



Промышленные яды

Промышленные яды

- **Яд** – химический компонент среды обитания, поступающий в количестве (реже – качестве), не соответствующем врожденным или приобретенным свойствам организма, и поэтому несовместимый с его жизнью.
- **Профессиональные яды** – это химические вещества, встречающиеся в процессе трудовой деятельности человека в качестве исходных, промежуточных, побочных или конечных продуктов в форме газов, паров или жидкостей, а также пылей, дымов или туманов, оказывающие вредное действие на работающих людей в случае несоблюдения правил техники безопасности и гигиены труда и как следствие последнего попадания в организм в количестве, не соответствующем его наследственным и приобретенным свойствам.

- **Острое профессиональное отравление** – заболевание, возникшее после однократного воздействия вредного вещества на работающего (за время не более одной рабочей смены).
- **Хроническое профессиональное отравление** – заболевание развивающееся после систематического длительного воздействия малых концентраций или доз вредного вещества, не вызывающих при однократном воздействии симптомов отравления организма.

Классификация вредных веществ

По характеру биологического действия на организм человека:

-  *Общетоксическое действие*
-  *Раздражающее*
-  *Сенсибилизирующие*
-  *Мутагенное*
-  *Канцерогенное*
-  *Действующие на генеративную функцию*

Классификация вредных веществ

По агрегатному состоянию:

- Газы
- Пары
- Аэрозоли (жидкие и твердые)

По пути проникания в организм:

- Через органы дыхания
- Через пищеварительную систему
- Через кожные покровы

По классам химических соединений:

- Органические
- Неорганические
- Элементо-органические

Примечание: класс и группа веществ определяется исходя из принятой химической номенклатуры.

Классификация вредных веществ

■ По степени токсичности

(токсичность – величина обратная среднесмертельной концентрации или дозе - $1/CL_{50}$ или $1/DL_{50}$)

 *Чрезвычайно токсичные*

 *Высокотоксичные*

 *Умереннотоксичные*

 *Малотоксичные*

Классификация вредных веществ

■ По степени опасности –

(вероятность возникновения отравления или отклонения в состоянии здоровья при реальных условиях его производства или применения).

В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» выделяют 4 класса:

1 класс - Чрезвычайноопасные

2 класс - Высокoопасные

3 класс - Умеренноопасные

4 класс - Малоопасные

Классификация вредных веществ

- В зависимости от поражения тех или иных органов и систем

- *Нейротропные*
- *Гепатотропные*
- *Нефротоксические*
- *Кардиотоксические*
- *Яды крови*

Токсикокинетика – это область изучения кинетики прохождения ядов через организм, включая процессы их поступления, распределения, метаболизма и выделения.

Неблагоприятное действие попавшего в организм вредного вещества возникает только тогда, когда вещество достигнет точки своего приложения.

Первичное специфическое действие вредного вещества на организм обусловлено образованием комплекса:

Вещество + рецептор

Рецепторами могут быть:

- Аминокислоты
- Нуклеиновые кислоты
- Витамины
- Гормоны
- Медиаторы
- Ферменты
- Пути проведения нервных импульсов
- Участки мембран клеток
- Органеллы клеток
- Реакционноспособные функциональные группы: сульфгидрильные, гидроксильные, амин- и фосфорсодержащие и др.

Наряду с избирательным действием при взаимодействии с рецепторами для многих химических веществ характерно **общее действие**, которое развивается вследствие слабых взаимодействий вещества с клеткой в целом **в результате его присутствия в биосубстрате.**

Эти вещества являются **неэлектролитами.**
Эффект, который они вызывают в организме обозначается термином

«неэлектролитное действие»

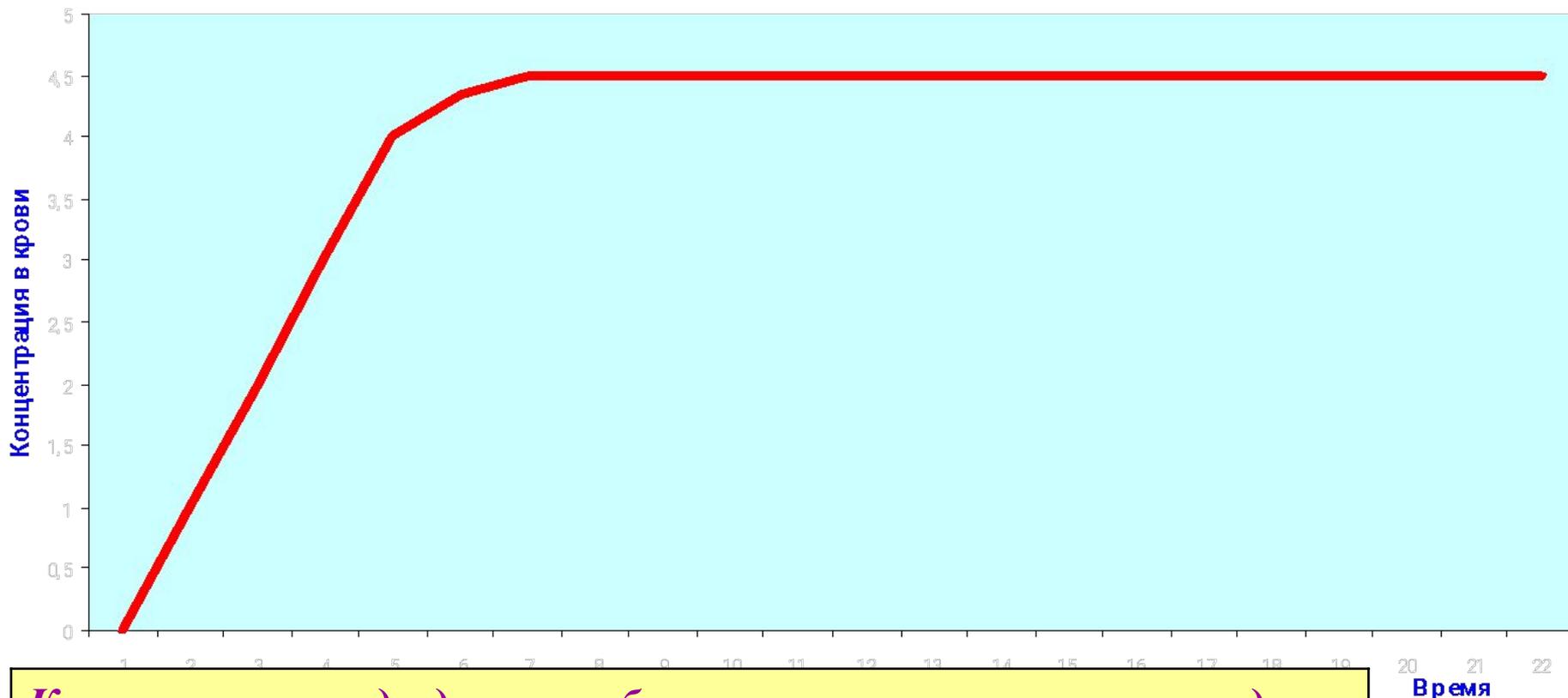
(наркотическое, раздражающее, гемолитическое и др.)

{Лазарев Н.В., 1944}

Пути поступления

- **Наибольшее значение в условиях производства имеют пути поступления токсических веществ:**
 - **через дыхательные пути**
 - **через кожу**
- **Менее значимые пути поступления:**
 - **через ЖКТ**
 - **через слизистые оболочки глаз**

Динамика содержания вредного вещества в крови при постоянной концентрации его в окружающем воздухе для неэлектролитов: (по закону простой диффузии)



Концентрация яда довольно быстро устанавливается на одном уровне в артериальной и венозной крови

- **Предельное содержание веществ в крови зависит от растворимости в воде:**

$$\text{Коэффициент растворимости (K)} = \frac{\text{Концентрация в артериальной крови}}{\text{Концентрация в альвеолярном воздухе}}$$

- **Чем больше K, тем больше вещества поступает в кровь, тем дольше оно задерживается в организме.**

- **Скорость задержки в организме реагирующих газов и паров (электролитов) постоянна – они подвергаются быстрым химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях или сразу после их резорбции в кровь**

(HCl, HF, SO₂, пары неорганических кислот и др.)

Аэрозоли

(смесь частиц разного размера)

- При попадании в легкие одновременно протекают два процесса:
 - задержка частиц по ходу дыхательных путей
 - выделение из дыхательных путей.
- Физиологическое действие аэрозолей определяется:
 - дисперсностью,
 - растворимостью в воде
 - растворимостью в биологических средах
 - способностью к комплексообразованию
 - способностью к фагоцитозу

Поступление вредных веществ через ЖКТ

- **Липоидорастворимые вещества и неионизированные молекулы органических веществ** – всасываются из желудка путем простой диффузии
- **Высокоионизированные кислоты и основания** в кислой среде желудка не всасываются, а образуя комплексы с кишечной слизью медленно всасываются в кишечнике
- **Металлы** – всасываются в верхнем отделе кишечника (Cr, Mn, Zn)
- **Редкоземельные металлы** могут образовывать прочные комплексы с белками, всасываются крайне медленно
- **Питательные вещества и близкие к ним по строению природные соединения** всасываются через слизистую оболочку путем активного транспорта

Поступление вредных веществ через кожу

- Проникают хорошо растворимые в жирах и воде вещества (органические растворители, соли некоторых металлов – Рb, Hg и др., ароматические нитро- и аминосоединения, фосфорорганические инсектициды, некоторые хлорированные углеводороды и т.п.)
- Электролиты практически не проникают через кожу
- Опасность поступления через кожу увеличивается при ее повреждении (царапины, потертости и т.д.)

Пути и фазы проникновения через кожу:

- *Через эпидермис (трансэпидермальная проницаемость)*
- *Через волосяные фолликулы*
- *Через выводные протоки сальных желез*

Фазы:

*1-я – эпидермальная проницаемость
(растворимость в жирах)*

*2-я – эвакуация вещества из дермы в
кровь
(растворимость в воде)*

Эпидермальная проницаемость

*Адсорбирование вещества роговым
слоем эпидермиса*

Прохождение через слой эпидермиса

Прохождение через сосочковый слой дермы

Прохождение через стенки сосудов в кровь

вредных веществ
в организме

Распределение
вредных веществ
в организме

Неэлектролиты

*1-я фаза –
динамическое равновесие
кровь/ткань*

*2-я фаза –
статическое равновесие*

Электролиты

*Накопление в тканях, где
они содержатся в виде
микроэлементов*

*Накопление в органах
с интенсивным обменом*

*В костной ткани –
металлы, образующие
прочные связи с Са и Р*

Превращение (метаболизм)

Превращение (метаболизм) вредных веществ в организме

*Микросомальные
реакции
(эндоплазматическая
сеть)*

*Немикросомальные
реакции
(эндогенные и экзогенные
субстраты)*

Окисление

Восстановление

Окисление

Восстановление

Гидролиз

Реакции синтеза и конъюгации

В результате первичных реакций биотрансформации вещества могут приобретать химически активные группы

(ОН, СООН, NH₂, SH и др.), способствующие дальнейшим реакциям конъюгации:

- с глюкуроновой кислотой
- уксусной кислотой
- сульфатом
- некоторыми аминокислотами

Это приводит к образованию более полярной молекулы и способствует выведению из организма с мочой

Металлы образуют комплексы с белками или нуклеиновыми кислотами и становятся менее токсичными

Выделение вредных веществ из организма происходит через:

- легкие
- почки
- ЖКТ
- кожу
- грудное молоко

Фазы выделения

В первую очередь удаляются из организма вещества, находящиеся в неизменном виде и/или рыхло связанные с биологическими компонентами

Затем – фракции вещества, находящиеся в клетках в более прочной, связанной форме

В последнюю очередь выделяются вещества из постоянных тканевых депо

Выделение вредных веществ из организма

Скорость выделение вредных веществ из организма характеризуется биологическим периодом полувыведения – время, в течение которого концентрация вещества в организме уменьшается на 50%.

- **Через легкие выделяются:**
 - **многие летучие неэлектролиты в неизменном виде (тем быстрее, чем меньше их растворимость в воде и жирах);**
 - **конечные продукты метаболизма (вода, углекислота и др. летучие продукты);**

Выделение вредных веществ из организма

Почки:

- Путем пассивной фильтрации:
 - Неэлектролиты – в зависимости от концентрации – почечные канальцы ↔ кровь
 - Электролиты – в зависимости от реакции мочи – щелочная – легко проникают слабые оркислоты; кислая – слабые основания
- Активным транспортом:
 - В моче концентрируются конъюгаты вредных веществ с серной и глюкуроновой кислотами
 - Металлы выделяются в виде ионов, в молекулярно-дисперсионном состоянии, в виде органических комплексов

Выделение вредных веществ из организма

- **Желудочно-кишечный тракт** – выделение начинается уже во ротовой полости со слюной; вредные вещества попадают в печень, где происходит их биотрансформация, далее с желчью их метаболиты попадают в кишечник и выделяются из организма
- **Кожа** – выделяются многие неэлектролиты (этиловый спирт, ацетон, фенол, фторированные углеводороды)
- **Грудное молоко** – выделяются хлорированные углеводороды, в частности инсектициды (ДДТ, гексохлоран), а также Hg, Se, As и др.

Общая характеристика токсического действия

При поступлении в организм вредные вещества **при достаточной дозе и продолжительности воздействия** приводят к нарушению обмена веществ, функциональным и органическим поражениям различных органов и систем.

Клиническая симптоматика зависит от того, на какую систему или орган оказывает преимущественное действие химический агент (нейро-, пневмо-, гепато-, нефротоксическое и т.п.).

Общая характеристика токсического действия

- При повторных воздействиях вредного вещества в организме одновременно протекают два процесса:

кумуляция



адаптация

В зависимости от степени токсичности, количества, характера воздействия повреждающего агента возможно либо накопление (**кумуляция**) вредных изменений, которые приводят к развитию стойких патологических состояний, либо приспособление (**адаптация**) организма к существованию в таких условиях без выраженных нарушений.

Общая характеристика токсического действия

Кумуляция – *чем быстрее накапливаются вредные для организма последствия воздействия вещества, тем больше опасность хронического отравления*

Степень кумулятивности вещества влияет на его регламентирование – чем она выше, тем ниже ПДК

Кумуляция

Материальная –
накопление в организме самого яда

Функциональная –
накопление вредных изменений, элементов «поломки»

Общая характеристика токсического действия

- **Адаптация** – истинное приспособление организма к изменившимся условиям окружающей среды, которое происходит без необратимых нарушений данной биологической системы и без превышения нормальных (гомеостатических) способностей ее реагирования

Концентрация (доза) вещества должна быть достаточной, чтобы вызвать процесс приспособления, но не чрезмерной, превышающей возможности организма к приспособлению и восстановлению

Общая характеристика токсического действия

Фазы адаптации:

Фаза первичных реакций – период поиска путей адаптации. Отсутствуют изменения, связанные со специфическим действием яда. Нарушается стабильность функций регулирующих систем. Снижается резистентность организма к не благоприятным факторам окружающей среды.

Фаза развития адаптации – уменьшение реакций на воздействие. Происходит тренировка наиболее адекватных, отобранных в 1-ую фазу приспособительных реакций. Может длительно сохраняться.

Фаза выраженной интоксикации – ее наступление связано со срывом адаптации. Развивается явная патология с симптомами, специфическими для действующего вредного вещества.

Условия, влияющие на характер и силу токсического эффекта:

- **Биологические особенности вида**
- **Пол**
- **Возраст**
- **Индивидуальная чувствительность**
- **Строение и физико-химические свойства вещества**
- **Факторы внешней среды (температура, физическая нагрузка, атмосферное давление и т.д.)**

- ***Промышленная токсикология*** – это раздел гигиены труда, изучающий действие на организм химических факторов (вредных веществ) с целью создания безвредных и безопасных условий труда на производстве.
- ***Вредное вещество*** – это вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности может вызывать заболевания и отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе контакта с ним, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений.

Основные задачи промышленной токсикологии:

- **Гигиеническая экспертиза токсических веществ (токсикологическая экспертиза)**
- **Гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в объектах производственной среды и в биосредах**
- **Гигиеническая стандартизация сырья и продуктов**

Токсикометрия –

это совокупность методов и приемов исследований для количественной и качественной оценки токсичности и опасности ядов

- Токсичность яда определяется по смертельному эффекту, возникшему при ингаляционной заправке животного определенной концентрацией или при введении ему определенной дозы вещества:
- CL_{50} – концентрация вещества, вызывающая гибель 50% животных при 2-х, 4-часовых ингаляционных воздействиях (среднесмертельная концентрация)
- DL_{50} – доза вещества, вызывающая гибель 50% животных при однократном введении (среднесмертельная доза)
- Токсичность веществ = $1/CL_{50}$ или $1/DL_{50}$

Классификация токсичности веществ

Показатель	Классы токсичности			
	I чрезвычайно токсичные	II высоко токсичные	III умеренно токсичные	IV мало-токсичные
Средняя смертельная доза при введении животным в желудок (DL_{50}), мг/кг	Менее 15	15 - 150	151 - 5000	Более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу (DL_{50}), мг/кг	Менее 100	100 - 500	501 - 2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе (CL_{50}), мг/м ³	Менее 500	500 - 5000	5001 - 50000	Более 50000

Порог вредного действия

- *Порог острого действия – Lim_{ac} устанавливается в эксперименте при однократном введении различных концентраций (учет интегральных показателей)*
- *Порог хронического действия – Lim_{ch} устанавливается в 4-х месячном эксперименте введением различных концентраций (изучается изменение различных функций организма, органов, систем)*
- *Порог вредного действия (острого или хронического) – это минимальная концентрация (доза) вещества в объекте окружающей среды, при воздействии которой в организме (при конкретных условиях поступления веществ в стандартной статистической группе животных) возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций или скрытая (временно компенсированная) патология*

Порог вредного действия

- *Порог специфического (избирательного) действия – Lim_{sp} устанавливается в различных по срокам экспериментах (можно прогнозировать по результатам хронического эксперимента, по принадлежности вещества к той или иной группе химических соединений). Оценивается изменение специфических показателей: число опухолей, гибель эмбрионов и т.д.*
- *Lim_{sp} – это минимальная концентрация (доза) вещества, вызывающая изменение функций отдельных органов и систем, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций*

Опасность вещества – вероятность возникновения вредных эффектов в реальных условиях производства. Оценка опасности проводится по ряду количественных показателей (параметрам токсикометрии):

Коэффициент возможности ингаляционного отравления $K_{ВИО} = C^{20}/CL_{50}$

Зона острого действия

$$Z_{ac} = CL_{50}(DL_{50})/CLim_{ac}(DLim_{ac})$$

Зона хронического действия

$$Z_{ch} = CLim_{ac}(DLim_{ac})/Lim_{ch}(DLim_{ch})$$

Зона биологического действия

$$Z_{bl} = CL_{50}(DL_{50})/CLim_{ch}(DLim_{ch})$$

Коэффициент кумуляции

$$C_{cum.} = DL_{50}(n)/DL_{50}$$

- **ПДК в воздухе рабочей зоны** – концентрации, которые при ежедневной работе (кроме выходных дней) в течение 8 часов или при другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю, в течение всего трудового стажа не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований во время работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений
- **Исходной величиной для расчета ПДК** является величина порога хронического действия вещества, в которую вводится коэффициент запаса (Кз):
$$\text{ПДК} = \text{Lim}_{\text{ch}} / \text{Кз}$$
- **Рабочая зона** – пространство, ограниченное по высоте 2м над уровнем пола или площадки, на которых находятся места постоянного (более 50% рабочего времени или более 2 часов непрерывно) или непостоянного (временного) пребывания работающих

Принципы гигиенического нормирования

- **Опережение разработки регламента и профилактических мероприятий внедрению вещества в промышленность**
- **Стадийность токсикологических исследований**
- **Приоритет медицинских показателей к установлению регламентов перед техническим достижимостью, экономическими требованиями**
- **Пороговость всех типов действия химических соединений (в том числе, мутагенного, канцерогенного)**
- **Постоянство численности вида, единства организма со средой обитания, единства организма, как биологической системы (основа для определения критериев вредности при разработке схем токсикометрии)**
- **Постоянство статистической выборки и адекватность методов исследования**

Стадийность токсикологических исследований:

- **Этап установления ОБУВ (ориентировочно безопасный уровень воздействия) – по времени совпадает с лабораторной разработкой новых соединений, проектных заданий на производство).**
- **Обоснование ПДК – период полужабоудских испытаний.**
- **Апробация и корректирование ПДК путем изучения конкретных условий труда на производстве и состояния здоровья работающих – в первые 2-3 года эксплуатации производства.**

Нормативно-методические документы

- *ГН 1.1.701-98 «Гигиенические критерии для обоснования необходимости ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов»*
- *ГН 2.2.2.1313-03 «Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны»*

- **Максимальная разовая концентрация (МРК) – содержание вещества в зоне дыхания работающих, усредненное периодом отбора проб (15 мин.)**
- **Среднесменная концентрация (ССК) – средняя концентрация, полученная при непрерывном или прерывистом отборе воздуха при суммарном времени отбора не менее 75% продолжительности рабочей смены**
- **$C_{cc} = C_1 t_1 + C_2 t_2 + \dots C_n t_n / t_1 + t_2 + \dots t_n$**

- **ССК** служат для оценки состояния здоровья рабочих, расчета поглощенной дозы, установления тестов экспозиции или БПДК (предельно допустимое, не вызывающее патологических изменений, содержание яда в организме или ПДВ показателя, специфического для воздействия данного ВВ).
- **МРК** служит для оценки состояния воздушной среды, поскольку позволяет учитывать возможность влияния «пиковых» концентраций.

Для веществ, обладающих **кожно-резорбтивным действием**, разрабатываются ПДУ загрязнения кожных покровов, мг/см²

Изолированного действия ВВ в реальной производственной ситуации не бывает

- **Комбинированное действие ВВ** – одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления.

- **Комплексное** – при разных путях поступления.

Эффекты комбинированного действия:

- **Аддитивный тип (суммация)** – эффект совместного действия равен сумме эффектов при изолированном воздействии;
- **Сверхаддитивный тип** –
 - - **потенцирование** – эффект совместного действия выше, чем аддитивный;
 - - **синергизм** – действие одного фактора усиливается за счет эффекта другого или взаимодействия с ним;
 - - **антагонизм** – эффект комбинированного действия меньше или равен (независимое действие) действию любого фактора.

- При наличии веществ однонаправленного действия (наркотического, раздражающего, гепатотропного и т. д.) наблюдается **суммация** эффекта, поэтому оценка состояния воздуха проводится по формуле:

$$C_1/ПДК_1 + C_2/ПДК_2 + \dots C_n/ПДК_n \leq 1$$

Регламентируется периодичность контроля ВВ в ВРЗ:

- **1 класса опасности – 1 раз в 10 дней**
- **2 кл. – 1 раз в месяц**
- **3 кл. – 1 раз в квартал**
- **4 кл. – 1 раз в год**

Вопросами разработки методов отбора, извлечения и анализа ВВ занимается **санитарная химия**

Методы санитарной химии

- фотометрический
- газовой и жидкостной хроматографии
- атомно-абсорбционного метода
- Индикаторные трубки
- Персонафицированная оценка (персональные дозиметры – активные и пассивные)
- Биомониторинг – определение ВВ или их метаболитов в биоматериалах (кровь, моча, слюна, волосы)

Конец лекции

