температури), ніж вплив інших факторів.

Найзагальніший висновок, який може бути зроблений із аналізу робіт про комбіновану дію промислових отрут і високої температури, зводиться до наступного: одночасний вплив шкідливих речовин і підвищеної температури, як правило, підсилює і прискорює розвиток токсичного ефекту. Як правило, але не завжди.

Так, наприклад, одночасний вплив кварцового пилу і підвищеної температури характеризувався ослабленням силікотичного процесу.

Для ряду речовин посилення токсичного ефекту не спостерігалось. Так, наприклад, не виявлялося посилення токсичності аніліну при впливі підвищеної температури (при 35, 40, 45 і 50 °С) в дослідях на собаках, хоча в дослідях на щурах токсичність аніліну посилювалася.

Вираженість токсичного ефекту при поєднаному впливі з підвищеною температурою може залежати від багатьох причин: від ступеня підвищення температури, від виду тварин, від шляху надходження отрути до організму, від тривалості та режиму приманок, від концентрації або дози отрути. Наприклад, було встановлено, що приманка морських свинок і кроликів окислом вуглецю в концентрації до 1,5 мг/л і одночасна дія підвищеної до 29–32°С температури приводили до зниження токсичного ефекту СО. Проте вплив цієї отрути у вищій концентрації (2–8 мг/л) за тієї ж температури характеризувався значним посиленням

токсичної дії. При впливі СО в сполученні з ще вищою температурою токсичний ефект завжди посилювався.

«Температурний компонент» в механізмі розвитку токсичного ефекту пов'язаний, головним чином, із зміною функціонального стану організму – з порушенням терморегуляції, втратою води при високій температурі, почастишанням дихання, прискоренням кровообігу (почастишання дихання і прискорення кровообігу може привести до більшого надходження отрути до організму за той або інший проміжок часу) і багатьох біохімічних процесів, зміною рівня обміну речовин. Тобто вплив отрути відбувається, з одного боку, на змінений організм. Але, з іншого боку, взаємодія організму і отрути, як правило, знижує стійкість організму до впливу високої температури, порушує терморегуляцію. Отже, одночасний вплив на організм шкідливих речовин і підвищеної температури викликає «синдром взаємного обтяження».

Висловлюються рекомендації не тільки враховувати «синдром взаємного обтяження», але і пропонуються «поправочні коефіцієнти» для зниження ГДК. Так, в роботі, присвяченій дослідженню спільного впливу високої температури (36–40 °С) і фосфорорганічного пестициду антио, спостерігали ефект, який перевищує адитивність. На цій підставі автори висловили рекомендацію про введення 5–10-кратної поправки в гранично допустиму концентрацію пестицидів при застосуванні їх в умовах жаркого клімату.

Питання про комбіновану дію токсичних речовин і зниженої температури навколишнього середовища досліджено менше. Пониження температури в більшості випадків веде до посилення токсичного ефекту. Дане твердження справедливо, наприклад, для окислу вуглецю, бензину, бензолу, сірковуглецю, трихлоретилену, аніліну ($C_6H_5-NH_2$), оксидів азоту. Для ряду промислових отрут відомі діапазони температур, для яких характерне не посилення, а ослаблення токсичного ефекту. Для бензину «Калоша» це спостерігалось в діапазоні 21–10 °С; для хлорофосу – при 12 °С; для оксидів азоту – в діапазоні 22–15 °С.

Стосовно отрут – неелектролітів велике значення мають їх фізико-хімічні властивості. Так, наприклад, токсичний ефект наркотиків II типу при дії низьких температур посилюється, а

токсичний ефект наркотиків I типу – знижується. Навпаки, в умовах високих температур токсичність наркотиків II типу знижується, а наркотиків I типу – посилюється.

Підвищена вологість повітря. В деяких випадках результат комбінованого впливу може бути передбачений. Маються на увазі такі отрути, які вступають в хімічну і фізико-хімічну взаємодію з вологою повітря і дихальних шляхів. Так, наприклад, подразнюючий ефект оксидів азоту посилюється внаслідок утворення крапельок азотної і азотистої кислот; токсичність деяких хлорвмісних сполук, які легко гідролізуються, може істотно змінитися у зв'язку з утворенням хлоридної кислоти.

Для речовин, що не вступають у взаємодію з вологою: у ряді випадків підвищена вологість повітря, порушуючи тепловіддачу, може сприяти перегріванню організму і збільшувати його чутливість до впливу отрути.

Барометричний тиск. Дослідження в області токсичної дії при зміненому барометричному тиску досить важливі. По-перше, у зв'язку з широкою програмою океанографічних досліджень і освоєнням континентального шельфу, а, по-друге, у зв'язку з інтенсивним розвитком авіації і освоєнням космічного простору.

Підвищений барометричний тиск (гіпербарія), який викликає різкі зміни багатьох фізіологічних функцій, не може не впливати на ефект взаємодії організму і отрути. Він має проявитися у такій чи іншій формі і ступені «синдром взаємного обтяження».

Гіпоксія. Встановлено, що дія таких отрут, як окисел вуглецю, алкоголь, бензол, оксиди азоту, чотирихлористий вуглець при приманці тварин в умовах гіпоксичної гіпоксії значно посилюється. Встановлено також вплив зниженого атмосферного тиску на вираженість токсичного ефекту (у зв'язку з вивченням впливу гіпоксії). Цікавий натурний експеримент із вивчення токсичної дії деяких пестицидів на теплокровних тваринах (мишах і щурах) в умовах високогір'я (3640 м над рівнем моря) провів О.М. Юсупов (1975 р.). Автор встановив, що в умовах високогір'я токсичність і ступінь кумуляції вивчених речовин в порівнянні з рівнинними умовами

збільшуються. Введення пестицидів при недостатності кисню посилює гіпоксію.

Шум і вібрація. Виробничий шум підсилює токсичний ефект і прискорює його розвиток. Це доведено для окислу вуглецю, стиrolу, нафтових газів, аерозолу борної кислоти та інших речовин. Вібрація підсилює токсичний ефект. У літературі існують дані про таку закономірність для пилу кобальту, кремнієвого пилу, дихлоретану, окислу вуглецю і деяких інших речовин, для летких компонентів епоксидних смол.

Ультрафіолетове опромінювання. Проблема ультрафіолету значного мірою (в порівнянні з іншими факторами) має значення не тільки для промислової токсикології. Забруднення атмосфери великих міст різними шкідливими викидами, несприятливе як таке з чисто токсикологічної точки зору, посилюється тим, що воно веде до зниження природної УФ-радіації, тобто стає ще більш небезпечним і не тільки для контингентів працівників, а для всього населення, включаючи дітей і людей похилого віку. Отже, проблема комбінованої дії токсичних речовин і УФ-радіації стає важливою із загальногігієнічної, екологічної і соціально-гігієнічної точок зору.

Ультрафіолетове опромінювання може знижувати чутливість до етилового спирту, унаслідок посилення окислювальних процесів в організмі і швидшого знешкодження отрути. Відомо про зменшення токсичного ефекту окислу вуглецю при ультрафіолетовому опромінюванні. Причина цього – прискорення дисоціації карбоксигемоглобіну і швидше виведення окислу вуглецю з організму.

Особливості депонування свинцю в організмі за різних режимів ультрафіолетового опромінювання. При комбінованому впливі свинцю з ультрафіолетовим опромінюванням спостерігалось зменшення накопичення свинцю в органах і тканинах та більш інтенсивне виділення його з фекаліями і сечею. У кістках тварин, які опромінювалися, свинцю було в 2 рази менше, ніж у тих щурів, які опромінюванню не піддавалися. Значно менше свинцю було також в зубах, селезінці, легенях, мозку.

Слід звернути увагу на те, що температура зменшує захисний ефект навіть оптимального УФ-опромінювання.

Іонізуюча радіація. Комбінована дія промислових шкідливих речовин та іонізуючої радіації у зв'язку з розширенням атомної енергетики привертає все більшу увагу і токсикологів, і радіологів.

Фактичні дані в більшості своїй відносяться до однократних, гострих випадків. Гострий вплив отрут, які викликають в організмі розвиток гіпоксичного стану, і одночасний або послідовний вплив іонізуючої радіації, як правило, супроводжується ослабленням тяжкості радіаційного ураження. Такий ефект характерний для окислу вуглецю, нітриту натрію, аніліну та його похідних, ціанідів, нітрилів, азидів та інших речовин (кисневий ефект).

Одночасний з радіацією вплив шкідливих речовин, які відносяться до групи сульфгідрильних отрут, навпаки, приводить до посилення радіобіологічного ефекту. До радіосенсибілізуючих отрут відносяться: ртуть і її сполуки, хлороцтова кислота, йодацетамід ($\text{CH}_2\text{I}-\text{CO}-\text{NH}_2$), гіпохлорид калію, хлорне вапно, формальдегід і ряд інших речовин з ненасиченими зв'язками.

Фізичне навантаження. Фізичне навантаження лише умовно може бути віднесене до фізичних факторів зовнішнього середовища. У даній проблемі виразно виділяються три самостійних, але тісно взаємозв'язаних аспекти: 1) вплив фізичного навантаження на дію отрут; 2) вплив отрут на здатність виконувати фізичне навантаження; 3) вплив тренування фізичними навантаженнями на стійкість організму до отрут.

Людина стикається з промисловими отрутами, як правило, виконуючи одночасно значну або меншу фізичну роботу. Це вносить істотні корективи в теорію і практику промислової токсикології. Фізичне навантаження, яке здійснює могутній та різносторонній вплив на всі органи і функціональні системи організму, не може не відобразитися на умовах резорбції, розподілу, перетворення і виділення отрут, а зрештою – на перебігу інтоксикації. Проте передбачити цей кінцевий результат практично неможливо, оскільки він залежить від

багатьох умов: характеру та інтенсивності навантаження, ступеня стомлення, точки прикладання отрути, характеру змін в різних органах і системах.

Динамічні фізичні навантаження (в умовах виробництва це зазвичай навантаження циклічного характеру) активують основні вегетативні системи життєзабезпечення – дихання і кровообіг, підсилюють активність нервово-ендокринної регулюючої системи, а також численні ферментативні процеси та обмін речовин в цілому. Збільшення легеневої вентиляції приводить до зростання загальної дози газоподібних речовин і пари, проникаючих до організму через дихальні шляхи; відповідно збільшується небезпека отруєння наркотиками, подразнюючими парами і газами, токсичним пилом. Швидшому розподілу отрути в організмі буде сприяти збільшення швидкості кровотоку.

Інтенсифікація окислювальних процесів повинна привести до швидкого накопичення продуктів окислення, що особливо небезпечно в тих випадках, коли продукти окислення більш токсичні, ніж сама отрута. Найбільш небезпечним стають всі отрути, які перешкоджають задоволенню зростаючих при фізичній роботі потреб тканин у кисні (метгемоглобіноутворювачі, окисел вуглецю, ціаніди, деякі азиди). Гіперемія шкіри та рясне потовиділення сприяють кращому розчиненню і швидшій резорбції отрут через шкіру.

Все було б порівняно просто, якби фізичне навантаження у будь-якому випадку тільки збільшувало небезпеку отруєння або тяжкість його перебігу. Проте відомо, що зниження функціональної активності системи органів травлення під час роботи, навпаки, ускладнює всмоктування отрут, які поступають в організм через травний тракт. Якщо вдихання летких отрут відбувається не протягом всього робочого дня, а періодично, то виділення їх в проміжках йтиме швидше при досить тривалій роботі внаслідок збільшення легеневої вентиляції. Посилення ферментативних процесів може сприяти швидшому знешкодженню багатьох отрут, наприклад, шляхом їх окислення.

Статичні навантаження. Дія статичних навантажень на організм істотно відрізняється від того ефекту, який викликає динамічна робота. Статичні зусилля не викликають такого

різкого підвищення функцій основних вегетативних систем. Відбувається ця активізація не стільки під час самої роботи, скільки після її припинення (феномен Ліндгарда). При статичних навантаженнях швидше настає стомлення, яке супроводжується вираженими змінами в корі головного мозку і на периферії, – безпосередньо в м'язах. У цьому випадку організм, імовірно, буде більш чутливим до нейротропних хімічних речовин.

Робота може впливати не тільки на «силу» дії отрути, але і на локалізацію пошкодження – парези і паралічі при ртутній і свинцевій інтоксикації розвиваються, в першу чергу, на інтенсивно працюючій руці.

Другим важливим аспектом даної проблеми є оцінка впливу промислових отрут на здатність виконувати фізичне навантаження, іншими словами, на працездатність організму. Гостра і тим більше хронічна інтоксикація знижує працездатність тварин (при плаванні у воді, бігу в третбані, висінні на дерев'яних стрижнях та інших способах дослідження).

Не можна виключити і таку можливість, коли промислова отрута в невеликих концентраціях діє як фармакологічний стимулятор працездатності.

Помітно змінюється тяжкість, а іноді і характер перебігу інтоксикації в організмі, попередньо підданому багатократній дії помірних м'язових навантажень, тобто в фізично тренуваному організмі. В процесі адаптації до м'язових навантажень розвивається, як уже згадувалося, «стан неспецифічно підвищеної опірності», для якого типово підвищення стійкості не тільки до тренуючого організм фактора, але і до багатьох інших впливів, зокрема до дії промислових отрут. Встановлено, що «тренувані» тварини стійкіші до дії етанолу, діетилового ефіру, хлороформу, трихлоретиламіну. Поза сумнівом, що фізична культура і спорт є важливою складовою частиною системи заходів щодо профілактики професійних інтоксикацій.

Харчування. Харчування, як і фізичне навантаження, також лише умовно можна розглядати як зовнішній фактор виробничого середовища.

Інтенсивність і характер дії промислових отрут, безумовно, залежать від кількісного і якісного складу харчового раціону. При аналізі впливу харчування на дію отрут необхідно враховувати три основних напрямки: по-перше, оцінку впливу кількісного і якісного складу харчового раціону на стан організму, ступінь і вираженість токсичного ефекту при впливі хімічних агентів; по-друге, оцінку перспективності спроб впливати на резорбцію, перетворення і виділення отрут збільшенням вмісту в раціоні тієї або іншої групи харчових речовин; по-третє, оцінку ефективності включення в звичайний раціон харчових добавок (спеціальне лікувально-профілактичне додаткове харчування).

Кількісний або якісний дефіцит харчування несприятливо позначається на перебігу інтоксикації. Відомо, що в Німеччині, наприклад, до кінця першої світової війни в результаті важкої продовольчої кризи різко знизилася опірність робітників до дії промислових отрут. Голодування серйозно порушує ряд синтетичних процесів детоксикації, зокрема синтез глюкуронових кислот. Неповноцінне харчування веде до більш виражених змін ваги тіла та інших показників стану піддослідних тварин, які піддавалися хронічній дії отрути. Обмеження кількості корму або переведення тварин на неповноцінне харчування (позбавлення зеленого корму, повноцінних білків і т. д.) стало поширеним методичним прийомом, який дозволяє виявляти шкідливу дію малих концентрацій або доз отрут.

Завдання для самоконтролю

1) Виберіть фізичний фактор, що знижує важкість ураження від більшості хімічних факторів при комбінованому впливі: а) шум; б) гіпертермія; в) УФ-опромінення; г) іонізуюча радіація; д) гіпербарія.

2) Процеси, як зменшують токсичний ефект отрут при роботі людини в умовах динамічного фізичного навантаження: а) учащення дихання; б) учащення кровообігу; в) активізація обміну речовин; г) зниження функціональної активності органів

травлення; д) гіперемія шкіри та рясне потовиділення; е) ферментативна окисна детоксикація отрут; ж) ферментативне окислення до токсичних метаболітів; з) надходження до організму отрут – метгемоглобіноутворювачів.

3) Феномен Ліндгарда проявляється при роботі з хімічними отрутами

а) під час фізичного навантаження

б) після його зняття

і характерний для

I. динамічного фізичного навантаження

II. статичного фізичного навантаження

5. Вікові та статеві особливості метаболізму органічних сполук

Напря́м метаболітичних реакцій. Хоча напря́м метаболітичних реакцій однотипний для ссавців, реакції, які лежать в їх основі, можуть бути різними. Наприклад, ацетилювання ароматичних амінів відбувається у людини, кролика і щура, але не у собаки. Широко здійснюване у більшості ссавців утворення глюкуронідів не має місця у кішки. Глутамінова кон'югація можлива у людини, але у тваринному світі її виявили тільки у шимпанзе.

Вікові особливості метаболізму отрут. Чутливість до деяких отрут може залежати від віку тварин або людини. Як правило, молоді особини більше схильні до отруєння, ніж дорослі. Це пояснюється недостатньою активністю ферментів у молодих особин. Порушення реакцій кон'югації у молодих ссавців залежить від недоліку ферментів, які каталізують утворення глюкуронової кислоти.

Статеві особливості метаболізму отрут. Цікаві дані, які показали, що щури-самки часто чутливіші до дії деяких отрут, ніж самці. Виявилось, що біотрансформація цих отрут у щурів-самців відбувається інтенсивніше. Підвищену діяльність відповідних ферментів пояснюють активуванням їх статевими гормонами самців.

Завдання для самоконтролю

- 1) У чому полягає процес ацетилювання? Чому при ньому знижується токсичність сполук?
- 2) Які процеси кон'югації Вам відомі? Що таке глюкуронова кон'югація?

6. Гігієнічна регламентація та стандартизація

6.1. Історія виникнення гігієнічної регламентації та її завдання

Гігієнічне регламентування несприятливих виробничих факторів виникло у зв'язку зі зростаючою небезпекою їх шкідливої дії, обумовленою розвитком промисловості та розширенням хімічного виробництва.

Регламентація вмісту шкідливих речовин у повітряному середовищі робочої зони складає у наш час лише частину нормативів, що забезпечують санітарну охорону всього оточуючого людину середовища: робочої зони, побутових приміщень, атмосфери населених місць, води водоймищ, харчових продуктів і ґрунту.

Досягнення в справі гігієнічного регламентування пов'язані з іменами гігієністів різних шкіл і, в першу чергу, московської, ленінградської, київської.

З розвитком народного господарства, в тому числі і хімічного виробництва, для захисту здоров'я робітників виникла потреба в теоретичній та експериментальній розробці поняття гранично допустимої концентрації хімічних речовин. Це завдання взяли на себе науково-дослідні установи, що організувалися у той час. У 1923 р. в Москві створюється інститут гігієни праці та професійних захворювань АМН СРСР і незабаром – Ленінградський інститут з вивчення гігієни праці і профзахворювань.

У 1924 р. з'являється перша експериментальна робота щодо обґрунтування допустимого вмісту бензолу, а в 1931 р. були розроблені методи регламентування пилу. Починаючи з 1928 р., Московський інститут охорони праці приступив до обґрунтування допустимого вмісту шкідливих речовин у повітряному середовищі виробничих приміщень. На перших порах був використаний принцип розділення токсичної концентрації на 10, узятий з фармакології.

У 1930 р. з'являється термін «гранично допустима концентрація» (ГДК), який набув поширення і в СРСР, і за кордоном. У 1932р. під головуванням М.В. Лазарєва (Ленінград)

працювала спеціальна бригада вчених ленінградських інститутів, завданням яких було встановлення широкого рекомендаційного списку допустимого вмісту шкідливих речовин у повітрі робочої зони, результатом чого є гігієнічні ГДК для 25 речовин. Встановлені ГДК давали підстави для розрахунків вентиляційних установок і для оцінки результатів проведення тих або інших оздоровчих заходів.

У 1938 р. М.В. Лазарєв заклав теоретичну та експериментальну базу гігієнічної регламентації, створивши «Основи промислової токсикології», де висловив, зокрема, дуже важливе припущення про існування «порогу хронічної дії».

У 1957 р. в Києві відбулася Перша Всесоюзна конференція з гігієни і токсикології інсектофунгіцидів, на якій були запропоновані ГДК для деяких пестицидів, що застосовувалися у сільському господарстві. У тому ж році під керівництвом Л.І. Медведя вийшли «Методичні вказівки з гігієнічної оцінки і нормування отрутохімікатів», які згодом змінювалися і доповнювалися.

Оновлені списки ГДК випускалися в 1959 і 1963 роках. Список 1972 р. містить 494 ГДК для парів і аерозолів та 31 ГДК аерозолів фіброгенної дії. Окрім ГДК, виражених в мг/м³, тут для кожної речовини наведено клас небезпеки та вказаний агрегатний стан, що регламентується: «пари», «пари + аерозолі» або «аерозолі» і відмічені речовини, що представляють небезпеку через можливе проникнення крізь шкіру. За ступенем впливу на людину шкідливі речовини поділено на 4 класи: 1 – речовини надзвичайно небезпечні; 2 – високонебезпечні; 3 – помірно небезпечні; 4 – малонебезпечні. Гранично допустимі концентрації шкідливих речовин є максимально разовими, оскільки їх перевищення не допускається і на короткий час.

Завдання гігієнічної регламентації речовин у повітрі робочої зони випливають із визначення ГДК як таких концентрацій, «які при щоденній роботі тривалістю 8 годин протягом всього робочого стажу не можуть викликати у працівників захворювань або відхилень у стані здоров'я, що виявляються сучасними методами дослідження безпосередньо в процесі роботи або у віддалені терміни».

Робочою зоною вважається простір висотою до 2 м над рівнем підлоги або майданчика, на якому знаходяться місця постійного або тимчасового перебування працівників.

Саме визначення ГДК містить обґрунтування для зміни прийнятих раніше величин, при отриманні нових даних про токсичність вже регламентованої шкідливої речовини потрібно переглянути прийняті ГДК. Наведемо приклади, які підтверджують справедливість сказаного. Так, ГДК бензолу змінювалося чотири рази – з 200 мг/м³ до 100 мг/м³ (1930, 1947 р.) і потім до 50 мг/м³ (1954 р.), 20 (1963 р.) до 5 (1971 р.); ГДК аніліну – з 10 мг/м³ (1930 р.) до 5 (1954 р.), 3 (1963 р.) до 0,01 мг/м³ (1973 р.).

Кількісні дослідження токсичності проводять токсикологічні лабораторії гігієнічних науково-дослідних інститутів, медичних вищих навчальних закладів і санітарно-епідеміологічних станцій.

ГДК служать для проектування виробничих будівель, вентиляції та обладнання, є юридичною основою попереджувального та поточного санітарного нагляду і підставою для оцінки ефективності оздоровчих заходів. Природно, що однією з головних практичних задач промислової токсикології є більш точне встановлення ГДК, оскільки заниження їх веде до непродуктивної витрати народних коштів, а завищення – до захворювань працівників, тобто до невиконання основного завдання гігієнічної регламентації.

6.2. Методи встановлення ГДК шкідливих речовин у повітрі робочої зони

За останні роки розроблено єдині методи проведення токсикометрії для всіх промислових хімічних речовин. Розроблено також окремі методи для токсикологічних досліджень токсичного і нетоксичного пилу, отрутохімікатів, канцерогенів і алергенів. Часткова уніфікація методів дослідження та стандартизація термінології дають можливість узагальнення, систематизації і порівняння отрут за їх біологічною дією, а також створюють нові передумови для розвитку теорії токсикометрії.

Організація токсикологічних досліджень включає в себе попередню токсикологічну оцінку, повну токсикологічну оцінку і клініко-статистичний метод або натурні дослідження впливу нової хімічної сполуки на працівників.

Попередня токсикологічна оцінка речовини починається під час розробки проектного завдання або технологічного проекту. Спільними зусиллями токсикологів і хіміків проводиться розгляд теоретичних схем синтезу речовини, вивчення кінетики відповідних реакцій, а також літературних відомостей про токсичність і небезпечність початкових і проміжних продуктів. На підставі фізико-хімічних властивостей, а також структурної хімічної формули досліджуваних нових речовин обчислюються токсикологічні показники та орієнтовні гранично допустимі концентрації. Можливе орієнтовне регламентування і за аналогією з близькою за хімічною будовою речовиною шляхом екстраполяції й інтерполяції в рядах одного класу сполук. Більш надійні результати розрахунків орієнтовних ГДК для повітря робочих приміщень можуть бути отримані на підставі експериментального визначення смертельної концентрації і дози на дрібних тваринах. Для попередньої оцінки токсичності прискореним методом один науковий співробітник з помічником протягом шести тижнів можуть дати попередню токсикологічну оцінку чотирьох речовин. Орієнтовні розраховані ГДК доводять до відома районної санітарно-епідеміологічної станції, де ними тимчасово користуються для оцінки і контролю за роботою лабораторних і напівзаводських установок, коли впливу нової маловивченої речовини піддаються не більше 100 працівників. Окрім контролю за складом повітряного середовища дослідних виробництв, СЕС проводить обов'язкові періодичні огляди працівників.

Попередня токсикологічна оцінка дає не тільки орієнтовну величину ГДК, але і поняття про загальний характер дії речовини (наркотичний, подразнюючий, гемолітичний і т. п.), вказує на можливість шкіряно-резорбтивного впливу, ступінь небезпеки гострого отруєння при аварійних ситуаціях, припущення про наявність специфічної дії.

Результати попередньої токсикологічної оцінки речовини містять наступні кількісні характеристики: відомості про фізико-

хімічні властивості (насичуючу концентрацію – C_{20} , коефіцієнти розподілу «вода–повітря» – λ і «масло–вода» – K), про середньо-смертельні дози (DL_{50}) і концентрації (CL_{50}), про відношення CL_{50}/C_{20} (яке надає деяке уявлення про реальну небезпеку гострого отруєння) і практичні рекомендації. Практичні висновки сприяють вибору оптимальної профілактичної медицини, технології і засобів промислової санітарії (організація і розрахунок вентиляції, внутрішня обробка приміщення, розташування і виконання технологічного обладнання), а також вибору найменш токсичної речовини з ряду еквівалентних з технологічних позицій.

Повна токсикологічна оцінка речовини включає в себе гострі і підгострі досліди на тваринах, хронічні досліди на тваринах, вивчення віддалених наслідків, обстеження працівників на напівзаводських або лабораторних установках. Детальні токсикологічні дослідження можуть завершуватися серією додаткових досліджень, зокрема вивченням механізмів дії, розробкою прийомів ранньої і диференціальної діагностики, а також розробкою методів лікувальної профілактики та експериментальної терапії.

Повна токсикологічна оцінка нової речовини повинна бути завершена до прийому промислового об'єкта в експлуатацію.

До моменту запуску технологічного процесу технічний керівник (головний інженер) підприємства повинен мати токсикологічний паспорт на кожну нову речовину, ГДК для якої відсутня. Під час детального токсикологічного вивчення уточнюються параметри одноразової дії. Встановлюються однократні порогові дози і концентрації D_{\min} і C_{\min} ($DLim_{ac}$ і $CLim_{ac}$). Для визначення порогу однократної дії необхідне встановлення показників, які відображали б підсумок сукупності патологічних змін, що викликаються отрутою, і в той же час відповідали б початковим стадіям цих змін, тобто інтегральних показників. Вони відображають стан вищої нервової діяльності, м'язової працездатності, енергетичних процесів і т. п. Зона гострої дії, що розраховується як $Z_{ac} = \frac{CL_{50}}{Lim_{ac}}$, є інтегральним

показником компенсаторних властивостей організму, його здатності до знешкодження і виведення отрути і компенсації

пошкоджених функцій. Чим вужче зона гострої дії, тим більше небезпека речовини при одноразовому впливі.

Найвідповідальнішими і трудомісткими є хронічні експерименти на тваринах для обґрунтування ГДК. Тривалі експерименти проводять на декількох видах тварин (на мишах, щурах, кроликах) протягом 4–6 місяців, піддаючи їх щоденним (окрім вихідних) приманкам тривалістю не менше, ніж по 4 години. Для порівняння ступеня небезпеки речовин з метою гігієнічної регламентації прийняті показники, за результатами яких побудована класифікація (табл. 3).

Таблиця 3

Класифікація шкідливих речовин за ступенем небезпеки (за ГДК) і за ступенем токсичності (за CL_{50} і DL_{50})

Показник	Речовини небезпечні або токсичні			
	надзвичайно I	високо II	помірно III	мало IV
ГДК, мг/м ³	< 0,1	0,1-1	1,1-10	> 10
CL_{50} , мг/л	< 0,5	0,5-5	6-50	> 50
DL_{50} через ШКТ, мг/кг	< 15	15-150	151-1500	> 1500
DL_{50} через шкіру, мг/кг	< 100	100-499	500-2500	> 2500

Поріг хронічного впливу встановлюється при випробуванні не менше двох-трьох концентрацій, одна з яких виявиться ближчою до порогової, ніж інші. Він встановлюється за зміною показників (відібраних після підгострого експерименту), які включають інтегральні і неодмінно специфічні тести. Стан організму піддослідних тварин оцінюється за зміною функцій на рівні цілісного організму, окремих органів і систем, на клітинному і субклітинному рівнях. Порогом шкідливої дії речовини вважається така мінімальна його концентрація (доза), при впливі якої виникають зміни, що виходять за межі фізіологічних пристосовницьких реакцій, або прихована (тимчасово компенсована) патологія.

Отриманий поріг хронічної дії вимагає визначення так званого «коефіцієнта запасу» для переходу до ГДК. На коефіцієнт запасу ділиться експериментально отримана в хронічному досліді порогова концентрація. При цьому враховується: 1) ступінь кумуляції (коефіцієнт кумуляції), 2)

абсолютна токсичність речовини, 3) її леткість, 4) зони гострої і хронічної дії, 5) видові відмінності в токсичності. Коефіцієнт запасу збільшується при вираженій шкіряно-резорбтивній дії. Найменші коефіцієнти запасу найчастіше застосовуються для подразнюючих речовин (2–4). Найбільш часто використовуваний коефіцієнт запасу дорівнює 10.

З метою збільшення чутливості випробувань і укорочення хронічного досліду широко застосовуються постановка тварин в несприятливі умови або використання їх в періоди особливо напруженої життєдіяльності (до числа їх належать: тимчасова якісна або кількісна недостатність харчування, в результаті якої токсична дія виявляється в затягуванні відновного періоду для ваги піддослідних особин порівняно з контрольними; часте застосування фізичних навантажень; інфікування тварин; використання тварин, що ростуть, або самок в період вагітності і т. п.).

Своєрідність окремих груп речовин викликала необхідність розробки ряду спеціальних методів експериментального встановлення ГДК. Мова йде про канцерогени, алергени, отрутохімікати, токсичний і нетоксичний пил, подразнюючі гази і пари. Окрім загальноприйнятих і обов'язкових етапів експериментального дослідження для перерахованих груп отрут застосовуються додаткові проби.

Клініко-статистичний метод (натурне дослідження) здійснюється протягом перших трьох років роботи нової технологічної установки, але може продовжуватися і пізніше для вивчення віддалених наслідків впливу речовини на працівників, у тому числі і в комплексі з іншими несприятливими факторами. Клініко-статистичний метод не може замінити експериментальний, але доповнює останній і дає можливість перевірити затверджену на основі експерименту ГДК.

На цьому третьому етапі дослідження проводять поглиблене гігієнічне обстеження підприємства, що включає вивчення технологічного процесу з несприятливими факторами, які з нього випливають, роботу санітарно-технічних засобів, продуктивність і ефективність вентиляційних установок, перевіряють динамічний аналіз повітряного середовища з реєстрацією коливань концентрацій досліджуваної отрути. Опис

санітарних характеристик окремих професій дозволяє отримати найбільш повне уявлення про діяльність працівників в основних професіях. Розробка обліково-статистичних відомостей про захворюваність з тимчасовою втратою працездатності та аналіз отриманих даних при періодичних медичних оглядах, зіставлені з фактичними концентраціями в цеху, є основним матеріалом, на якому базується оцінка діючих ГДК. Всі дослідження в цілому вносять необхідні корективи до санітарних «нормативів», дозволяють уточнити медико-технічні вимоги до організації процесу, до планування і внутрішньої обробки приміщень, санітарно-технічних пристроїв, вибору індивідуальних засобів захисту.

Клініко-статистичний метод перевірки і обґрунтування ГДК стикається з рядом труднощів. По-перше, в повітрі робочої зони найчастіше присутня не одна будь-яка речовина, а різні отрути і при цьому в непостійних концентраціях. По-друге, зміна здоров'я робітників відбувається не так швидко услід за зміною складу повітряного середовища. Наприклад, знайдені при обстеженні зміни можуть бути наслідком початкового періоду введення цеху, коли нерідкі випадки перевищень ГДК. Після тривалішого часу роботи із вмістом речовини на рівні ГДК чергове обстеження може не виявити відмінностей в стані здоров'я працівників у порівнянні з контрольною групою.

Виникають труднощі й при спеціальному підборі контрольних груп робітників. Підбір робітників у різних цехах і підприємствах, в яких маються різні концентрації тієї самої отрути, найбільш обґрунтований.

Статистична обробка даних великого матеріалу елімінує випадкові відхилення і виявляє значення постійного фактора. Але постійним фактором можуть бути, окрім різниці в концентрації присутньої отрути, відмінності в умовах роботи, побуту, взаємин, що склалися на підприємстві, умов харчування в заводській їдальні і т. ін. Завдяки всьому цьому ГДК, що виправляється на підставі клініко-статистичного матеріалу, теж не є дуже надійною і не виключає подальшого перегляду.

Для нормування органічних речовин з коефіцієнтами розподілу між кров'ю і повітрям λ порядку декілька сотень і вище коливання концентрацій не мають особливого значення. У

цих випадках можна спиратися саме на середні концентрації у повітрі. Для речовини з λ порядку одиниць або одного десятка вагоме значення набувають «пікові» концентрації, виміри яких стають необхідними. Не тільки «пікові» концентрації відіграють роль в останньому випадку, але також розмах і частота коливань, оскільки різкі та часті коливання навіть у випадках більш низьких середніх концентрацій виявляються шкідливішими, ніж постійні або такі, що мало змінюються впродовж експозиції.

Ні ГДК, ні середньозмінні концентрації не захищають від різких коливань концентрацій речовин у крові, про шкідливість яких гігієністам необхідно пам'ятати, зустрічаючись з отрутами, що швидко насичують кров. У таких випадках усунення різких і частих коливань концентрацій у повітрі не менш, а іноді і більш важливе, ніж дотримання ГДК.

Відомо, що індивідуальна чутливість різних людей до тих або інших шкідливих речовин широко варіює. Якщо ставити завдання, щоб ГДК були настільки малими, що не могли б у жодної людини викликати захворювання, то величини ГДК довелося б встановлювати у багато разів меншими, ніж це потрібно для величезної більшості робітників. Для попередження захворювань в таких випадках на практиці існують незрівнянно більш реальні заходи: медичний контроль стану здоров'я всіх людей, що приймаються на роботу, пов'язану з шкідливістю, і періодичні медичні огляди. Ці заходи захищають від отруєнь особливо чутливих індивідуумів.

Важливими для оцінки токсичності нових промислових речовин і встановлення їх ГДК є дані про співвідношення концентрацій речовин на різних рівнях токсичності і фактично спостережуваних на робочому місці. Наочне уявлення про це надає рис. 4.

Суміщення двох горизонтальних осей виявилось можливим завдяки тому, що у вказаних границях збільшення температури кипіння на $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ відповідає збільшенню P в 10 разів (до $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ майже точно, а вище – менш задовільно). Дрібні риси утворюють лінію, що проходить через найвищі концентрації, які реєструвалися в повітряному середовищі виробничих приміщень. Із рисунку можна зробити важливий висновок про те, що для малотоксичних і слабокумуляуючих речовин при їх

високій леткості (t° кипіння яких $\leq 127^{\circ}\text{C}$, тобто $P > 7$ мм рт. ст.) величини ГДК будуть такими, що їх перевищення на виробництві може бути дуже рідкісним. Тому подібні речовини не потребують негайної регламентації.

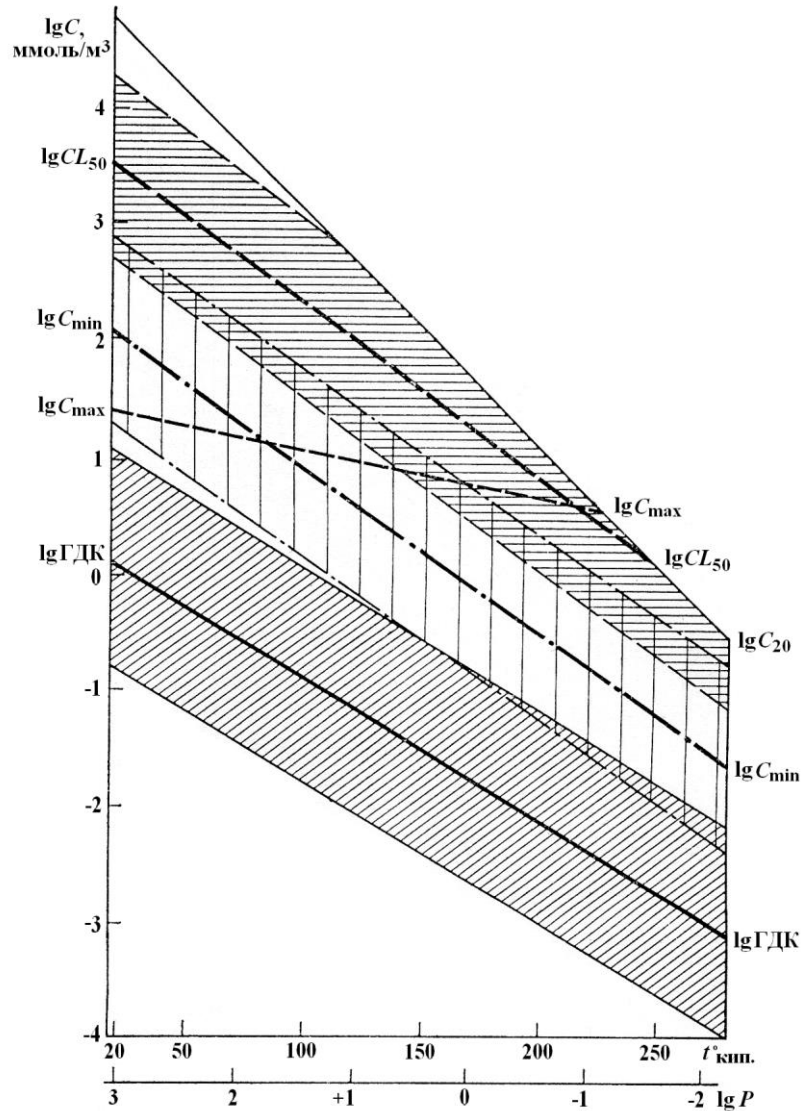


Рис. 4. Логарифми концентрацій шкідливих речовин, що насичують простір при 20°C (C_{20}); максимальних концентрацій, що спостерігалися в робочій зоні (C_{max}); CL_{50} ; C_{min} і ГДК залежно від $t_{\text{кип}}^{\circ}$ або $\lg P$ (жирні лінії). Тонкі лінії, паралельні жирним лініям, відзначають границі, в яких знаходяться 2/3 відповідних величин. Всі концентрації виражені в моль/м³. Лінії регресії приведені при їх графічному визначенні

6.3. Гігієнічна регламентація пилу, пестицидів, алергенів, канцерогенів і речовин, що спричиняють генетичні ефекти

У токсикології в основі регламентації пилу, що знаходиться у вдихуваному людиною повітрі, лежать вагові, виражені в мг/м³, концентрації. ГДК пилу є максимально разовими. Мета ГДК – попередити не тільки захворювання пневмоконіозами, але і бронхітами. Існують спеціальні методичні вказівки до обґрунтування ГДК аерозолів (пилу і диму) фіброгенної дії.

При експериментальному дослідженні характеру дії пилу на тваринах (зазвичай щурах) застосовують інтратрахеальні та інгаляційні способи введення. Для обґрунтування ГДК в кожній серії дослідів використовують не менше 10–12 тварин і стільки ж контрольних. Після одноразового запилення тварин умертвляють через 3, 6 і 9 місяців, а при слабофіброгенному пилу – через 12–15 місяців. Дослідження ведуть патогістологічними методами. Критеріями оцінки служать характер і ступінь фіброзу та інших змін в легенях. Відзначають переважання вузликового або проміжного фіброзу, ступінь і характер склерозу.

ГДК пестицидів встановлюють за найчутливішими показниками на основі експериментальних досліджень, що проводилися на тваринах.

Регламентація алергенів, так само як і канцерогенів, має свої труднощі у визначенні порогових доз або концентрацій. В цьому випадку використовують статистичні прийоми для оцінки частоти і сили сенсibiliзуючої дії і визначення швидкості наростання титру антитіл. Імунологічні дослідження в оцінці такого роду речовин стали обов'язковими. Допустимий вміст алергенів обґрунтовується експериментальними дослідженнями на тваринах при інгаляції або контакті алергену зі шкірою і слизовими оболонками. Аплікації речовини повторюють від 4 до 30 разів. Вводять додатковий коефіцієнт запасу (від 2 до 10 залежно від інтенсивності алергічної дії) окрім звичайного коефіцієнта, отриманого за матеріалами загальнотоксичної дії даної речовини.

Вірогідність бластомогенної, мутагенної або інших видів специфічної дії з'ясовується під час попередньої оцінки

речовини при аналізі його структурної формули, а потім дослідження ведуться за детально розробленою методикою в тривалих експериментах.

Онкологи і гігієністи тривалий час не знаходили єдності в підходах до обґрунтування ГДК канцерогенів, висловлювалися вимоги повного виключення їх з навколишнього середовища. Досвід санітарії свідчить, що саме введення жорсткої ГДК служить стимулом для технічної думки в справі охорони навколишнього середовища. Допустимі величини викидів канцерогенних речовин мають встановлюватися мінімальними і реально досягатися при роботі машин і агрегатів в оптимальному в технічному відношенні режимі. Сьогодні необхідність регламентації канцерогенів стала очевидною.

ГДК для канцерогенів встановлюють в спеціальних тривалих дослідах, що проводяться не менше, ніж на двох видах тварин. Канцерогенну речовину вводять різними шляхами окремим групам тварин: інгаляційно, з їжею, нашкірними аплікаціями. Враховують число і терміни виникнення пухлин залежно від концентрації і тривалості експозицій або загальної дози речовини. Беруть до уваги розподіл пухлин по окремих органах; проводять їх патоморфологічне вивчення. Так, наприклад, ГДК для типового і сильного канцерогену – 3-, 4-бензпірену – встановлено виходячи саме з його канцерогенної активності: вона рівна $0,00015 \text{ мг/м}^3$.

Експеримент для обґрунтування ГДК речовин з генетичною активністю проводять на білих щурах, мишах і кроликах не менше, ніж на 3 поколіннях тварин. Залежно від ступеня небезпеки наслідків для потомства приймають коефіцієнти запасу від 20 до 100.

6.4. Біологічні гранично допустимі концентрації та експозиційні тести

Разом зі встановленням ГДК шкідливих речовин у повітрі виробничих приміщень, останнім часом проводяться роботи з обґрунтування біологічних граничнодопустимих концентрацій (БГДК).

Річ у тому, що за вмістом шкідливої речовини в повітрі далеко не завжди можна судити про дозу отрути, яку людина поглинає за робочий день. Перш за все, тут слід вказати на можливість проникнення шкідливої речовини в організм не тільки з вдихуванням повітрям, але й іншими шляхами – в основному через шкіру. Реакція на отруйні сполуки може залежати від статі та віку працівників, тяжкості виконуваних робіт, перенесених раніше захворювань, пристрасті до алкоголю, інтенсивності обмінних процесів і багатьох інших індивідуальних факторів, які важко враховуються. У зв'язку зі сказаним певною засадою в оцінці санітарно-гігієнічних умов праці є визначення отрути в організмі робочих. Матеріалом, що використовується для цієї мети, зазвичай служить вдихуване повітря, кров або сеча; при роботі з органічними речовинами найчастіше досліджуються їх метаболіти. Як правило, всі аналізи, особливо з металами, проводять суворо кількісно, оскільки багато речовин містяться в тілі людини і в нормі.

Основне завдання зводиться до встановлення «критичної границі», тобто визначення тієї кількості отрути, яка циркулює в організмі, але не викликає ще інтоксикації.

Наведемо приклади біологічних ГДК для деяких неорганічних речовин: свинець у крові – 60 мкг/г; свинець у сечі – 0,2 мг/л; миш'як у сечі – 0,1 мг/л; сірковуглець у сечі – 0,015 мг/л. Органічні сполуки: трихлоретилен – за сумою метаболітів (трихлороцтова кислота і трихлоретанол) – 70–75 мг/л сечі; тетрахлоретилен (за метаболітом трихлороцтовою кислотою) до 30 мг/л сечі; анілін (за метаболітом пара-амінофенолом) – 10–12 мг/л сечі; динітро-ортокрезол – менше 20 мкг/г крові і т. д.

Корисна також кореляція, яка встановлюється між вмістом отруйної сполуки або її метаболіту в будь-якому біосередовищі і концентрацією цієї сполуки в повітрі («експозиційний тест»). Так, наприклад, показано, що виявлення мигдалевої кислоти (метаболіту стиролу) і атролактової кислоти (метаболіту α -метилстиролу) в сечі у людей можливе тільки в тому випадку, якщо концентрації стиролу і α -метилстиролу в повітрі були вищими за їх ГДК.

Визначення БГДК не виключає необхідності встановлення ГДК для повітря робочої зони і не може замінити її, а є лише додатковим критерієм.

6.5. Особливості гігієнічної регламентації в різних країнах

Поняття гранично допустимої концентрації відрізняється від відповідних зарубіжних характеристик. Підкреслимо ще раз, що ГДК у повітрі робочої зони є максимально разовими.

У США є поняття «величина порогової границі». Воно включає середню концентрацію шкідливих речовин за зміну, при цьому їх разові концентрації, що спостерігаються протягом зміни, не лімітовані. Гігієністи США вважають, що середньозважені концентрації характеризують умови, за яких практично всі працівники можуть щодня піддаватися впливу без шкідливого результату. Разом з тим вони визнають, що унаслідок широкого діапазону індивідуальної чутливості людини експозиція на рівні «порогової границі» або нижче неї може привести окремих осіб до дискомфорту або професійного захворювання. Таким чином, нормативи, прийняті в США, не гарантують відсутність порушень стану здоров'я працівників. У США, Англії та інших розвинених країнах опубліковані переліки допустимих концентрацій шкідливих речовин у повітрі промислових приміщень не мають юридичної сили, а є лише рекомендаціями, які можуть використовуватися в якості робочих орієнтирів для оцінки і контролю складу повітря.

Величини допустимих концентрацій, рекомендовані в США, як правило, вищі, ніж наші ГДК, не дивлячись на те, що вони є середніми за зміну.

У США 73 % регламентацій засновано на орієнтовних експресному та статистичному методах і на експериментах на людях-добровольцях, тоді як в СНД практично всі ГДК базуються на експериментальних дослідженнях на тваринах з дуже короткочасними експозиціями на людях з подальшою перевіркою у виробничих умовах.

Таблиця для загального порівняння ГДК СНД і величин порогових границь США, що відносяться до токсичних газів і парів (табл. 4), показує, що прийняті в СНД ГДК значно

**Розподіл прийнятих в СНД ГДК парів і газів
і подібних концентрацій в США**

Кількість речовин	Концентрація токсичних газів і парів, мг/м ³							
	ГДК СНД				США			
	< 0,1	0,1-1,0	1-10	> 10	< 0,1	0,1-1,0	1-10	> 10
у абсолютних величинах	73	153	138	68	39	83	74	190
у % до загальної кількості	17,4	35,0	32,1	15,5	10,0	21,6	19,1	49,3

жорсткіші, оскільки найбільша група речовин відноситься до класів надзвичайно і високонебезпечних (52,4 %), у США таких тільки 31,6 %, а майже половина «норм» виявляються оціненими як малонебезпечні. 26 речовин, регламентованих у нас як надзвичайно і високонебезпечні, в США віднесені до малонебезпечних.

З 226 надзвичайно і високонебезпечних речовин, ГДК яких встановлені в СНД, тільки 67 є в списку США і лише для 10 з них допустимі рівні співпадають, а останні в 2–240 разів перевищують українські ГДК.

6.6. Гігієнічна стандартизація

Небезпека токсичної дії може бути знижена, крім встановлення граничного вмісту шкідливих речовин у повітрі робочої зони, ще обмеженням особливо токсичних летких домішок у окремих хімічних сполуках, сумішах, технічних рідинах, багатьох хімічних продуктах, а також відповідною регламентацією рецептур, технологічних процесів. Такий напрям гігієнічної регламентації отримав найменування гігієнічної стандартизації. Під останньою розуміється встановлення дозволених кількостей таких домішок, контроль за їх вмістом шляхом внесення вироблених обмежень до

Державних стандартів, тимчасових або постійних технічних умов.

Одними з найпоширеніших і відомих продуктів, які можуть містити високоотруйні домішки, є органічні розчинники. Звичайно це суміші непостійного складу, в яких кількості найнебезпечніших складових інгредієнтів або особливо небезпечних забруднюючих домішок можуть коливатися в значному діапазоні. Наприклад, у бензинах вміст ароматичних вуглеводнів, залежно від родовища нафти і способу отримання бензину, коливається від 3 до 40–50 %. У деревно-спиртових розчинниках або синтетичних і гідролізних спиртах значно варіює кількість найнебезпечнішого метилового спирту, а в бутилових спиртах – подразнюючих ненасичених сполук.

Високомолекулярні синтетичні матеріали містять залишки часом дуже токсичних мономерів (через неповну полімеризацію або конденсацію), а також інші леткі домішки багатьох інгредієнтів, що додаються (пластифікаторів, антиоксидантів та інших «добавок»). Наприклад, домішка вільного формальдегіду в різних зразках сечовиноформальдегідної смоли коливалася від 2 до 8 %. Отруйні домішки вихідної сировини і високотоксичні напівпродукти, що утворюються в ході технологічних процесів, обумовлюють небезпеку готових продуктів. Відомо, що, наприклад, миш'як переходить в сірчану кислоту з сірчаного колчедану; миш'яковистий і фосфористий водні утворюються з відповідних неметалів, що містяться в карбіді кальцію.

Реальну небезпеку представляють продукти високотемпературної перегонки кам'яного вугілля, нафти, сланців завдяки утворенню в них поліциклічних вуглеводнів і серед них явного канцерогену (3-, 4-бензпірену). Токсичні домішки небезпечні не тільки своєю загальнотоксичною дією, але і завдяки подразнюючому ефекту, що робить нестерпним навіть саме незначне забруднення основної сполуки, наприклад, вміст навіть 1 % ненасичених сполук в малотоксичних фторвуглеводнях.

Але залишається ще величезна кількість хімічних сполук, розчинників, різних технічних рідин, численних полімерних матеріалів (пластмас, синтетичних смол, каучуків, волокон і т.

д.), рецептура яких і кількість особливо отруйних забруднень представляють небезпеку для здоров'я.

В основу гігієнічної стандартизації можуть бути покладені результати експериментальних токсикологічних досліджень нових хімічних речовин, їх сумішей, готових продуктів. Мають враховуватися також умови їх отримання і застосування (нагрівання, механічна обробка, ступінь контакту і т. д.), натурні умови, концентрації в повітрі робочої зони, вплив (подразнюючий або інший) залежно від рецептури або вмісту небезпечних домішок. У інших випадках гігієнічну стандартизацію корисно або навіть необхідно поширювати і на технологічний регламент, оскільки нагрівання до високих температур, наприклад, таких сполук, як фреони, хлоровані вуглеводні, фторовані полімери, представляють небезпеку отруєння продуктами деструкції самих сполук і забруднюючих їх домішок.

Гігієнічна стандартизація повинна також передбачати обов'язкове забезпечення всіх хімічних речовин, що випускаються, і продуктів спеціальними паспортами (сертифікатами), в яких указуються (крім посилань на ДСТУ або технічні умови) дані аналізу партії речовини (продукту) для можливості оцінки конкретного матеріалу і своєчасної профілактики.

У справі гігієнічної регламентації, зокрема, гігієнічної стандартизації, значну роль також відіграє санітарна хімія. Остання повинна своєчасно розробляти методи аналізу самих хімічних сполук, продуктів синтезу і найчутливіші методи визначення токсичних домішок в самих хімічних сполуках і хімічних товарах, а також в газо-пароповітряних сумішах навколишнього середовища, особливо при деструкції індивідуальних сполук або багатьох синтетичних матеріалів та інших речовин.

Завдання для самоконтролю

1) У чому полягає різниця між попередньою та повною токсикологічною оцінкою речовин?

2) Перелічте особливості клініко-статистичного методу дослідження токсичності сполук.

- 3) Назвіть основні етапи гігієнічної регламентації пилу, пестицидів, алергенів і канцерогенів.
- 4) Що таке біологічні гранично допустимі концентрації?
- 5) Які задачі гігієнічної стандартизації?

Література

1. Хоботова Е.Б. Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Основи екологічної токсикології»/ Э.Б. Хоботова. – Х.: ХНАДУ, 2004. – 64 с.
2. Шумейко В.М. Екологічна токсикологія / В.М. Шумейко, І.В. Глуховський, В.М. Овруцький, В.Я. Шевчук. – К.: АТ «Видавництво «Столиця», 1998. – 204 с.
3. Хоботова Е.Б. Основи екологічної токсикології. Тестові завдання до контролю знань студентів напряму «Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування»/ Е.Б. Хоботова, М.І. Уханьова. – Х.: ХНАДУ, 2008. – 68 с.
4. Хоботова Е. Б. Основи екологічної токсикології: навчальний посібник / Е. Б. Хоботова, М. І. Уханьова, О. М. Крайнюков. – Х.: ХНАДУ, 2012. – 280 с.
5. Основи екологічної токсикології: підручник / О. І. Семенова, Н. О. Бублієнко. – К.: НУХТ, 2014. – 265 с.
6. Токсикологічна хімія: підручник / І. В. Ніженковська, О. В. Вельчинська, М. М. Кучер. – К.: Медицина, 2020. – 372 с.
7. Екологічна токсикологія: навчально-методичний посібник / М. Петровська. – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2014. – 116 с.

Зміст

Вступ.....	3
1. Гострі та хронічні інтоксикації при різних режимах впливу токсичних речовин.....	4
1.1. Порогові концентрації при однократному впливі отрути.....	4
1.2. Хронічні інтоксикації при інтермітуючих впливах отрути.....	7
Завдання для самоконтролю.....	10
2. Розрахунок відсотка вмісту в крові карбоксигемоглобіну.....	11
Завдання для самоконтролю.....	12
3. Особливості звикання до дії отрут.....	13
3.1. Звикання за різних режимів впливу отрут	13
3.2. Звикання при комбінованому і комплексному впливі...	19
Завдання для самоконтролю.....	20
4. Токсичні ефекти при сумісному впливі хімічних і фізичних факторів виробничого середовища.....	21
Завдання для самоконтролю.....	28
5. Вікові та статеві особливості метаболізму органічних сполук.....	30
Завдання для самоконтролю.....	30
6. Гігієнічна регламентація та стандартизація.....	31
6.1. Історія виникнення гігієнічної регламентації та її завдання.....	31
6.2. Методи встановлення ГДК шкідливих речовин у повітрі робочої зони.....	33
6.3. Гігієнічна регламентація пилу, пестицидів, алергенів, канцерогенів і речовин, що спричиняють генетичні ефекти	41
6.4. Біологічні гранично допустимі концентрації та експозиційні тести.....	42
6.5. Особливості гігієнічної регламентації в різних країнах	44
6.6. Гігієнічна стандартизація.....	45
Завдання для самоконтролю.....	47
ЛІТЕРАТУРА.....	49

