

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ  
ЮГОРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

*В.С. Сердюк, Л. Г. Стищенко*

# ***ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ***

*Допущено Министерством образования Российской Федерации в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлениям и специальностям высшего профессионального образования в области техники и технологии*

Учебное пособие

Ханты-Мансийск  
2006

УДК 504.75.05(075)

ББК 52.244я73

С 80

*Рецензенты:* Нагайцев Ф.С.; Демченко В.Г.

Сердюк Виталий Степанович., Стишенко Лариса Георгиевна

**С 80 Основы токсикологии:** Учеб. пособие / Сердюк В.С., Стишенко Л. Г. – Ханты-Мансийск: РИЦ ЮГУ, 2006. – 232с.

ISBN 5-9611-0010-3

Рассмотрены основные параметры и закономерности токсикометрии, пути поступления вредных веществ в организм человека, дана токсикологическая характеристика ряда химических соединений. Приведены формулы для расчета предельно допустимых концентраций вредных веществ.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по очной и заочной форме по направлению 656500 «Безопасность жизнедеятельности».

УДК 504.75.05(075)

ББК 52.244я73

ISBN 5-9611-0010-3

© В.С. Сердюк, Л. Г., Стишенко Л. Г., 2006

© Югорский государственный университет, 2006



**Виталий Степанович Сердюк  
Лариса Георгиевна Стищенко**

## **ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ**

Учебное пособие

*Оригинал-макет подготовлен РИЦ ЮГУ*

Формат 60х84/16. Гарнитура Times New Roman.

Усл. п. л.14,5. Тираж 80. Заказ №110.

Редакционно-издательский центр ЮГУ,  
628012, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра,  
г. Ханты-Мансийск, ул. Чехова, 16

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние десятилетия в результате накопления в окружающей современного человека естественной среде огромного количества различных химических препаратов особую актуальность приобрела проблема острых и хронических отравлений. Профессиональные отравления развиваются вследствие присутствия вредных химических веществ в производственной среде.

Физиологическую активность вредных веществ изучает наука **токсикология**, являющаяся одной из отраслей медицины. В задачи токсикологии входит изучение токсичности применяемых в производстве и быту химических веществ, механизма их воздействия на организм человека, разработка противоядий и мер профилактики. Конечная цель токсикологии – предупреждение отравлений, и в этом аспекте она является одной из основ гигиены труда.

Проблема острых и хронических отравлений ставит ряд сложных задач, связанных с необходимостью широкой информированности специалистов о токсичности различных химических препаратов. В плане решения этих задач и предлагается данное учебное пособие, призванное помочь в теоретической подготовке инженеров по охране труда и специалистов по инженерной защите окружающей среды.

Следует подчеркнуть, что качество первичной информации в значительной мере влияет на все последующие этапы деятельности специалиста. В связи с этим знание методических подходов к сбору информации и методов оценки химических факторов производственной среды является необходимым элементом в профессии специалистов по безопасности.

Учебное пособие написано на основе новых нормативных материалов и полностью соответствует требованиям Государственного образовательного стандарта по направлению 656500 «Безопасность жизнедеятельности».

Пособие содержит теоретические основы токсикологии, данные по токсикологии отдельных веществ и материалы, необходимые для практических расчетов. Закрепить знания студентам помогут контрольные вопросы и тесты, а также практические работы.

Авторы будут благодарны за все критические замечания и предложения по совершенствованию данного учебного пособия.

## ВВЕДЕНИЕ

Пользоваться ядами для охоты на животных с преступной, а затем и лечебной целью люди научились задолго до того, как поняли механизм действия ядовитых веществ. В качестве ядов использовались высокотоксичные вещества растительного происхождения – алколоиды и гликозиды (стрихнин, кураре, аконит, строфантин, белена, дурман, цикута и пр.).

В период средневековья отравления широко применялись в политической борьбе и частной жизни. Чаще всего использовали мышьяк, который составил целую эпоху применения ядов в криминальных целях.

С развитием химической науки были открыты принципы биологического действия химических веществ, и яды потеряли свое мистическое значение. Однако появились многочисленные синтетические вещества, многие из которых оказались высокотоксичными. Число химических соединений, используемых в промышленности, сельском хозяйстве, медицине, в быту, неуклонно увеличивается, что создает новую экологическую опасность для здоровья человечества.

В целях предупреждения отрицательных последствий химизации народного хозяйства создаются системы профилактических мероприятий, среди которых одним из главных является токсикологическая оценка химических веществ и композиций, включающая их предварительный отбор для последующего производства и применения, ограничение допустимых уровней воздействия (гигиеническая регламентация) в производственной среде.

Все химические вещества, используемые в народном хозяйстве, подлежат обязательной токсикологической оценке, полнота которой зависит от объемов производства, численности работающих, степени токсичности и опасности вещества. Таким образом, токсикологическая оценка химических соединений является важнейшим звеном предупредительного санитарного надзора. Научно обоснованные гигиенические регламенты – ПДК и ОБУВ – в обязательном порядке утверждаются Государственным комитетом санэпиднадзора и широко используются при проектировании промышленных объектов и в процессе текущего санитарного надзора.

Учитывая продолжающийся в значительных масштабах синтез новых веществ и композиций для внедрения в промышленность, с одной стороны, трудоемкость, длительность и высокую стоимость токсико-гигиенических исследований – с другой, разработаны критерии для проведения исследований по обоснованию ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны и показатели токсикометрии, подлежащие определению на разных стадиях производства и применения химических веществ. Для некоторых соединений не требуется устанавливать ПДК. Для части веществ ПДК обосновываются по ускоренному варианту. Токсико-гигиеническому исследованию в полном объеме подлежат химические соединения с перспективой широкого внедрения в практику, вещества, относящиеся к неизученным или малоизученным классам соединений, опасные в плане развития отдаленных и необратимых эффектов.

Профилактическая направленность здравоохранения предполагает своевременную оценку степени токсичности и опасности химических веществ (токсикометрию).

Токсикометрия представляет собой совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов. В зависимости от цели токсикометрические исследования проводятся по-разному, но для решения задач гигиенической регламентации методические приемы, условия проведения и оценка результатов унифицированы. Таким образом, знание методических подходов является обязательным условием в деятельности специалиста по безопасности.

Исследования токсических свойств химических веществ в зависимости от стадии технологического процесса направлены на обеспечение предприятий данными для составления нормативно-технической документации (ГОСТ, ОСТ, ГН, СН, ТУ, регламенты), проектирования и эксплуатации промышленных предприятий, аттестации рабочих мест по условиям труда, разработки оздоровительных мероприятий, осуществления государственного санитарного надзора.

На стадиях опытного и полупромышленного производства при разработке технологического регламента установление гигиенических регламентов ПДК (ОБУВ) осуществляется с использованием расчетных методов. В настоящее время официаль-

но рекомендовано около 100 расчетных методов. Наибольшее приближение ОБУВ к экспериментально обоснованным величинам ПДК дают расчеты с использованием параметров токсичности. Для большей достоверности рекомендуется проводить расчеты по нескольким уравнениям. В этом случае для вычисления среднего значения ОБУВ его величина представляется в виде среднего геометрического логарифма ОБУВ, рассчитанного по отдельным уравнениям. Для расчетов используются параметры острой токсичности и физико-химические показатели.

Будущему специалисту по охране труда и экологии необходимо иметь представление о признаках отравления наиболее распространенными на производстве ядами. Сведения по этому вопросу представлены во второй части учебного пособия.

Изучение основ токсикологии позволит давать гигиенические рекомендации, начиная с лабораторной разработки новой технологии с использованием ранее не изученных в токсикологическом плане химических соединений, что обеспечит высокую эффективность при создании безопасных условий труда.



# ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

## 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

### 1.1. Предмет и задачи токсикологии

**ТОКСИКОЛОГИЯ** (от греч. *toxicon* – яд и *logos* – учение) – это наука, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда.

Одно и то же химическое вещество может быть ядом, лекарством и необходимым для жизни средством в зависимости от ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует с организмом.

Одна из основных задач токсикологии – обнаружение и характеристика токсических свойств химических веществ, которые способны вызвать в организме патологические изменения, а также изучение условий, при которых эти свойства возникают, наиболее ярко проявляются и исчезают.

Второй не менее важной задачей токсикологии является определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества.

Токсический эффект может быть оценен по функциональным и структурным изменениям органов и систем. Поэтому третья задача общей токсикологии – изучение клинических и патоморфологических признаков отравления при различных путях поступления яда в организм.

Показатели токсичности зависят не только от свойств яда, но и от видовой, половой, возрастной и индивидуальной чувствительности к нему организма. Отсюда вытекает еще одна важная задача токсикологии – разработка основ экстраполяции полученных в эксперименте данных на человека.

Токсикология является фундаментальной наукой, которая решает широкий круг задач с привлечением знаний и методов исследования многих смежных естественных наук, особенно общей органической химии, биохимии, физиологии, иммунологии, генетики. Основным ее методическим приемом является эксперимент на животных, тщательно спланированный и техни-

чески хорошо оснащенный, для выявления наиболее тонких механизмов действия ядов на организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

В настоящее время в токсикологии определяются три основных направления: теоретическое (экспериментальное), профилактическое (гигиеническое) и клиническое (рис. 1).

**Теоретическая токсикология** решает проблемы выявления основных законов взаимодействия организма и ядов.

**Профилактическая (гигиеническая) токсикология** занимается определением степени опасности и разработкой мер и способов предотвращения и защиты от токсического воздействия химических веществ в окружающей человека среде. Поэтому она имеет экологический характер и включает следующие основные разделы: промышленный, сельскохозяйственный, коммунальный, пищевой, бытовой и др.

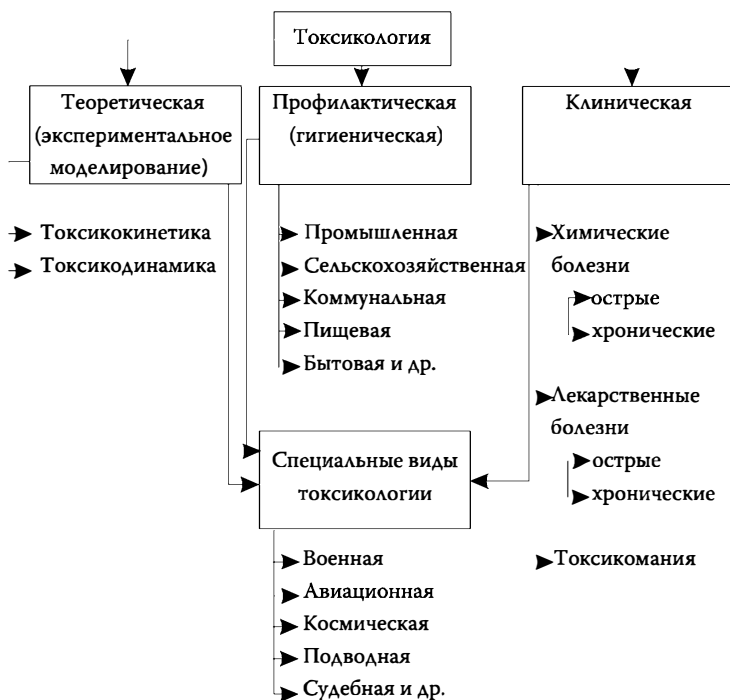


Рис. 1. Основные направления и разделы токсикологии

**Клиническая токсикология** исследует заболевания химической этиологии, т. е. болезни человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений окружающей его среды.

Кроме того, выделяются **специальные виды токсикологии**, которые изучают отравления людей в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида токсических веществ. Это военная, авиационная, космическая, судебная и прочие виды токсикологии, которые обычно включают в себя элементы всех основных направлений – теоретического, гигиенического и клинического.

Для будущих инженеров наибольший интерес представляет промышленная токсикология, задачами которой являются:

- гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в объектах производственной среды и биосферах;
- гигиеническая экспертиза токсичных веществ;
- гигиеническая стандартизация сырья и продуктов.

Гигиеническое нормирование ограничивает содержание вредных веществ путем установления предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны и на коже. Гигиеническая экспертиза представляет собой наиболее массовый вид токсикологической оценки вредных веществ, предусматривающий определение смертельных доз и концентраций при различных путях введения, адекватных путям поступления ядов в организм в производственных условиях. Гигиеническая стандартизация сырья и продуктов предполагает ограничение содержания токсичных примесей в промышленном сырье и готовых продуктах с учетом их вредности и опасности.

## **1.2. Классификация вредных веществ**

Определение вредного вещества дается в ГОСТ 12.1.007-76:

**ВРЕДНОЕ ВЕЩЕСТВО** – вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности может вызывать производственные травмы, профессиональные заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Количество химических соединений, используемых в настоящее время, настолько велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что приходится применять несколько видов классификаций. Они делятся на две группы: общие, основанные на каком-либо общем принципе оценки, подходящем для всех без исключения химических веществ, и специальные, отражающие связь между отдельными физико-химическими или другими признаками веществ и проявлениями их токсичности (табл. 1).

*Таблица 1*

### Принципы классификации ядов

Общие	Специальные
<ul style="list-style-type: none"> <li>- По химическим свойствам (химическая)</li> <li>- По цели применения (практическая)</li> <li>- По степени токсичности (гигиеническая)</li> <li>- По виду токсического действия (токсикологическая)</li> <li>- По избирательной токсичности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- По типу развивающейся гипоксии (патофизиологическая)</li> <li>- По механизму взаимодействия с ферментными системами (патохимическая)</li> <li>- По характеру биологических последствий отравлений (биологическая)</li> <li>- По степени канцерогенной активности и др.</li> </ul>

Наиболее широко используется химическая классификация, предусматривающая деление всех химических веществ на **органические, неорганические** и **элементорганические**. Исходя из принятой химической номенклатуры, определяют класс и группу этих веществ.

Большое значение для профилактики отравлений имеет классификация токсичных веществ по цели применения. По этому признаку различают:

**1) промышленные яды**, используемые в промышленной среде. Среди них органические растворители, топливо, красители, хладагенты, химреагенты, пластификаторы и др.;

**2) ядохимикаты**, используемые в сельском хозяйстве;

**3) лекарственные средства**, имеющие свою классификацию;

**4) бытовые химикалии**, используемые в быту современного человека в виде пищевых добавок, средств санитарии, личной гигиены и косметики, средств ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и пр.;

**5) биологические растительные и животные яды**, которые содержатся в различных растениях и грибах, животных и насекомых и вызывают отравление при попадании в организм;

**6) боевые отравляющие вещества (БОВ)**, которые применяются в качестве токсического оружия как средства ведения химической войны.

Для клинической токсикологии наибольшее значение имеет разделение химических веществ по характеру их токсического действия на организм. Это позволяет поставить первичный клинический диагноз, разработать принципы профилактики и лечения токсического поражения и определить механизм его развития (табл. 2).

*Таблица 2*

Токсикологическая классификация ядов

Общий характер токсического действия	Характерные представители токсичных веществ
<b>Нервно-паралитическое действие</b> (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)	Фосфорорганические инсектициды (хлорофос, карбофос), никотин, анабазин, БОВ (зарин и пр.)
<b>Кожно-резорбтивное действие</b> (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями)	Дихлорэтан, гексахлоран, БОВ (иприт, люизит), уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема)
<b>Общетоксическое действие</b> (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи)	Синильная кислота и ее производные, угарный газ, алкоголь и его суррогаты, БОВ (хлорциан)
<b>Удушающее действие</b> (токсический отек легких)	Оксиды азота, БОВ (фосген, дифосген)
<b>Слезоточивое и раздражающее действие</b> (раздражение наружных слизистых оболочек)	Хлорпикрин, БОВ (адамсит), пары крепких кислот и щелочей
<b>Психотическое действие</b> (нарушение психической активности – сознания)	Наркотики (кокаин, опий), атропин, БОВ (ЛСД, диэтиламид)

Однако токсикологическая классификация ядов имеет общий характер и обычно детализируется за счет дополнительной информации об их избирательной токсичности (табл. 3).

*Таблица 3*

Классификация ядов по избирательной токсичности

Характер избирательной токсичности	Характерные представители токсичных веществ
<b>Сердечные яды</b> (кардиотоксическое действие – нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда)	Сердечные гликозиды (дигиталис, дигоксин); трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин); растительные яды (аконит, чемерица, заманиха); животные яды (тетрадоксин); соли бария, калия
<b>Нервные яды</b> (нейротоксическое действие – нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи)	Психофармакологические средства (наркотики, транквилизаторы, снотворные); фосфорорганические соединения; угарный газ, производные изониазида (тубазид, фтивазид); алкоголь и его суррогаты
<b>Печеночные яды</b> (гепатотоксическое действие – токсическая гепатопатия)	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан); ядовитые грибы; фенолы и альдегиды
<b>Почечные яды</b> (нефротоксическое действие – токсическая нефропатия)	Соединения тяжелых металлов; этиленгликоль, щавелевая кислота
<b>Кровяные яды</b> (гематотоксическое действие – гемолиз, метгемоглобинемия)	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород
<b>Желудочно-кишечные яды</b> (гастроэнтеротоксическое действие – токсический гастроэнтерит)	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и мышьяка

Следует иметь в виду, что избирательное токсическое действие яда не исчерпывает всего многообразия клинических проявлений интоксикации, а лишь указывает на непосредственную опасность, которая грозит определенному органу или системе организма как основному месту токсического поражения.

Специальные принципы классификации вредных веществ представляют интерес в основном для медицины.

### 1.3. Классификация промышленных ядов

К промышленным ядам относится большая группа химических веществ и соединений, которые в виде сырья, промежуточных или готовых продуктов встречаются на производстве.

Наиболее частое применение находят классификации промышленных ядов по классам химических соединений (с. 6), по характеру воздействия на организм, по пути проникновения в организм, по степени воздействия на организм.

По **характеру воздействия** на организм согласно ГОСТ 12.0.003-74 вещества подразделяются на:

- **общетоксические** – вызывающие отравление всего организма или поражающие отдельные системы (центральную нервную систему, систему кроветворения), а также вызывающие патологические изменения печени и почек (угарный газ, свинец, ртуть, бензол);

- **раздражающие** – вызывающие раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, легких, кожных покровов (хлор, аммиак, оксиды серы и азота, озон);

- **сенсibilизирующие** – действующие как аллергены (формальдегид, растворители, нитролаки);

- **мутагенные** – приводящие к нарушению генетического кода, изменению наследственной информации (свинец, марганец, радиоактивные изотопы);

- **канцерогенные** – вызывающие злокачественные новообразования (ароматические углеводороды, хром, никель, асбест);

- **влияющие на репродуктивную функцию** (ртуть, свинец, стирол).

Три последних вида воздействия вредных веществ – мутагенное, канцерогенное, влияние на репродуктивную функцию, а также ускорение старения, относят к отдаленным последствиям влияния химических соединений, которые проявляются спустя годы, и даже десятилетия.

Эта классификация не учитывает агрегатного состояния веществ, тогда как для большой группы аэрозолей, не обладающих выраженной токсичностью, следует выделить **фиброгенный** эффект действия на организм. К ним относятся аэрозоли дезинтеграции угля, аэрозоли кокса, алмазов, пыли животного и растительного происхождения, силикатосодержащие пыли, алюмосиликаты, аэрозоли дезинтеграции и конденсации металлов.

Попадая в органы дыхания, вещества этой группы вызывают атрофию или гипертрофию слизистой верхних дыхательных путей, а задерживаясь в легких, приводят к развитию соединительной ткани в воздухообменной зоне и рубцеванию (фиброзу) легких. Наличие фиброгенного эффекта не исключает общетоксического воздействия аэрозолей.

По **пути проникновения в организм** различают вещества, проникающие через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, неповрежденную кожу.

По **степени воздействия на организм** вредные вещества делятся на четыре класса:

- 1-й класс – чрезвычайно опасные вещества;
- 2-й класс – высокоопасные вещества;
- 3-й класс – умеренно опасные вещества;
- 4-й класс – малоопасные вещества.

Показатели, по которым вещество относят к тому или иному классу опасности, будут рассмотрены ниже.

#### **1.4. Классификация пестицидов**

В связи с крупномасштабной химизацией сельскохозяйственного производства, включающей применение минеральных удобрений, средств защиты растений от вредителей и сорняков, регуляторов роста растений, консервантов кормов и др., целесообразно дать классификацию пестицидов по назначению, по степени токсичности, по химическому составу и другим признакам.



По производственному назначению пестициды (вещества, применяемые для борьбы с вредными организмами) подразделяются на следующие группы:

- **акарициды** – средства для борьбы с клещами;
- **арборициды** – средства для уничтожения нежелательных кустарников и деревьев при мелиорации;
- **альгициды** – средства для уничтожения водорослей в водоемах;
- **аттрактанты** – вещества, привлекающие насекомых;
- **афициды** – средства для борьбы с тлями;
- **гербициды** – средства для борьбы с вредными растениями;
- **дефолианты** – средства для удаления листьев с технических культур при машинной обработке урожая;
- **десиканты** – средства для подсушивания растений;
- **зооциды, или родентициды** – средства для борьбы с грызунами;
- **инсектициды** – средства для борьбы с вредными насекомыми;
- **ихтиоциды** – средства для борьбы с сорными видами рыб;
- **ларвициды** – средства для уничтожения личинок и гусениц насекомых;
- **моллюскоциды, или лимациды** – средства для борьбы с моллюсками и слизняками;
- **нематоциды** – средства для борьбы с круглыми червями;
- **овициды** – средства для уничтожения яиц насекомых;
- **ретарданты** – регуляторы роста растений;
- **репелленты** – средства для отпугивания летающих насекомых;
- **фунгициды** – средства для борьбы с грибами;
- **хемостерилилянты** – средства для стерилизации самцов и самок вредных насекомых.

По химическому составу пестициды подразделяют на фосфорорганические, хлорорганические, карбаматные, ртутноорганические, производные хлорфеноксиуксусной кислоты, производные мочевины, производные триазины, гетероциклические соединения, нитро- и хлорпроизводные фенола, медьсодержащие соединения, циан- и родансодержащие соединения, фторсодержащие соединения.

Гигиеническая классификация пестицидов включает следующие основные критерии вредности: токсичность по величине среднесмертельной дозы при однократном введении в желудок, кожно-резорбтивную токсичность, кумулятивные свойства, опасность веществ по степени летучести, стойкость во внешней среде, бластомогенность, тератогенность, эмбриотоксичность и аллергенные свойства пестицидов.

Классификация по первым четырем показателям будет дана после рассмотрения критериев (параметров) токсикометрии (с.18).

По **стойкости во внешней среде** пестициды делятся на четыре группы в зависимости от периода полураспада:

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 1) очень стойкие    | 1 – 2 года          |
| 2) стойкие          | от 6 мес. до 1 года |
| 3) умеренно стойкие | 1 – 6 мес.          |
| 4) малостойкие      | до 1 мес.           |

По **степени бластомогенности** пестициды разделяются также на четыре группы:

- 1) явно канцерогенные (известно возникновение рака у людей);
- 2) канцерогенные (канцерогенность доказана на животных);
- 3) слабоканцерогенные (слабые канцерогены на животных);
- 4) подозрительные на бластомогенность.

По степени **тератогенности** пестициды делят на две группы:

- 1) явные тератогены (известны уродства у людей и животных);
- 2) подозрительные на тератогенность (наличие экспериментальных данных на животных).

По степени **эмбриотоксичности** пестициды подразделяют на вещества с **избирательной** токсичностью в нетоксичных дозах для материнского плода и вещества с **умеренной** эмбриотоксичностью, которая проявляется наряду с другими токсическими эффектами.

По **выраженности аллергических свойств** среди пестицидов различают **сильные** аллергены, вызывающие аллергическое состояние даже в небольших дозах, и **слабые** аллергены, вызывающие аллергическое состояние у отдельных индивидуумов.

## 1.5. Классификация отравлений

**ОТРАВЛЕНИЯ** – группа заболеваний, обусловленных воздействием на организм ядов различного происхождения.

По причине возникновения отравления делятся на случайные и преднамеренные (рис. 2).

**Случайные** отравления развиваются независимо от воли пострадавшего вследствие самолечения и передозировки лекарственных средств (например, обезболивающих при болевом синдроме или снотворных при бессоннице), при алкогольной интоксикации, в результате ошибочного приема одного лекарства



Рис. 2. Классификация отравлений по причине их возникновения

вместо другого или средства для наружного применения внутрь, а также при несчастных случаях (взрыв, утечка ядовитого вещества, разбитая тара и пр.) на химическом производстве, в лабораториях или в быту.

**Преднамеренные** отравления бывают связаны с осознанным применением вещества с целью самоубийства (суицидальные отравления) или убийства (криминальные отравления). В последнем случае возможны и несмертельные отравления вследствие применения ядов для развития у потерпевшего беспомощного состояния (в целях ограбления, изнасилования и пр.).

Суицидальные отравления могут носить демонстративный характер, когда цель пострадавшего не самоубийство, а лишь его имитация.

Отравления различаются согласно конкретным условиям их возникновения. **Производственные (профессиональные)** отравления развиваются вследствие воздействия промышленных ядов, используемых на данном предприятии или в лаборатории при авариях или грубом нарушении техники безопасности. **Бытовые отравления**, которые представляют наиболее многочисленную группу этой патологии, связаны с повседневной жизнью современного человека и встречаются в быту при неправильном использовании или хранении многочисленных лекарственных средств, домашних химикатов, а также при неумеренном употреблении алкоголя и его суррогатов. Существует еще один вид отравлений, который часто называют «медицинским», так как он отмечается в медицинских учреждениях при ошибке медицинского персонала в дозировке, виде или способе введения лекарственных средств.

Широко используется классификация отравлений в соответствии с путем поступления токсического вещества в организм, поскольку это во многом определяет меры первой помощи. Среди бытовых отравлений широко распространены **пероральные**, которые связаны с поступлением ядов через рот. К этой категории относится большая группа **пищевых** отравлений, когда яд попадает в организм вместе с пищей. Напротив, среди производственных отравлений преобладают **ингаляционные**, наступающие при вдыхании токсичных веществ, находящихся в воздухе рабочей зоны. Кроме того, часто отмечаются **перкутантные (накожные)** отравления при проникновении токсичных веществ через незащищенные кожные покровы.

**Инъекционные** отравления возникают при парентеральном введении яда, например, при укусах змей и насекомых, а **полостные** – при попадании яда в различные полости организма (прямую кишку, влагалище, наружный слуховой проход).

Отравления лекарствами получили наименование соответственно **лекарственных** (медикаментозных), промышленными ядами – **промышленных**, алкоголем – **алкогольных** и т. д.

В зависимости от условий возникновения и особенностей течения различают **острые** и **хронические** отравления. Острые развиваются при одномоментном поступлении в организм токсической дозы и характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами. Хронические отравления обусловлены длительным, часто прерывистым поступлением ядов в малых дозах. Заболевание начинается с появления малоспецифических симптомов. Выделяют более редкие по своей распространенности **подострые** отравления, когда при однократном введении яда в организм развитие отравления очень замедленно и вызывает продолжительное расстройство здоровья.

Соответственно **степени тяжести** бывают легкие, средней тяжести, тяжелые, крайне тяжелые и смертельные отравления, которые прямо зависят от выраженности клинической симптоматики и в меньшей степени от величины полученной дозы.

Известно, что развитие осложнений (пневмония, острая почечная или печеночная недостаточность и пр.) значительно ухудшают прогноз любого заболевания, поэтому **осложненные** отравления обычно относятся к категории тяжелых.

### Контрольные вопросы

1. Назовите основные направления и разделы токсикологии.
2. Дайте определение вредного вещества.
3. Какие классификационные структуры вредных веществ наиболее важны при изучении дисциплины «Основы токсикологии»?
4. Как делятся промышленные яды по характеру воздействия на организм?
5. По каким признакам классифицируют пестициды?
6. Назовите группы пестицидов по назначению.
7. Охарактеризуйте острые и хронические отравления.

## 2. ПАРАМЕТРЫ И ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТОКСИКОМЕТРИИ

### 2.1. Экспериментальные параметры токсикометрии

Изучение любых вредных веществ предусматривает установление количественных показателей токсичности и опасности его, т. е. параметров токсикометрии.

**ТОКСИКОМЕТРИЯ** – совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов.

**ОПАСНОСТЬ ВЕЩЕСТВА** – это вероятность возникновения неблагоприятных для здоровья эффектов в реальных условиях производства или применения химических соединений.

**ТОКСИЧНОСТЬ** – способность некоторых химических соединений и веществ биологической природы оказывать вредное действие на организм человека, животных и растений.

Токсикометрия токсичных соединений включает большой объем исследований, обязательными из которых являются установление смертельных исходов, выявление и количественная характеристика кумулятивных свойств, изучение кожно-раздражающего, резорбтивного, сенсибилизирующего действия, хронического воздействия на организм с учетом отдаленных эффектов.

Параметры (критерии) токсикометрии, которые определяют непосредственно в эксперименте, называются **экспериментальными**, или **первичными**. В качестве экспериментальных параметров используются следующие:

**CL<sub>50</sub>** – **концентрация средняя смертельная** – вызывает гибель 50 % подопытных животных (мыши, крысы) при ингаляционном воздействии в течение соответственно 2 и 4 ч и последующем 14-дневном сроке наблюдения (мг/м<sup>3</sup>, мг/л).

**DL<sub>50</sub>** – **доза средняя смертельная** – вызывает гибель 50 % подопытных животных при однократном введении в желудок, брюшную полость с последующим 14-дневным сроком наблюдения (мг/кг).

**DL<sub>0</sub> (CL<sub>0</sub>)** – доза (концентрация) максимально переносимая – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибели животных.

**DL<sub>100</sub> (CL<sub>100</sub>)** – доза (концентрация) абсолютно смертельная – наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100 % подопытных животных.

**Lim<sub>ac int</sub>** – порог острого интегрального действия – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

**Lim<sub>ac sp</sub>** – порог острого избирательного (специфического) действия – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

**Lim<sub>ch int</sub>** – порог общетоксического хронического действия – минимальная доза (концентрация) вещества, при воздействии которой в течение 4 ч по пять раз в неделю на протяжении не менее 4 месяцев возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология.

**Lim<sub>ch sp</sub>** – порог отдаленных эффектов – минимальная доза (концентрация) вещества, вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия.

Порог хронического действия служит наиболее важным параметром токсикометрии, позволяющим обосновать гигиенический регламент.

Наиболее статистически значимы в характеристике токсичности ядов по смертельному эффекту **CL<sub>50</sub>** и **DL<sub>50</sub>**.

**Степень токсичности** – величина, обратная средней смертельной дозе (концентрации).

Одним из ведущих факторов, обуславливающих развитие хронического отравления, является процесс кумуляции.

Количественная оценка кумулятивных свойств вредных веществ в промышленной токсикологии осуществляется по величине коэффициента кумуляции.

**Коэффициент кумуляции** – отношение суммарной дозы яда, вызывающей смертельный эффект у 50 % подопытных животных при многократном дробном введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном введении:

$$C_{\text{cum}} = \text{DL}_{50(n)} / \text{DL}_{50},$$

где  $\text{DL}_{50(n)}$  – суммарная средняя смертельная доза при  $n$ -кратном воздействии.

Этот коэффициент – величина, обратная интенсивности кумуляции. Величина коэффициента кумуляции менее 1 свидетельствует о способности вещества к сверхкумуляции; от 1 до 3 – о выраженной; от 3 до 5 – о средней; более 5 – о слабой способности к кумуляции.

## 2.2. Производные параметры токсикометрии

Полученные в острых опытах параметры токсичности ( $\text{CL}_{50}$ ,  $\text{Lim}_{\text{ac int}}$ ,  $\text{Lim}_{\text{ac sp}}$ ) позволяют рассчитывать зоны острого, хронического, специфического действия, которые дают возможность оценить опасность вещества.

Опасность оценивается двумя группами количественных показателей:

- критерии потенциальной опасности;
- критерии реальной опасности.

К **потенциальным** показателям относится **коэффициент возможности ингаляционного отравления**

$$\text{КВИО} = C_{20} / \text{CL}_{50},$$

где  $C_{20}$  – насыщенная концентрация вредных веществ в воздухе (летучесть) при температуре 20 °C, мг/м<sup>3</sup>.

**Чем выше насыщенная концентрация вещества при комнатной температуре и ниже средняя смертельная концентрация (значение КВИО больше), тем вероятнее возможность развития острого отравления.**

Это одна из основных закономерностей токсикометрии. Анализ оценки опасности различных промышленных ядов по величине КВИО показывает, что в ряде случаев малотоксичное,



но высоколетучее вещество в условиях производства может оказаться более опасным в плане развития острого отравления, чем высокотоксичное, но малолетучее соединение.

О **реальной** опасности развития **острого отравления** можно судить по величине зоны острого действия.

**Зона острого действия ( $Z_{ac}$ )** – это отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при однократном воздействии

$$Z_{ac} = CL_{50} / Lim_{ac}.$$

Она является интегральным показателем компенсаторных свойств организма, его способности к обезвреживанию и выведению из организма ядов и компенсации поврежденных функций. **Чем меньше  $Z_{ac}$ , тем больше опасность развития острого отравления.**

Показателями **реальной** опасности развития **хронической интоксикации** являются значения зон хронического и биологического действия.

**Зона хронического действия ( $Z_{ch}$ )** – отношение пороговой концентрации (дозы) при однократном воздействии к пороговой концентрации (дозе) при хроническом воздействии

$$Z_{ch} = Lim_{ac} / Lim_{ch}.$$

Величина  $Z_{ch}$  используется для характеристики опасности яда при хроническом воздействии. **Опасность хронического отравления прямо пропорциональна величине  $Z_{ch}$ .**

Зона хронического действия является показателем компенсаторных свойств организма на низкомолекулярном уровне.

**Зона биологического действия ( $Z_{biol}$ )** – отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при хроническом воздействии

$$Z_{biol} = CL_{50} / Lim_{ch}.$$

**Чем больше значение  $Z_{biol}$ , тем выраженнее способность соединения к кумуляции в организме.**

После определения параметров токсикометрии проводят обоснование коэффициента запаса. Величина его зависит от особенностей действия яда, адекватности и чувствительности показателей при определении  $Lim_{ch}$  и пр. В обычных условиях коэффициент принимается в интервалах от 3 до 20. Величина коэффициента запаса возрастает при следующих обстоятельствах:

- увеличении абсолютной токсичности;
- увеличении КВИО;
- уменьшении зоны острого действия;
- увеличении кумулятивных свойств;
- существенных (более 3 раз) различиях в видовой чувствительности;
- выраженном кожно-резорбтивном действии.

Межвидовые различия в чувствительности подопытных животных (не менее 4-х видов грызунов – мышей, морских свинок, крыс, кроликов) оцениваются по отношению  $DL_{50}$  для наиболее устойчивого вида животных к  $DL_{50}$  для наиболее чувствительного при одном и том же пути введения в организм.

Наконец, имея коэффициент запаса, рассчитывают предельно допустимую концентрацию (ПДК) вредного вещества

$$ПДК = Lim_{ch} / k,$$

где  $k$  – коэффициент запаса.

Соотношение между основными (первичными) и производными (вторичными) параметрами токсикометрии представлено на схеме, показанной на рис. 3.

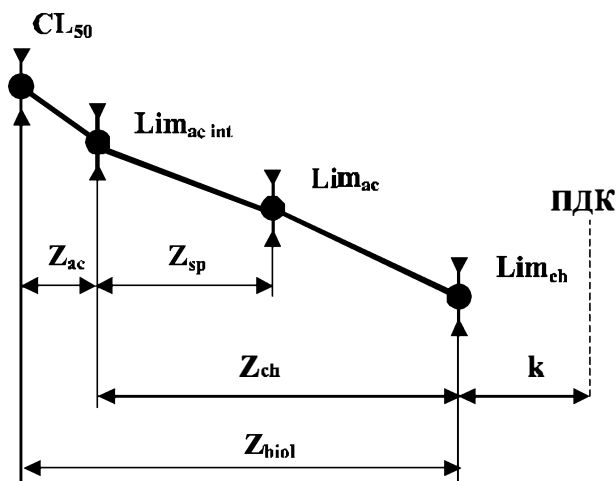


Рис. 3. Соотношение между основными и производными параметрами токсикометрии

### 2.3. Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии

Параметры токсикометрии лежат в основе классификации вредных веществ по степени опасности. Как указывалось выше, промышленные яды в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 подразделяются на четыре класса.

Принадлежность химических веществ к соответствующему классу опасности определяется величинами семи показателей (табл. 4).

**Определяющим является тот показатель, который свидетельствует о наибольшей степени опасности.**

*Таблица 4*

Классификация производственных вредных веществ по степени опасности

Показатель	Класс опасности			
	1	2	3	4
ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м <sup>3</sup>	менее 0,1	0,1–1,0	1,0–10	более 10
Средняя смертельная доза при введении в желудок, <b>DL</b> <sub>50</sub> <sup>ж</sup> , мг/кг	менее 15	15–150	151–5000	более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, <b>DL</b> <sub>50</sub> <sup>к</sup> , мг/кг	менее 100	100–500	501–2500	более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, <b>CL</b> <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup>	менее 500	500–5000	5001–50000	более 50000
Зона острого действия, <b>Z</b> <sub>ac</sub>	менее 6	6–18	18,1–54	более 54
Зона хронического действия, <b>Z</b> <sub>ch</sub>	более 10	10–5	4,9–2,5	менее 2,5
КВНО	более 300	300–30	29–3	менее 3,0

Классификация не распространяется на пестициды. Классификация пестицидов по степени опасности предложена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1979 году. Она основана на принципе определения **DL**<sub>50</sub> для крыс при оральном и кожно-резорбтивном воздействии химических веществ в твердом и жидком состоянии (табл. 5).

Классификация пестицидов по степени опасности,  
предложенная ВОЗ

Класс опасности	<b>DL<sub>50</sub> для крыс, мг/кг</b>			
	При попадании через рот		При попадании через кожу	
	твердые вещества	жидкости	твердые вещества	жидкости
Ia. Крайне опасные вещества	5 или менее	20 или менее	10 или менее	40 или менее
Iб. Очень опасные вещества	5 – 50	20 – 200	10 – 100	40 – 400
II. Умеренно опасные вещества	50 – 500	200 – 2000	100 – 1000	400 – 4000
III. Малоопасные вещества	более 500	более 2000	более 1000	более 4000

Критерии токсичности используются для гигиенической классификации пестицидов и по другим признакам.

По **степени токсичности при введении в желудок** выделяют:

- сильнодействующие ядовитые вещества ( $DL_{50}^* < 50$  мг/кг);
- высокотоксичные ( $DL_{50}^*$  от 50 до 200 мг/кг);
- средней токсичности ( $DL_{50}^*$  от 200 до 1000 мг/кг);
- малотоксичные ( $DL_{50}^* > 1000$  мг/кг).

По степени **кожно-резорбтивной токсичности и величине кожно-орального коэффициента**, определяемого по величине отношения  $DL_{50}$  при накожном нанесении к величине  $DL_{50}$  при введении внутрь, все пестициды подразделяют на три группы:

- резковыраженная ( $DL_{50}^* < 50$  мг/кг, кожно-оральный коэффициент меньше 3);
- выраженная ( $DL_{50}^*$  от 50 до 2000 мг/кг, кожно-оральный коэффициент от 3 до 10);
- слабовыраженная ( $DL_{50}^* > 2000$  мг/кг, кожно-оральный коэффициент больше 10).

По степени кумуляции в зависимости от коэффициента кумуляции  $C_{cum}$  пестициды делятся на четыре группы:

- сверхкумуляция ( $C_{cum} < 1$ );
- выраженная ( $C_{cum} = 1...3$ );
- умеренная ( $C_{cum} = 3...5$ );
- слабовыраженная ( $C_{cum} > 5$ ).

По степени летучести при хроническом воздействии на лабораторных животных пестициды подразделяются на три группы:

- резковыраженная (насыщенная концентрация больше или равна токсической);
- выраженная (насыщенная концентрация больше пороговой);
- маловыраженная (насыщенная концентрация оказывает околороговое действие).

## **2.4. Санитарно-гигиеническое нормирование**

### **2.4.1. Принципы гигиенического нормирования**

Санитарно-гигиеническое нормирование – это деятельность по установлению нормативов предельно допустимых воздействий человека на природу. Под воздействием понимается антропогенная деятельность, связанная с реализацией экономических, культурных и других интересов человека, вносящая изменения в природную среду.

Предельно допустимый уровень (ПДУ) или предельно допустимая концентрация (ПДК) – это максимальное значение фактора, которое, воздействуя на человека (изолированно или в сочетании с другими факторами), не вызывает у него и его потомства биологических изменений, даже скрытых и временно компенсированных, в том числе изменений реактивности, адаптационно-компенсаторных возможностей, иммунологических реакций, нарушений физиологических циклов, а также психологических нарушений (снижения интеллектуальных и эмоциональных способностей, умственной работоспособности).

ПДК и ПДУ устанавливают для производственной и окружающей среды. При их принятии руководствуются следующими принципами.

**1. Гарантийность.** Гигиенические нормативы должны гарантировать заданный уровень нормы организма как в настоящее время, так и в будущем.

**2. Дифференцированность.** Гигиеническое нормирование и гигиенические нормативы имеют определенное социальное предназначение. Для одного и того же фактора могут устанавливаться несколько количественных значений или уровней, а именно: оптимальный, допустимый, предельно допустимый, предельно переносимый и уровень выживания. Желательно, чтобы гигиенические нормативы во всех случаях гарантировали максимальный уровень организма или максимум здоровья. Однако социальная практика показывает, что общество не всегда в состоянии выполнить это требование.

**3. Комплексность.** Гигиенические нормативы должны предусматривать возможность одновременного действия нескольких факторов среды как положительных, так и отрицательных. В случае одновременного действия факторы могут влиять друг на друга и на организм в целом.

**4. Динамичность.** Гигиеническое нормирование должно предусматривать периодический пересмотр нормативов с целью их уточнения и повышения способности к обеспечению заданного уровня здоровья.

**5. Социально-биологическая сбалансированность.** Гигиеническое нормирование должно быть таким, чтобы польза для здоровья от соблюдения норматива (а) и польза от продукта производства, к которому норматив относится (b), в своей сумме максимально превышали сумму ущерба здоровью, наносимого производством денатурацией среды (с), и ущерба здоровью (d), связанного с затратами на соблюдение норматива, уменьшающими возможность удовлетворения других потребностей общества:

$$(a+b) - (c+d) = \max.$$

При разработке гигиенических нормативов исходят из порогости действия неблагоприятных факторов (в том числе химических соединений с мутагенным или канцерогенным эффектом действия, ионизирующего излучения).

При утверждении нормативов должен соблюдаться приоритет медицинских и биологических показаний к установлению санитарных регламентов перед прочими подходами (технической достижимостью, экономическими требованиями).

Разработка и внедрение профилактических мероприятий должны опережать появление опасного или вредного фактора.

#### **2.4.2. Нормирование содержания вредных веществ**

Для ограничения воздействия вредных веществ применяют гигиеническое нормирование их содержания в различных средах. При установлении ПДК в воздухе рабочей зоны или в воздушном бассейне населенных пунктов ориентируются на токсикологический показатель или рефлекторную реакцию организма.

В связи с тем, что требование полного отсутствия промышленных ядов в зоне дыхания работающих часто невыполнимо, особую значимость приобретает **гигиеническая регламентация содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны** (ГОСТ 12.1.005.- 88, СН 2.2.4/2.1.8.548 - 96). Такая регламентация осуществляется в три этапа:

- 1) обоснование ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ);
- 2) обоснование ПДК;
- 3) корректировка ПДК с учетом условий труда работающих и состояния их здоровья.

Ориентировочно безопасный уровень воздействия устанавливается временно, на период, предшествующий проектированию производства. Значение ОБУВ определяется путем расчета по физико-химическим свойствам или путем интерполяций и экстраполяций в гомологических рядах соединений либо по показателям острой токсичности. ОБУВ должны пересматриваться через два года после их утверждения.

ОБУВ не устанавливаются:

- для веществ, опасных в плане развития отдаленных и необратимых эффектов;
- для веществ, подлежащих широкому внедрению в практику.

Для санитарной оценки воздушной среды используются следующие показатели:

**ПДК<sub>р.з</sub> – предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны, мг/м<sup>3</sup>.** Эта концентрация не должна вызывать у работающих при ежедневном вдыхании в пределах 8 ч в течение всего рабочего стажа заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современ-

ными методами исследований непосредственно в процессе работы или в отдаленные сроки. Рабочей зоной считается пространство, высотой до 2 м над уровнем пола или площадки, на которой находятся места постоянного или временного пребывания рабочих.

До недавнего времени ПДК химических веществ оценивали как максимально разовые. Превышение их даже в течение короткого времени запрещалось. В последнее время для веществ, обладающих кумулятивными свойствами, введена вторая величина – среднесменная концентрация. Это средняя концентрация, полученная путем непрерывного или прерывистого отбора проб воздуха при суммарном времени не менее 75 % продолжительности рабочей смены, или средневзвешенная концентрация в течение смены в зоне дыхания работающих на местах постоянного или временного их пребывания.

Значения ПДК<sub>р.з</sub> приведены в ГН 2.2.5.686-98.

Для веществ, обладающих кожно-резорбтивным действием, обосновывается предельно допустимый уровень загрязнения кожи (мг/см<sup>2</sup>) в соответствии с ГН 2.2.5.563-96.

Содержание вредных веществ в атмосферном воздухе населенных пунктов также регламентируется ПДК, при этом нормируется среднесуточная и максимально разовая величина. Эти концентрации определены списком № 3086, утвержденным МЗ России.

**Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе населенных мест** – это максимальные концентрации, отнесенные к определенному периоду осреднения (30 мин, 24 ч, 1 месяц, 1 год) и не оказывающие при регламентированной вероятности их проявления ни прямого, ни косвенного вредного воздействия на организм человека, включая отдаленные последствия для настоящего и последующих поколений, не снижающие работоспособности человека и не ухудшающие его самочувствия.

ПДК для атмосферного воздуха ниже, чем для рабочей зоны. Это объясняется тем, что на предприятии в течение рабочего дня работают практически здоровые люди, а в населенных пунктах круглосуточно находятся не только взрослые, но и дети, пожилые и больные люди, беременные и кормящие женщины.

**Максимальная (разовая) концентрация ПДК<sub>мр</sub>** – наиболее высокая из числа 30-минутных концентраций, зарегистрированных в данной точке за определенный период времени.



В основу установления  $\text{ПДК}_{\text{МР}}$  положен принцип предотвращения рефлекторных реакций у человека.

**Среднесуточная концентрация  $\text{ПДК}_{\text{СС}}$**  – средняя из числа концентраций, выявленных в течение суток или отбираемая непрерывно в течение 24 ч.

В основу определения среднесуточной концентрации положен принцип предотвращения общетоксического действия на организм.

Если порог токсического действия для вещества оказывается менее чувствительным, то решающим в обосновании  $\text{ПДК}$  является порог рефлекторного действия как наиболее чувствительный. В подобных случаях  $\text{ПДК}_{\text{МР}} > \text{ПДК}_{\text{СС}}$ . Если же порог рефлекторного действия менее чувствителен, чем порог токсического действия, то принимают  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = \text{ПДК}_{\text{СС}}$ . Для веществ, у которых порог рефлекторного действия отсутствует, устанавливается только  $\text{ПДК}_{\text{СС}}$ .

**Нормирование качества воды** рек, озер и водохранилищ проводят в соответствии с «Санитарными правилами и нормами охраны поверхностных вод от загрязнения» № 4630-88. При этом рассматриваются водоемы двух категорий: I – хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения, II – рыбохозяйственного назначения.

При нормировании качества воды  $\text{ПДК}$  устанавливается по **лимитирующему признаку вредности ЛПВ**. ЛПВ – признак вредного действия вещества, который характеризуется наименьшей пороговой концентрацией.

Для водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения используют ЛПВ трех видов: **санитарно-токсикологический, общесанитарный и органолептический**; для водоемов рыбохозяйственного назначения используют еще два вида ЛПВ: **токсикологический и рыбохозяйственный**.

Санитарное состояние водоема отвечает требованиям норм при выполнении следующего соотношения:

$$\sum_{i=1}^{5(3)} C_m^i / \text{ПДК}_i \leq 1,$$

где  $C_m^i$  – концентрация вещества  $i$ -го ЛПВ в расчетном створе водоема;

**ПДК<sub>i</sub>** – предельно допустимая концентрация *i*-го вещества.

Для водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения проверяют выполнение трех, а для водоемов рыбохозяйственного назначения – пяти неравенств. При этом каждое вещество можно учитывать только в одном неравенстве.

Гигиенические требования к качеству питьевой воды централизованных систем питьевого водоснабжения указаны в санитарных правилах и нормах СанПиН 2.1.4.559–96 и СанПиН 2.1.4.544–96.

**Нормирование химического загрязнения почв** осуществляется по предельно допустимым концентрациям (ПДК<sub>п</sub>).

**ПДК<sub>п</sub>** – концентрация вещества (мг/кг) в пахотном слое почвы, которая не должна вызывать прямого или косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой среды и здоровье человека, а также на самоочищающую способность почвы.

По своей величине ПДК<sub>п</sub> значительно отличается от принятых допустимых концентраций для воды и воздуха. Это отличие объясняется тем, что поступление вредных веществ в организм человека непосредственно из почвы происходит в исключительных случаях в незначительных количествах, в основном через контактирующие с почвой среды (воздух, воду, растения)

Различают четыре разновидности ПДК<sub>п</sub> в зависимости от пути миграции химических веществ в сопредельные среды: ТВ – транслокационный показатель, характеризующий переход химического вещества из почвы через корневую систему в зеленую массу и плоды растений; МА – миграционный воздушный показатель, характеризующий переход химического вещества в атмосферу; МВ – миграционный водный показатель, характеризующий переход химического вещества из почвы в подземные грунтовые воды и водные источники; ОС – общесанитарный показатель, характеризующий влияние химического вещества на самоочищающую способность почвы и микробиоценоз.

ПДК химических веществ в почве приведены в списках МЗ России № 2546-82 и № 3210-85.

В случае применения новых химических соединений, для которых отсутствуют ПДК<sub>П</sub>, рассчитывают **временные допустимые концентрации**

$$\text{ВДК}_\text{П} = 1,23 + 0,48 \lg \text{ПДК}_\text{ПР},$$

где ПДК<sub>ПР</sub> – предельно допустимая концентрация для продуктов питания (овощных и плодовых культур), мг/кг.

## **2.5. Методы определения параметров токсикометрии**

В зависимости от цели токсикометрические исследования проводятся по-разному, но для решения задач гигиенической регламентации методические приемы, условия проведения и оценка результатов унифицированы.

Исследование токсичности веществ начинается с изучения смертельных эффектов в острых опытах. Проникновение веществ в организм осуществляется при вдыхании (ингаляционный путь), введении в желудок, нанесении на кожные покровы и слизистые оболочки. Для изучения сравнительной токсичности соединение вводится внутривенно. В опытах на животных (белые крысы массой 180–240 г, белые мыши массой 18–29 г) определяют концентрацию (дозу), вызывающую гибель 50 % стандартной группы подопытных животных.  $CL_{50}$  и  $DL_{50}$  являются статистическими величинами со средней ошибкой и доверительными интервалами. В связи с этим в каждой группе количество животных должно быть не менее 6, желательно обоего пола и двух видов. Токсичность вводимого вещества в известной степени зависит от ряда факторов (концентрации и объема вводимого вещества, pH, температуры окружающей среды и др.). Поэтому каждый путь поступления соединений в организм требует определенных условий.

При оценке степени токсичности при **энтеральном пути поступления** наиболее часто вещество вводится непосредственно в желудок с помощью металлических или пластмассовых зондов. Введение соединений производится через 3 ч после кормления, вводимый объем не должен превышать для мышей 1 мл, для крыс – 5 мл. Кормление животных осуществляется через 3 ч после введения вещества. Изучаемое соединение вводится в чистом виде. Если это невозможно, то используются растворители.

Обычно такие вещества вводятся в водных растворах, плохо растворимые соединения – в растительном масле, в виде суспензии в 1-2 %-м растворе крахмала. Следует помнить, что острая токсичность может существенно меняться в зависимости от используемого растворителя. Поэтому используемый растворитель обязательно вводится контрольной группе животных.

**Поступление** вредных химических веществ **через дыхательные пути** в производственных условиях играет ведущую роль в возникновении профессиональных заболеваний (отравлений). В лабораторных условиях используются два способа ингаляционного воздействия на лабораторных животных химическими веществами – статический и динамический.

**Статический способ** используется для ориентировочных оценок степени токсичности летучих веществ при создании постоянной концентрации в замкнутом пространстве (специальные камеры или эксикаторы). Срок экспозиции для мышей – 2 ч, для крыс, морских свинок, кроликов – 4 ч. Основными недостатками данного метода являются быстрое накопление в невентилируемом пространстве углекислого газа, трудности в поддержании концентрации в камере на расчетном уровне.

**Динамический способ** позволяет обеспечить непрерывную подачу вещества в камеру, что создает условия для поддержания концентрации соединения на относительно постоянном уровне и обеспечивает необходимый воздухообмен.

Наряду с определением параметров токсикометрии на смертельном уровне, позволяющем определить токсичность и опасность вещества, установить видовую и половую чувствительность, большое прикладное значение имеют такие параметры острой токсичности, как пороги вредного воздействия при однократном поступлении по интегральным (неспецифическим) и специфическим показателям (**Lim<sub>ac int</sub>** и **Lim<sub>ac sp</sub>**).

Определение порога острого действия при однократном воздействии по изменению интегральных показателей проводится с использованием не менее 12 мелких лабораторных животных на одну концентрацию (дозу), как правило, применяется не менее трех концентраций. Оценка функционального состояния экспериментальных животных проводится через 4 ч после затравки, а затем на 2-й, 4-й и 8-й день опыта. При этом учитываются мак-

симальные отклонения величины исследуемого показателя. Определение порога вредного действия по большинству специфических показателей регламентируется методическими указаниями, утвержденными Минздравом России.

В производственных условиях наряду с энтеральным и ингаляционным путями возможно поступление химических веществ через кожные покровы – **перкутантный путь**. В практическом плане большое значение имеет определение кожно-резорбтивного и раздражающего действия. Предварительная оценка **кожно-резорбтивного действия** производится на мелких лабораторных животных путем погружения хвоста на 2/3 длины в исследуемый раствор. Экспозиция для белых мышей – 2 ч, крыс – 4 ч. При отсутствии симптомов интоксикации аппликации веществ продолжают в течение 10 дней с последующим наблюдением на протяжении 3-х недель. При наличии резорбтивного действия производится количественная оценка степени токсичности. С этой целью животные фиксируются на специальном станке и на заранее выстриженный участок кожи наносят исследуемое соединение в определенной дозе. В зависимости от поставленной задачи при исследовании кожно-резорбтивного действия могут быть определены средняя смертельная концентрация или величина порога.

Исследование **местного раздражающего действия** при аппликации **на кожу** проводится на двух видах экспериментальных животных. Используются кролики и морские свинки светлой масти.

Количество животных – не менее 10 особей в группе. Участок аппликации составляет для кроликов 7×9 см, для морских свинок 5×5 см. За два дня до эксперимента тщательно выстригают участки шерсти по обе стороны от позвоночника, оставляя шерстяной покров между участками шириной 2 см. Правый бок служит для аппликации, левый – для контроля. На время экспозиции животных фиксируют для исключения слизывания вещества с кожи. Время экспозиции – 4 ч. Исследуемое вещество наносится на кожу из расчета 20 мг/см<sup>2</sup>. Как правило, соединение наносят на кожу в чистом виде. Если это невозможно, то используют дистиллированную воду или модельную среду, имитирующую состав потовой жидкости. Оставшееся после окончания эксперимента вещество удаляется теплой водой с мылом. Реак-

цию кожи регистрируют через 1 и 15 ч после однократной аппликации. Функциональные нарушения кожи характеризуются появлением выраженных в разной степени эритемы, отека, трещин, изъязвлений, а также изменением температуры кожи. Степень выраженности раздражающего действия вещества на кожные покровы определяют по классификации, включающей 11 классов (0 – отсутствие действия, 10 – растворы вещества слабее 5 % вызывают некроз).

Исследование **местного действия** вещества на **слизистую оболочку глаза** проводится при закапывании в конъюнктивальный мешок 1 капли соединения. Твердые вещества вносят в количестве 50 мг (дисперсность частиц до 10 мкм). В дальнейшем в течение двух часов наблюдают за прозрачностью роговицы и слизистой оболочки. Развитие помутнения роговицы, острое воспаление слизистой оболочки с последующим рубцеванием век свидетельствует о наличии у вещества резко выраженного раздражающего эффекта.

В условиях **подострого** (на протяжении месяца) эксперимента проводят исследования, направленные на выявление наиболее чувствительных к воздействию токсичных веществ органов и систем экспериментальных животных. Это позволяет более адекватно подойти к выбору концентраций при проведении хронического эксперимента. Опасность токсичных веществ для человека в значительной мере предопределяется их способностью к кумуляции, поэтому изучение кумуляции является обязательным условием при гигиеническом регламентировании химических соединений. Наиболее распространенные в промышленной токсикологии методы оценки кумуляции основаны на определении усредненного суммарного количества вещества, полученного животным до появления определенного эффекта в подостром опыте, и сопоставлении этого количества с однократной средней эффективной дозой.

В настоящее время в токсикологии принято несколько методов оценки кумуляции. С помощью метода, предложенного Каганом, животным ежедневно вводят вещество в долях от установленной **DL<sub>50</sub>** (1/5, 1/10, 1/20, 1/200). Данный метод позволяет прогнозировать опасность развития хронического отравления. Опыт по развернутой схеме продолжается 4 месяца. Более

быстрым является тест «**субхронической интоксикации**». Тест проводится в течение 24 дней. Первоначально ежедневная доза, составляющая 0,1 от установленной ранее **DL<sub>50</sub>**, вводится в течение первых четырех дней. На пятые сутки дозу повышают в 1,5 раза и вводят еще в течение четырех дней и так далее. Затем определяют **C<sub>cum</sub>**.

Более полная информация о кумулятивной активности соединений, развитии хронической интоксикации при воздействии химических веществ может быть получена при постановке длительных экспериментов.

Целью **хронического** (5-месячного эксперимента) является изучение характера влияния на организм вредных веществ и установление **Lim<sub>ch</sub>**.

Исследование хронического действия проводится на одинаковых по количеству опытных группах с соответствующим контролем. Опыты проводят на белых крысах, а при выраженных межвидовых различиях и на более чувствительном виде животных. Воздействие соединением осуществляется 4 ч в день 5 раз в неделю на протяжении четырех месяцев; пятый месяц – период восстановления. Как правило, проводится исследование трех концентраций с установлением пороговой и недействующей. В зависимости от типа действия вещества применяют комплекс функциональных, биохимических, морфологических и других показателей. Каждый показатель исследуют не менее чем на 12 животных. Оценка состояния экспериментальных животных проводится в динамике: первое обследование – через 2 недели, далее – ежемесячно.

## **2.6. Методы исследования функционального состояния экспериментальных животных**

В процессе токсикологических исследований проводится всесторонняя оценка функционального состояния животных с использованием современных методов, позволяющих судить об изменениях в организме в целом с помощью **интегральных** неспецифических показателей и особенностей изменений в организме, характерных для конкретного соединения или класса веществ (с помощью **специфических** показателей).

К интегральным показателям относятся масса тела, потребление кислорода, мышечная работоспособность, поведенческие реакции, иммунологическая реактивность и др.

Примерами специфических показателей являются определение в периферической крови метгемоглобина при воздействии нитросоединений, нарушения порфиринового обмена при отравлении парами свинца.

Определение специфических показателей в ряде случаев требует специального оборудования и значительного времени, поэтому наиболее широко применяются интегральные показатели.

Практически ни один токсикологический эксперимент не проводится без изучения функционального состояния нервной системы. Используется большой набор методов изучения поведения, в основу которых заложены пищевые, оборонительные, ориентировочно-поисковые рефлексы. Методологической основой изучения сложных форм поведения является учение о функциональной системе, нарушение целостности которой приводит к изменению поведенческого акта. Предпочтение в экспериментальной токсикологии должно быть отдано таким методическим приемам, которые предполагают привлечение различных «классических рефлексов». Одной из наиболее распространенных методик, позволяющих оценить функциональное состояние ЦНС, является определение у животных способности к **суммации подпороговых импульсов**. Метод заключается в определении минимальной величины напряжения электрического тока, вызывающей сокращение межфаланговых мышц задних лап, которые фиксируются на электродах. В качестве несложного, но информативного интегрального показателя функционального состояния ЦНС используется **спонтанно-двигательная активность**. Для изучения этого показателя применяют различного рода актографы, позволяющие регистрировать двигательную активность животных, помещенных в специальный пенал, за определенный промежуток времени (1 – 10 мин.). Для определения двигательной активности, координации движений и эмоциональной реактивности используют следующие методы: **метод определения «вертикальной двигательной активности в ограниченном пространстве»**, основанный на подсчете количества вставаний на задние лапы животных, помещенных в емкость, за 1 мин; **ме-**



**тод «открытой площадки»**, использующий норковый рефлекс – животное помещают в центр горизонтальной площадки, на которой равномерно расположены 16 отверстий, и в течение 3 мин визуально или в автоматическом режиме регистрируют количество заглядываний в отверстия – норки. Наряду с перечисленными широко используют методы **«вращающегося конуса»**, **«открытого поля»**, **лабиринтный метод** и др.

В зависимости от специфического действия исследуемого вещества и цели токсикологического эксперимента исследование функции ЦНС проводится либо по полной схеме, либо на различных стадиях формирования положительных или отрицательных условных рефлексов. Основные механизмы реакции ЦНС на действие токсичных веществ заключаются в изменении латентного периода реакции, нарушении соотношения уровней положительных условных рефлексов и процессов внутреннего торможения. Для выявления компенсированных изменений и модифицированной реактивности организма на начальных стадиях интоксикации используются различные функциональные нагрузки: исследование рефлексов на фоне повышенной возбудимости к пище, управление внешним торможением, длительная дифференциация, изменение последовательности раздражителей.

Характер и интенсивность патологического процесса при воздействии токсичных веществ на животных зависит от типа их высшей нервной деятельности (ВНД). У животных с сильным уравновешенным типом ВНД с большой подвижностью нервных процессов развитие интоксикации носит более благоприятный характер.

Применение любого метода условных рефлексов ограничено из-за высокой пластичности ВНД и из-за трудности экстраполяции на человека результатов, полученных на животных. Тем не менее, Комитет экспертов ВОЗ рекомендует эти методы как высокочувствительные и надежные для исследования изменений, происходящих в ЦНС под действием токсичных веществ.

Для оценки **мышечной работоспособности** как одного из ведущих интегральных показателей используют большой набор тестов: удержание на шесте, бег в третбане, плавание, удержание груза и др. Для изучения изменения мышечной работоспособности у мелких лабораторных животных часто используют третбан.

С помощью этого прибора можно точно учесть расстояние, пройденное за определенное время.

С целью изучения мышечной работоспособности при выполнении динамической работы оценивают длительность плавания животных. Время плавания засекают с момента помещения животного в воду до момента, когда оно тонет. При использовании данного метода должны соблюдаться определенные условия: температура воды – 38-39 °С, подвешивание к хвосту дополнительного груза, составляющего 5 % от массы тела животного.

Результаты экспериментальных исследований систематизируются и подвергаются статистической обработке.

### **Контрольные вопросы**

1. Дайте определения токсичности и опасности веществ.
2. Назовите экспериментальные параметры токсикометрии.
3. Что такое КВИО? На что указывает этот параметр?
4. Какие параметры служат показателями реальной опасности развития острого и хронического отравления?
5. В каких случаях увеличивают коэффициент запаса при установлении ПДК?
6. Какой показатель является определяющим при установлении класса опасности вещества?
7. Сформулируйте принципы гигиенического нормирования.
8. Какими методами устанавливают экспериментальные параметры токсикометрии?

### 3. СПЕЦИФИКА И МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

Взаимодействие между токсичными веществами и живыми организмами имеет два аспекта:

– действие токсичных веществ на организм – **токсикодинамическая фаза**;

– действие организма на токсичные вещества – **токсикокинетическая фаза**.

#### 3.1. Понятие «химической травмы»

Острые отравления целесообразно рассматривать как «химическую травму», развивающуюся вследствие внедрения в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту химической травмы. Он носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в ранней стадии острых отравлений – токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной оказывать специфическое действие. Одновременно могут включаться патологические процессы, лишенные «химической» специфичности. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Примерами являются гипофизирно-адреналовая реакция (стресс-реакция), «централизация кровообращения» и другие сдвиги, которые относятся к соматогенному эффекту химической травмы и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко проявляются в соматогенной стадии острых отравлений, наступающей после удаления или разрушения токсического агента, в виде поражения структуры и функции различных органов и систем организма.

Таким образом, общий токсический эффект является результатом специфического токсического действия и неспецифических реакций организма.

В токсикогенной фазе отравлений выделяют два основных периода: период **резорбции**, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период **элиминации**, от этого момента до полного очищения крови от яда (рис. 4).

С точки зрения токсикодинамики специфическая симптоматика отравлений, отражающая «избирательную токсичность» ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции.

Для последнего характерно формирование тяжело протекающих патологических синдромов острых отравлений, таких, как экзотоксический шок, токсическая кома, асфиксия и др. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишенные выраженной токсикологической специфичности, они трактуются как осложнения острых отравлений – это пневмония, острая почечная недостаточность, сепсис и пр.

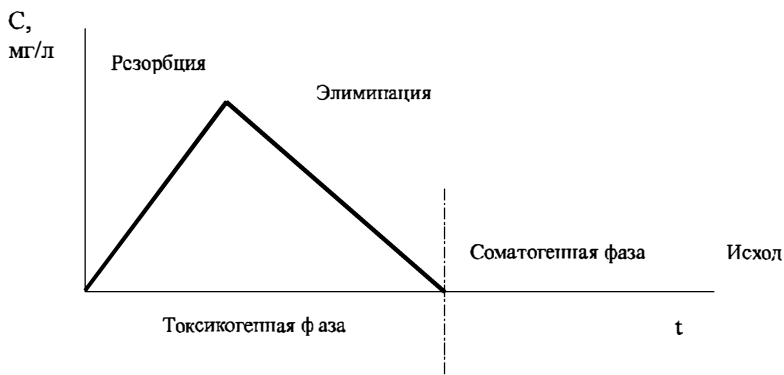


Рис. 4. Фазы и периоды отравлений

### 3.2. Теория рецепторов токсичности

Представление о рецепторе как месте конкретного приложения и реализации токсического действия яда до настоящего времени остается недостаточно ясным, несмотря на то, что эта идея была выдвинута Дж. Ленгли более ста двадцати лет назад. Сам термин «рецептор» в токсикологическом понимании был предложен в начале 20-го века немецким ученым Эрлихом. Термин получил научное обоснование после количественных исследований А. Кларка (1937), показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, по-видимому, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

**Ферменты** – биологические катализаторы, присутствующие во всех живых клетках и осуществляющие превращения веществ в организме, тем самым направляя и регулируя его обмен веществ. Ни один процесс в организме не обходится без участия ферментов: так, внутриклеточное дыхание регулируется оксидазми; в усвоении белков участвуют протеназы, жиров – липазы, углеводов – киназы и фосфодазы и т. д. Всего в организме человека содержится до 1000 различных ферментных систем, катализирующих различные процессы. В то же время абсолютное количество каждого фермента в клетках организма крайне мало, поэтому выведение ферментов из строя достигается небольшими количествами токсичных соединений.

Оказалось, что во многих случаях рецепторами действительно являются ферменты. Например, оксигруппа серина, входящая как составная часть в молекулу фермента ацетилхолинэстеразы, служит рецептором фосфорорганических инсектицидов, образующих с этим ферментом прочный комплекс.

Кроме ферментов, рецепторами первичного действия ядов являются аминокислоты, нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины. Рецепторами часто бывают наиболее реакционно способные функциональные группы органических соединений, такие, как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амин- и фосфорсодержащие, которые играют жизненно важную роль в метаболизме клетки. Наконец, в роли рецепторов токсичности выступают различные медиаторы и гормоны.

Таким образом, логичным является предположение известного токсиколога Э. Альберта, что любое химическое вещество для того, чтобы производить биологическое действие, должно обладать, по крайней мере, двумя независимыми признаками: 1) сродством к рецепторам, 2) собственной физико-химической активностью. Под сродством подразумевается степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной скорости диссоциации комплекса «вещество + рецептор».

Как в свете этих данных выглядит характеристика токсичности? Наиболее элементарное представление о ней дает простая **оккупационная теория Кларка**, выдвинутая им для объяснения действия лекарств: **токсическое действие вещества пропор-**

ционально площади рецепторов, занятой молекулами этого вещества. Максимальное токсическое действие вещества проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки – мишени. Дело не столько в количестве пораженных ядом рецепторов, сколько в их значимости для жизнедеятельности организма. Немаловажной является скорость образования комплексов ядов с рецепторами, их устойчивость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепторов ядом. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс «яд + рецептор» с точки зрения их взаимодействия. Считают, что ковалентные связи ядов с рецепторами прочны и труднообратимы. К счастью, количество токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи невелико. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы. Большинство же известных в настоящее время токсичных веществ и лекарственных средств взаимодействует с рецептором за счет более лабильных, легко разрушающихся связей – ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых, что дает возможность их успешного удаления из организма.

Плодотворной оказалась идея Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции взаимодействия яда и клетки, когда яд вмешивается в процессы обмена веществ благодаря своему структурному сходству с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и т. д. Именно в этих случаях можно говорить о взаимодействии между ядом и рецептором как об отношении, напоминающем «ключ к замку» по Эрлиху. Эта идея послужила толчком к развитию химиотерапии, основанной на подборе лекарств по их избирательной токсичности для определенных структур организма, отличающихся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

Однако в токсическом действии многих веществ отсутствует строгая избирательность. Их вмешательство в жизненные процессы основано не на специфических химических воздействиях с определенными клеточными рецепторами, а на взаимодействии со всей клеткой в целом. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органи-

ческих и неорганических веществ, общим свойством которых является то, что они неэлектролиты. Для обозначения всех эффектов, которые прямо определяются физико-химическими свойствами вещества, предложен термин «неэлектролитное действие» (наркотическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое и др.). Такое действие иногда называют «физической» токсичностью.

Токсическое действие большинства веществ включает как неспецифические «физические», так и специфические «химические» компоненты и развивается по смешанному варианту.

### **Контрольные вопросы**

1. Что представляют собой токсикодинамическая и токсикокинетическая фазы?
2. Назовите фазы и периоды острых отравлений.
3. Что такое ферменты?
4. Изложите суть оккупационной теории Кларка.

## 4. ТОКСИКОКИНЕТИКА

Токсикокинетика отвечает на вопрос: что происходит с веществом в организме. В этом разделе рассматриваются пути поступления вредных веществ в организм, их транспорт и распределение, биотрансформация и выделение.

### 4.1. Структура и свойства биологических мембран

Поступление чужеродных веществ в организм, их распределение между органами и тканями, биотрансформация (метаболизм) и выделение предполагают их проникновение (транспорт) через ряд биологических мембран.

Мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но отличаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованные белково-фосфолипидными комплексами и обладающие ограниченной проницаемостью для различных соединений. В настоящее время за основу принимается гипотеза трехслойной мембраны Доусона – Даниелли.

Два белковых слоя, из которых один обращен в сторону цитоплазмы, а другой – наружу, заключают слой двойного липида (рис. 5). Снаружи липидных слоев с плавающими в них белками находится «карбогидратная шуба», состоящая из разных олигосахаридов, полимеров, включающих десятки типов моносахаридов, в том числе глюкозу. Одна из предполагаемых функций этой «шубы» заключается в том, что она способна отличать клетки собственного организма от чужих. Двойной липидный слой составляет структурный каркас мембраны. Молекулы фосфолипидов ориентированы таким образом, что их гидрофильные группы направлены в сторону белка, а гидрофобные поверхности соприкасаются. Толщина каждого слоя 2–4 нм.

Предполагают, что в клеточных мембранах существуют ультрамикроскопические поры, образованные гидрофильным веществом, причем мембраны и поры имеют определенные электрические заряды.



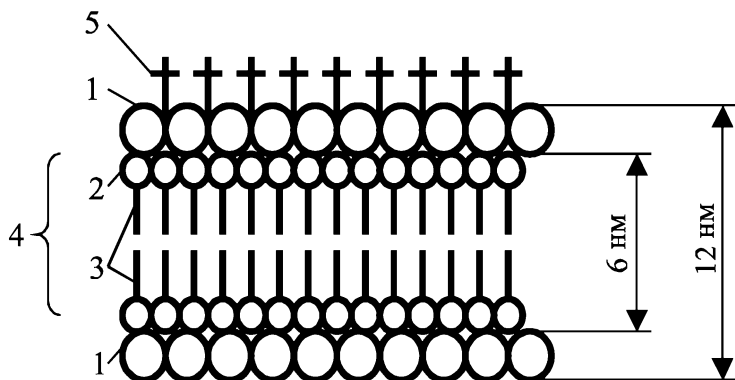


Рис. 5. Схема молекулярного строения биологической мембраны:

1 – молекулы белка; 2 – гидрофильная часть молекулы; 3 – углеродные цепи; 4 – двойной слой фосфолипидных молекул; 5 – олигосахариды

На мембране или внутри нее могут располагаться системы ферментов, состоящие из белковых молекул. Белки, связанные только с поверхностью мембраны (внешней или внутренней), называют «**внешними**». Белки, которые проникают внутрь, называют «**внутренними**». Мембрана – не статичная структура. Соотношение липидов и белков в ней легко изменяется в соответствии с функциональными потребностями. Внутри структуры мембраны у липидов и белков довольно большая свобода передвижения.

Изучение функций клеточных и внутриклеточных мембран позволило выделить специальную группу веществ, оказывающих специфическое мембранотоксическое действие, так называемые **мембранотоксины**. К их числу относят экзогенные и эндогенные вещества, обладающие фосфолипазной активностью, в результате которой происходит дезорганизация и разрушение основной жидкокристаллической структуры мембран с последующей гибелью клеток. С другой стороны обнаружены некоторые соединения, способствующие стабилизации мембран (холестерин, кортизон, аминазин, салицилаты).

Повреждение мембранных структур клеток является одной из основных причин нарушения их жизнедеятельности. Существует несколько механизмов повреждения мембран. Наиболее существенны четыре: разрушение собственной фосфолипазой, активируемой ионами кальция; перекисное окисление, активируемое ионами  $\text{Fe}^{2+}$ , ультрафиолетовым излучением и кислородом; механическое повреждение и разрушающее действие антител.

При острых отравлениях наиболее распространенной причиной повреждения является перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий, липосом и пр., в результате чего происходит увеличение проницаемости мембран для ионов, в первую очередь  $\text{H}^+$  (или  $\text{OH}^-$ ), затем  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . Следствием этого могут быть осмотические эффекты и разрывы мембран с выходом ферментов. Дальнейшее окисление мембран приводит к полному их разрушению и гибели клеток.

Повреждение мембран при гипоксии, сопровождающее многие заболевания химической этиологии, связано с недостатком энергии, выделяющейся при метаболизме АТФ. Механизм повреждения, вероятно, таков: гипоксия  $\rightarrow$  дезэнергизация и падение мембранного потенциала митохондрий  $\rightarrow$  выход  $\text{Ca}^{2+}$   $\rightarrow$  активирование фосфолипазы  $\rightarrow$  гидролиз фосфолипидов  $\rightarrow$  увеличение ионной проницаемости  $\rightarrow$  разобщение окислительного фосфорилирования.

Таким образом, повреждение мембранных структур происходит по универсальным механизмам, которые приводят к изменению их проницаемости для ионов, что в свою очередь обусловлено уменьшением или увеличением поверхностного заряда на мембране и снижением или повышением степени гидрофобности липидной фазы мембран. Оба эти фактора действуют одновременно, хотя их относительный вклад в итоговое изменение проницаемости мембран в разных случаях различен. Эти же факторы определяют в конечном счете неспецифическое действие на проницаемость мембран различных соединений, например таких, как стероиды, белки и многие другие природные соединения.

## 4.2. Транспорт веществ через мембраны

Вопрос о прохождении веществ через мембраны достаточно сложен, так как при этом приходится учитывать не только функциональные особенности самих мембран, но и определенную роль протоплазмы и клеточных белков.

Мембрана – не просто пассивный барьер. Некоторые вещества проходят непосредственно через мембрану либо путем растворения в ней, либо путем химического взаимодействия с ее веществом.

Однако частично обмен осуществляется через поры. Они не обязательно являются каналами с фиксированным положением. Живая мембрана реагирует на изменяющиеся условия, открывая или закрывая определенные поры, что позволяет пропускать молекулы массой от 100 до 60000.

Транспорт веществ через мембраны осуществляется в результате следующих процессов:

- **пассивные:** диффузия сквозь поры; диффузия путем растворения в компонентах мембраны; ускоренная диффузия;

- **активные:** активный транспорт; пиноцитоз.

**Диффузия** представляет собой движение молекул или ионов из области более высокой концентрации или электрического заряда в область низкой концентрации или заряда («под гору»).

Скорость диффузии вещества (СД), согласно закону Фика, определяется по уравнению

$$СД = K \cdot A \cdot (C_1 - C_2) / d,$$

где  $K$  – коэффициент диффузии данного соединения;  $A$  – площадь мембраны;  $(C_1 - C_2)$  – градиент концентрации по обе стороны мембраны;  $d$  – толщина мембраны.

Коэффициент диффузии яда или лекарства зависит от его молекулярной массы, степени растворимости в липидах и ионизации, а также от пространственной конфигурации молекулы.

Быстрее всего диффундируют молекулы веществ, обладающих высоким коэффициентом распределения масло/вода, т. е. липофильными свойствами. Растворимые в липидах вещества (например, многие наркотики) могут свободно с минимумом затрат проходить через клеточные мембраны по законам диффузии.

**Облегченная, или катализируемая диффузия.** Для такой диффузии необходимо, чтобы в мембране был носитель, скорей всего, молекула белка. Транспорт происходит «под гору» и не требует затрат энергии. Носитель обратимо связывается с веществами с аналогичной химической структурой, которые могут конкурировать за зоны связывания. Ионы переносятся относительно простыми углеводородами («ионофорами»). Процесс, когда носитель переносит ионы и молекулы в обоих направлениях, называют обменной диффузией.

**Активный транспорт** – это система транспорта молекул или ионов с помощью носителя через мембрану против градиента концентрации или электрохимического градиента (« в гору»). В этом случае требуются затраты энергии, которая образуется в результате метаболизма АТФ в самой мембране. При таком транспорте молекула вещества соединяется с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. В качестве носителей обычно служат ферменты. Активный транспорт играет важную роль во всасывании веществ в кишечнике и выделении химических веществ с мочой и желчью.

**Пиноцитоз** – особый вид активного транспорта. Небольшие капельки или частички вещества попадают в выпячивания клеточной мембраны, которые образуют маленькие вакуоли, поступающие внутрь клеток. Вещество переносится внутри клетки или переваривается в ней.

### **4.3. Пути проникновения вредных веществ в организм человека**

Токсичные вещества, находящиеся в окружающей среде, могут проникать в организм человека тремя путями: **ингаляционным**, через дыхательные пути; **пероральным**, через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); **перкутантным**, через неповрежденную кожу.

#### **4.3.1. Абсорбция через дыхательные пути**

Абсорбция через дыхательные пути – основной путь поступления вредных веществ в организм человека на производстве. Ингаляционные отравления характеризуются наиболее быстрым поступлением яда в кровь.

Дыхательные пути являются идеальной системой для газообмена с поверхностью до  $100 \text{ м}^2$  при глубоком дыхании и сетью капилляров длиной около 2000 км. Их можно разделить на две части:

а) верхние дыхательные пути: носоглотка и трахеобронхиальное дерево;

б) нижняя часть, состоящая из бронхиол, ведущих в воздушные мешки (альвеолы), собранные в дольки.

С точки зрения поглощения в легких наибольший интерес представляют альвеолы. Альвеолярная стенка выстлана альвеолярным эпителием и состоит из внутритканевого каркаса, содержащего базальные мембраны, соединительную ткань и капиллярный эндотелий. Газообмен осуществляется через эту систему, имеющую толщину  $0,8 \text{ мкм}$ .

Поведение газов и паров внутри дыхательных путей зависит от их растворимости и химической реактивности. Водорастворимые газы легко растворяются в воде, содержащейся в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Менее растворимые газы и пары (например, оксиды азота) достигают альвеол, в которых они абсорбируются и могут реагировать с эпителием, вызывая местные повреждения.

Жирорастворимые газы и пары диффундируют через неповрежденные альвеолярно-капиллярные мембраны. Скорость абсорбции зависит от их растворимости в крови, вентиляции, кровотока и интенсивности обмена веществ. Газообразные вещества, имеющие высокую растворимость в крови, легко поглощаются, а те, у которых низкая растворимость, легко выделяются из легких с выдыхаемым воздухом.

Удержание частиц в дыхательных путях зависит от физических и химических свойств частиц, их размера и формы, а также от анатомических, физиологических и патологических характеристик. Растворимые частички в дыхательных путях растворяются в зоне осаждения. Нерастворимые могут удаляться тремя способами в зависимости от зоны осаждения:

а) с помощью мукоцилиарного покрова как в верхних дыхательных путях, так и в нижней части дыхательных путей;

б) в результате фагоцитоза;

в) путем прохождения непосредственно через альвеолярный эпителий.

Можно установить вполне определенную закономерность сорбции ядов через легкие для двух больших групп химических веществ. Первую группу составляют так называемые **нереагирующие** пары и газы, к которым относятся пары всех углеводов ароматического и жирного рядов и их производные. Названы яды нереагирующими вследствие того, что в организме они не изменяются (таких мало) или их превращение происходит медленнее, чем накопление в крови (таких большинство). Вторую группу составляют **реагирующие** пары и газы. К ним относятся такие яды, как аммиак, сернистый газ, оксиды азота. Эти газы, быстро растворяясь в жидкостях организма, легко вступают в химические реакции или претерпевают другие изменения. Имеются также яды, которые в отношении сорбции их в организме не подчиняются закономерностям, установленным для указанных двух групп веществ.

**Нереагирующие** пары и газы поступают в кровь на основе закона диффузии, т. е. вследствие разницы парциального давления газов и паров в альвеолярном воздухе и крови.

Вначале насыщение крови газами или парами вследствие большой разницы парциального давления происходит быстро, затем замедляется и, наконец, когда парциальное давление газов или паров в альвеолярном воздухе и крови уравнивается, насыщение крови газами или парами прекращается (рис. 6).

После удаления пострадавшего из загрязненной атмосферы начинается десорбция газов и паров и удаление их через легкие. Десорбция также происходит на основе законов диффузии.

Установленная закономерность позволяет сделать практический вывод: **если при постоянной концентрации паров или газов в воздухе в течение очень короткого времени не наступило острое отравление, в дальнейшем оно не наступит**, так как при вдыхании, например, наркотиков состояние равновесия концентраций в крови и альвеолярном воздухе устанавливается мгновенно. Удаление пострадавшего из загрязненной атмосферы диктуется необходимостью создать возможность десорбции газов и паров.

Из рисунка видно, что, несмотря на одинаковую концентрацию в воздухе паров бензина и бензола, уровень насыщения крови парами бензола значительно выше, а скорость насыщения значительно меньше. Это зависит от растворимости, или, иначе, коэффициента распределения паров бензола и бензина в крови.

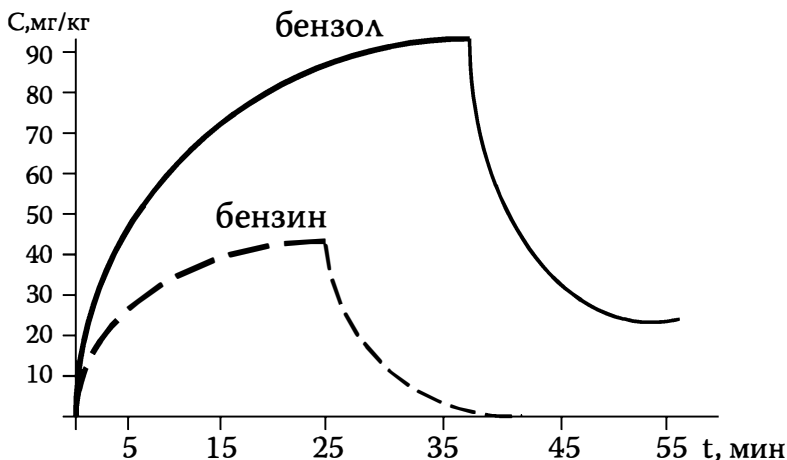


Рис. 6. Динамика насыщения крови парами бензола и бензина при вдыхании

**Коэффициент распределения (К)** представляет собой отношение концентрации паров в артериальной крови к концентрации их в альвеолярном воздухе:

$$K = C_{\text{крови}} / C_{\text{альв. возд.}}$$

**Чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее, но на более низком уровне, происходит насыщение крови парами.**

Коэффициент распределения является для каждого из реагирующих паров (газов) величиной постоянной и характерной. Зная К для любого вещества, можно предусмотреть опасность быстрого и даже смертельного отравления. Пары бензина ( $K = 2,1$ ), например, при больших концентрациях способны вызвать мгновенное острое или смертельное отравление, а пары ацетона ( $K = 400$ ) не могут вызвать мгновенного, тем более смертельного, отравления, так как при вдыхании паров ацетона по появляющимся симптомам можно предупредить острое отравление, удалив человека из загрязненной атмосферы.

Использование коэффициента распределения в крови на практике облегчается тем, что коэффициент растворимости, т. е. распределения в воде (коэффициент Оствальда), имеет примерно такой же порядок величин. Если вещества хорошо растворимы в воде, то они хорошо растворимы и в крови.

Иная закономерность присуща сорбции при вдыхании **реагирующих** газов: при вдыхании этих газов насыщение никогда не наступает (табл. 6).

Сорбция, как видно из таблицы, протекает с постоянной скоростью, и процент сорбированного газа находится в прямой зависимости от объема дыхания. Вследствие этого опасность **отравления тем значительнее, чем дольше находится человек в загрязненной атмосфере.**

*Таблица 6*

Сорбция хлористого водорода при вдыхании его кроликом

Время от начала опыта, мин	Дыхание		Содержание во вдыхаемом воздухе, мг/л	Всего поступило HCl, мг	Сорбировалось	
	Частота в мин	Объем, л			мг	%
0 – 20	56	8,0	3,4	27,2	15,6	57
20 – 40	50	10,7	3,4	36,4	24,7	68
40 – 60	48	8,9	3,4	38,8	22,2	65
60 – 80	48	9,2	3,8	34,9	22,1	64
80 – 100	46	8,2	3,8	31,6	30,3	64
100 – 120	45	6,6	3,8	25,1	13,5	53,5

Эта закономерность присуща всем реагирующим газам; различия могут быть лишь в месте сорбции. Некоторые из них, например, хлористый водород, аммиак, сернистый газ, хорошо растворимы в воде, сорбируются в верхних дыхательных путях; другие же, например, хлор, оксиды азота, хуже растворяются в воде, проникают в альвеолы и в основном там сорбируются.

Сорбция химических веществ в виде пыли различной дисперсности происходит так же, как и сорбция любой нетоксичной пыли. Опасность отравления при вдыхании пыли зависит от степени ее растворимости. Пыль, хорошо растворимая в воде или жирах, всасывается уже в верхних дыхательных путях и даже в полости носа.

С увеличением объема легочного дыхания и скорости кровотока сорбция происходит быстрее, поэтому при выполнении физической работы или пребывании в условиях высокой температуры, когда объем дыхания и скорость кровотока резко увеличивается, отравление может наступить быстрее.



#### 4.3.2. Поглощение в желудочно-кишечном тракте

В повседневной жизни поступление токсичных веществ происходит вместе с пищей и питьем в результате случайного попадания ядов в рот, а также путем заглатывания вдыхаемых нерастворимых частичек. В быту пероральный путь поступления вредных веществ является основным, в производственных условиях этот путь поступления наблюдается сравнительно редко. Классическим примером такого пути может служить поступление свинца. Это – мягкий металл, он легко стирается, загрязняет руки, не отмывается водой и при еде и курении может попасть в полость рта. Таким же путем могут поступать в организм кристаллические нитропроизводные бензола и его гомологов.

В ЖКТ по сравнению с легкими условия всасывания ядов затруднены. Это объясняется тем, что ЖКТ имеет относительно небольшую поверхность; кроме того, при этом проявляется избирательный характер всасывания – легко всасываются вещества, хорошо растворимые в липидах. Кислая среда желудочного сока может изменить химические вещества в неблагоприятную для организма сторону. Так, соединения свинца, плохо растворимые в воде, хорошо растворяются в желудочном соке и поэтому легко всасываются.

Поглощение начинается уже в полости рта, но из-за того, что пища находится там недолго, оно минимально. Поглощаемые там токсичные вещества не подвергаются воздействию пищеварительных соков и метаболизирующих ферментов ЖКТ и не переносятся с кровью по системе воротной вены в печень.

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные градиенты pH, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к единице, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются путем пассивной диффузии. Напротив, неионизированные основания поступают из крови в желудок и отсюда в виде ионизированной формы движутся далее в кишечник. Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться пищевыми массами, разбавляться ими, в результате чего уменьшается контакт яда со слизистой оболочкой. Время прохождения пищи через желудок – 1 ч.

В основном всасывание ядовитых веществ происходит в тонком кишечнике, секрет которого имеет рН 7,5-8,0. В кишечнике, так же как и в желудке, липидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано со степенью их ионизации. Это определяет быструю резорбцию оснований. Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, всасываются путем пиноцитоза, проявляющегося наиболее активно в области микроворсинок щеточной каемки тонкой кишки. Трудно всасываются прочные комплексы токсичных веществ с белками, что свойственно, например, редкоземельным металлам. Некоторые вещества, например тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание.

На абсорбцию в ЖКТ оказывает влияние множество факторов:

- 1) физико-химические свойства веществ, в особенности их растворимость и диссоциация;
- 2) количество пищи в ЖКТ и перистальтика пищеварительного тракта;
- 3) время нахождения пищи в разных отделах ЖКТ;
- 4) свойства эпителия: его поверхность, рН, интенсивность кровообращения;
- 5) гидротропизм, т. е. способность некоторых соединений (желчные кислоты, соли высокомолекулярных жирных кислот) преобразовывать нерастворимые соединения в более растворимые;
- 6) присутствие других веществ, которые при реакции могут иметь синергический или антогонистический эффект.

Большинство токсичных веществ, абсорбированных в ЖКТ, попадают в капилляры, затем в воротную вену и по ней в печень. Здесь они изменяются в ходе обмена веществ и в большинстве случаев обезвреживаются. Кроме того, многочисленные токсичные вещества, имеющиеся в крови после всасывания из ЖКТ, могут выделяться с желчью в кишечник. Часть этих выделенных ядовитых веществ может повторно всасываться в ЖКТ (кишечно-печеночная циркуляция).

### 4.3.3. Абсорбция через кожу

Кожа вместе со слизистой оболочкой естественных отверстий организма покрывает поверхность тела. Она представляет собой преграду для физических, химических и биологических агентов, сохраняет целостность организма и гомеостаз, выполняет другие физиологические функции.

Кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, собственно кожи (дермы) и подкожной ткани (гиподермиса).

С точки зрения токсикологии наибольшее значение имеет эпидермис. Он состоит из многих слоев клеток. Под самым верхним слоем расположена липидная мембрана («барьерная»). Однако эта мембрана не сплошная: волосяные мешочки и протоки потовых желез проходят через нее и достигают дермы.

Существует по крайней мере три пути проникновения токсичных веществ через кожу (рис. 7): через эпидермис (1), волосяные фолликулы (2) и выводные протоки потовых желез (3).

Первый путь характерен для неэлектролитов. Через фолликулы волосяных мешочков проникают как электролиты, так и неэлектролиты.

Количество ядовитых веществ, которые могут проникнуть через кожу, находится в прямой зависимости от их растворимости в воде и липидах, величины поверхности соприкосновения с кожей и скорости кровотока в ней. Последним объясняется то обстоятельство, что при работе в условиях высокой температуры воздуха, когда кровообращение значительно усиливается, количество отравлений через кожу нитропродуктами бензола увеличивается.

Вещества с малым коэффициентом распределения, например, бензин, не способны вызвать отравление через кожу, так как быстро удаляются из организма через легкие. Вследствие этого необходимая для отравления концентрация в крови не накапливается.

Большое значение для поступления ядов через кожу имеет консистенция и летучесть вещества. Жидкие органические вещества с большой летучестью быстро испаряются с поверхности кожи и в организм не попадают. При известных условиях летучие яды могут вызвать отравление через кожу, например, если они входят в состав мазей, паст, клеев, задерживающихся длительное время на коже.

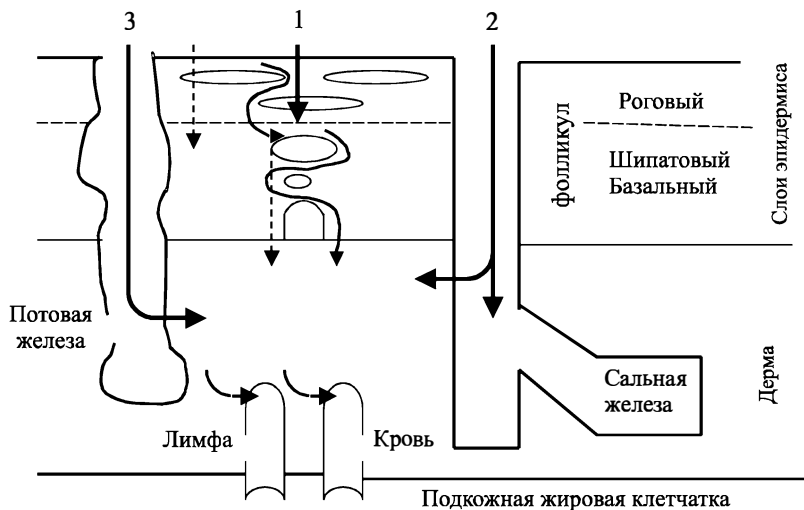


Рис. 7. Схема поступления ядовитых веществ через кожу

Твердые и кристаллические органические вещества всасываются через кожу медленно и могут вызвать отравление. Наибольшую опасность в этом отношении представляют малолетучие вещества маслянистой консистенции (анилин, нитробензол). Они хорошо проникают в кожу и длительно задерживаются в ней.

Следует учитывать, что соли многих металлов, соединяясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса (особенно ртуть и таллий).

Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны и пр.), термические и химические ожоги способствуют проникновению токсичных веществ в организм.

#### 4.4. Транспорт токсичных веществ

После поглощения любым путем вещества попадают в кровь, лимфу или какую-нибудь другую жидкость организма. Однако для большинства веществ наиболее важным средством

транспортировки после всасывания до выделения является кровь.

Токсичные вещества проникают в организм в виде молекул и ионов, однако, во внутренней среде они могут подвергаться гидролизу и полимеризации, образуя коллоидные частицы.

В крови вещества находятся либо в свободном состоянии, либо связаны с каким-либо компонентом крови. Как и некоторые недиссоциированные молекулы, пары и газы могут физически растворяться в плазме в свободном виде.

Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Вещества могут быть связаны с эритроцитами или с компонентами плазмы. Выраженное сродство к эритроцитам имеют немногие вещества. Оксид углерода связывается с гемом, а мышьяк – с глобином гемоглобина. Свинец на 96 % переносится эритроцитами. Ртуть, содержащаяся в органических соединениях, и цезий также связываются с эритроцитами, а неорганическая ртуть – с альбумином плазмы крови.

Большинство веществ проявляет сродство к белкам плазмы, преимущественно к альбуминам. Связь осуществляется ионными, водородными и ван-дер-ваальсовыми силами. Токсичные вещества могут образовывать комплексы с органическими кислотами плазмы или хелатные соединения с некоторыми ее компонентами.

Как уже указывалось, из белков плазмы наиболее важным средством переноса является альбумин. Он имеет относительно крупную молекулу. При  $pH = 7,4$  она имеет отрицательный заряд в 16 электронных единиц. Молекула содержит 100 отрицательных и 84 положительных группы (лиганды), так что может притягивать и переносить катионы и анионы. На поверхности молекул альбумина могут адсорбироваться нейтральные молекулы.

Глобулины ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) могут связываться с небольшими молекулами различных веществ и ионами некоторых металлов (меди, цинка, железа), а также со всеми коллоидами.

Фибриноген проявляет сродство только к очень маленьким молекулам. Белки плазмы могут переносить вещества, растворимые в липидах. Во многих случаях между белками плазмы и эритроцитами возникает конкуренция за различные вещества.

Органические кислоты (молочная, глютаминовая, лимонная) образуют комплексы с различными веществами. К последним относятся щелочноземельные элементы, редкоземельные и некоторые тяжелые металлы, находящиеся в плазме в виде катионов. Обычно комплексы с органическими кислотами способны диффундировать и легко удаляются из тканей и органов.

Присутствующие в крови природные вещества, вызывающие получение хелатных соединений, конкурируют с органическими кислотами за катионы, образуя стабильные хелаты. Путем хелатирования некоторые специальные белки (трансферрин, церулоплазмин) переносят ионы металлов (железа, меди). Органические лиганды веществ легко хелатируют двух- и трехвалентные ионы.

Удаление токсичного вещества из крови зависит от его свойства связываться с компонентами крови. В некоторых случаях компоненты эритроцитов или плазмы могут удерживать яды продолжительное время. Таким образом, белки крови, способные связываться с токсичным веществом, помимо транспортной функции выполняют роль своеобразного защитного барьера.

#### **4.5. Распределение и кумуляция**

Следующим этапом всасывания токсичного вещества в кровь является его распределение в организме. Одним из основных токсикологических показателей является объем распределения, т. е. характеристика пространства, в котором распределяется данное токсичное вещество. Существует три главных сектора распределения чужеродных веществ: внеклеточная жидкость (примерно 14 л для человека массой тела 70 кг), внутриклеточная жидкость (28 л) и жировая ткань, объем которой значительно варьируется.

Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации. Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе организма (около 42 л), жирорастворимые вещества депонируются преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения водорастворимых веществ являются плазменные мембраны клеток. Именно про-

цесс диффузии через этот барьер будет определять накопление вещества внутри клеточного объема, т. е. переход от распределения в 14 л воды (внечелюстная жидкость) к распределению в 42 л.

Для анализа распределения чужеродного вещества в организме достаточно рассмотреть двухкамерную модель. Эта максимально упрощенная модель позволяет понять, как меняются концентрации токсичных веществ в клеточном и внеклеточном секторах организма (рис. 8).

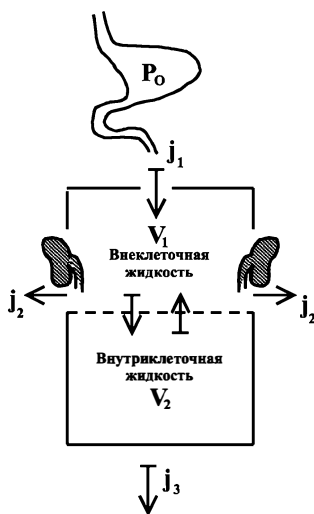


Рис. 8. Двухкамерная модель распределения ядов в организме

Камера  $V_1$  включает всю внеклеточную жидкость с концентрацией токсичного вещества  $C$ , что соответствует уровню препарата в плазме крови. Камера  $V_2$  содержит внутриклеточную жидкость с концентрацией токсичного вещества  $kC$ , где  $k$  – коэффициент пропорциональности. Этот коэффициент условно определяет сродство ткани к данному веществу. В количественном отношении это сродство может варьировать в очень широких пределах.

Введение коэффициента  $k$  для определения концентрации в клеточном секторе является первым приближением процесса разведения вещества, поступающего в кровоток. Оно применимо

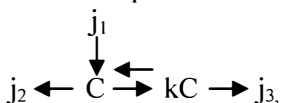
в тех случаях, когда процессы поступления или элиминации проходят с постоянными времени, на порядок большими, чем время полной циркуляции крови. Принято считать, что в каждый момент имеется равновесное распределение вещества в организме. Это приближение достаточно для клинических целей. Нарушение условия равновесия приводит к усложнению модели. Процесс неравномерного распределения токсичных веществ в организме, связанный с их накоплением в отдельных структурах, делает понятие объема распределения в кинетической модели условным. Поэтому под этим термином часто понимают не истинный объем соответствующего отдела организма, а некий коэффициент пропорциональности, связывающий общую дозу вещества ( $P_0$ ), введенного в организм, и его концентрацию ( $C$ ), определяемую в плазме

$$V = P_0 / C.$$

Наиболее точно объем распределения можно вычислить при разовом внутривенном введении вещества, так как в этом случае известно количество вещества, поступившего в кровь. Если расчетный объем распределения превышает количество внеклеточной жидкости, то следует думать о частичном проникновении вещества в клетки. В случае если объем распределения будет больше, чем объем всей жидкости организма, то это означает, что коэффициент связывания препарата тканями больше единицы и происходит его внутриклеточное накопление.

На практике приходится решать обратную задачу: по концентрации токсичного вещества в плазме определять общую дозу циркулирующего в организме яда. Для этого необходимо знать объем распределения этого яда.

Итак, судьба вещества, поступающего в организм из желудочно-кишечного тракта и распределяющегося в двухкамерной системе, может быть представлена в виде направленных потоков:



где  $j_1$  – поток вещества, всасывающегося из желудка;  $j_2$  – поток экскреции;  $j_3$  – условный поток утилизации препарата в тканях (метаболическое превращение);  $C$  – концентрация вещества в плазме;  $k$  – коэффициент связи вещества с белками сектора  $V_2$ .



Кроме этого, следует учитывать и другие факторы, влияющие на судьбу данного вещества, например, физиологическое состояние организма, его пол, биоритмы и т. д.

По распределению в тканях и проникновению в клетки химические вещества можно разделить на две основные группы: неэлектролиты и электролиты.

**Неэлектролиты**, растворяющиеся в жирах и липидах, подчиняются закону **Овертона и Майера**, согласно которому **вещество тем скорее и тем в большем количестве проникает в клетку, чем больше его растворимость в жирах**, иначе говоря, чем больше коэффициент распределения (К) между жирами и водой:

$$K = \text{растворимость в масле} / \text{растворимость в воде}.$$

Это объясняется тем, что оболочка клеток содержит много липидов. Для данной группы химических веществ барьеров в организме не существует: распределение неэлектролитов в организме при динамическом поступлении определяется в основном условиями кровоснабжения органов и тканей. Это подтверждается следующими примерами. Мозг, содержащий много липидов и имеющий богатую кровеносную систему, насыщается этиловым эфиром очень быстро, в то время как другие ткани, содержащие много жира, но с плохим кровоснабжением, насыщаются эфиром очень медленно. Аналогично происходит насыщение анилином.

Удаление неэлектролитов из тканей также зависит в основном от кровоснабжения: после прекращения поступления яда в организм быстрее всего освобождаются от него органы и ткани, богатые кровеносными сосудами. Из мозга, например, удаление анилина происходит значительно быстрее, чем из околопочечного жира. В конечном же итоге, неэлектролиты после прекращения поступления их в организм распределяются во всех тканях равномерно.

Способность **электролитов** проникать в клетку резко ограничена и, как полагают, зависит от заряда ее поверхностного слоя. Если поверхность клетки заряжена отрицательно, она не пропускает анионов, а при положительном заряде она не пропускает катионов. Распределение электролитов в тканях очень неравномерно. К особенностям распределения электролитов в

организме относится прежде всего их способность быстро удаляться из крови и, накапливаясь в отдельных органах, образовывать в организме **депо**.

Время задержки определяется сродством вещества или его метаболита к зоне связывания. Время, необходимое для выведения 50 % вещества из депо, называется **периодом полувыведения**. Если скорость абсорбции выше скорости выведения, токсичное вещество будет накапливаться. Распределение вещества – не статический, а динамический процесс. Со временем токсичное вещество может распределяться в различные камеры в результате обмена веществ или физико-химических изменений среды (рН, степени диссоциации).

Вещества, которые находятся в крови в виде одновалентных катионов (литий, цезий, рубидий) или в виде анионов с валентностями от 1 до 6 (хлор, бром, полоний), легко диффундируют в жидкостях в организме и распределяются равномерно во всех органах и тканях.

**Отложение в ретикуло-эндотелиальной системе органов.** Часть неподвижных или блуждающих (фагоциты) клеток органов могут находить, захватывать и уничтожать чужеродные тела (коллоиды, частицы, микроорганизмы). Эти клетки представляют собой ретикуло-эндотелиальную систему органов и тканей. Интерес представляет задержка коллоидов. С увеличением размера коллоидных частиц они накапливаются преимущественно в печени. С уменьшением размера частиц достигается более равномерное их распределение по другим органам.

**Отложение в жировых тканях.** Жирорастворимые вещества проявляют большое сродство к тканям и органам, богатым липидами и жирами: жировой ткани, эндокринным железам, нервным волокнам. Многие из этих веществ (ДДТ) могут накапливаться в жировой ткани. Некоторые нейротоксичные вещества оказывают свое действие благодаря тому, что растворяются в липидах миелиновой оболочки нервных волокон.

**Отложение в костной ткани.** Многие вещества проявляют особое сродство к костной ткани: легкие и щелочноземельные элементы, некоторые коллоиды. Минеральная часть кости состоит из минералов гидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Остео-

тропные вещества могут откладываться в минеральных компонентах кости с помощью двух основных механизмов:

а) ионообмена катионов  $\text{Ca}^{2+}$  из гидроксиапатита либо анионов с фосфатными анионами или анионами гидроксильной группы;

б) абсорбции коллоидов на поверхности костных кристаллов. У костных кристаллов огромная поверхность ( $100 \text{ м}^2/\text{г}$ ), на которой может адсорбироваться один или множество слоев коллоидных частиц, которые затем покрываются следующим минеральным слоем.

**Отложение в волосах и ногтях.** Некоторые тяжелые металлы (свинец, цинк, кадмий, ртуть) проявляют сродство к SH-группам кератина, находящегося в волосах.

#### 4.6. Биотрансформация токсичных веществ

Большинство чужеродных органических, а также некоторые неорганические вещества, претерпевают в организме метаболические превращения благодаря катализу внутри- и внеклеточными ферментами. Эти реакции обычно приводят к образованию производных, молекулы которых более полярны, чем у исходных веществ, поэтому они легче выводятся из организма. Все ткани, в том числе клетки печени, почек, кишечника и плаценты, обладают способностью (различной у разных органов) к метаболизму посторонних веществ, но основным местом биотрансформации является печень, и, в частности, клетки паренхимы.

Биотрансформация катализируется в соответствии с химической структурой чужеродного вещества ферментами, находящимися в различных компонентах клетки (растворимая фракция цитоплазмы, эндоплазматическая сеть, митохондрии, лизосомы, ядро и т. д.). Многие реакции катализируются ферментами гладкой эндоплазматической сети (микросомы).

При биотрансформации, претерпеваемой чужеродными веществами в организме, могут быть выделены реакции двух типов:

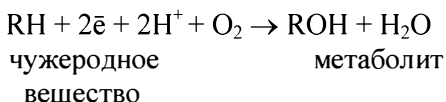
1) реакции фазы I, в основном окисление, восстановление и гидролиз;

2) реакции фазы II, представляющие собой биосинтетические реакции конденсации, с помощью которых чужеродные вещества или их метаболиты, образующиеся по реакциям фазы I, соединяются с эндогенными субстратами.

Сами реакции фазы I могут быть, в свою очередь, разделены на два подкласса: катализируемые микросомными ферментами (ферментами эндоплазматической сети) и немикросомными ферментами.

#### 4.6.1. Реакции окисления, катализируемые микросомными ферментами (микросомальное окисление)

Окисление может быть схематически представлено следующим образом:



Для реакции нужны молекулярный кислород и электроны. Один из атомов молекулы  $O_2$  включается в чужеродное вещество, а другой восстанавливается с образованием молекулы воды. По этой причине ферменты, катализирующие эти реакции, известны как монооксигеназы (МО) или оксидазы смешанной функции.

Детальный механизм этой реакции до сих пор не выяснен полностью, но установлено, что гемопротеид, ингибированный оксидом углерода и известный под названием цитохром Р-450, играет центральную роль при окислении. Простейший детоксицирующий цикл заключается в следующем (рис. 9).

Попавшие в организм экзогенные чужеродные вещества (РН) соединяются с альбумином (А) и в виде комплекса (RNA) транспортируются в печень. Часть из них может попадать в печень в свободном виде. Здесь на цитохроме Р-450 в мембранах эндоплазматической сети гепатоцита происходит окисление ксенобиотика, который уже в виде нового комплекса (RONA) или в свободном виде (RON) удаляется через экскреторные органы. Цитохром Р-450 – это сложный белок, состоящий из двух частей: апофермента – собственно белковой части и простетической группы – гема. Апофермент выполняет регуляторную функцию и может связывать сотни самых различных соединений. Гем обладает способностью переводить молекулярный кислород из неактивной формы и использовать его в реакциях окисления, которых насчитывается несколько десятков. Он

работает в составе окислительно-восстановительной цепи, поставляющей необходимые для активации кислорода электроны. В качестве поставщика последних выступает метаболит гликогена – восстановленный никотинамидаденинди-нуклеотидфосфат (НАДФ·Н).

Концентрация цитохрома Р-450 варьирует от одной ткани к другой и обычно выше всего в печени, что объясняет, по крайней мере частично, высокую метаболическую способность печени по отношению к большинству чужеродных веществ. Сам цитохром может быть ингибирован различными чужеродными веществами с образованием денатурированной формы цитохрома Р-420, не способного к участию в окислении.

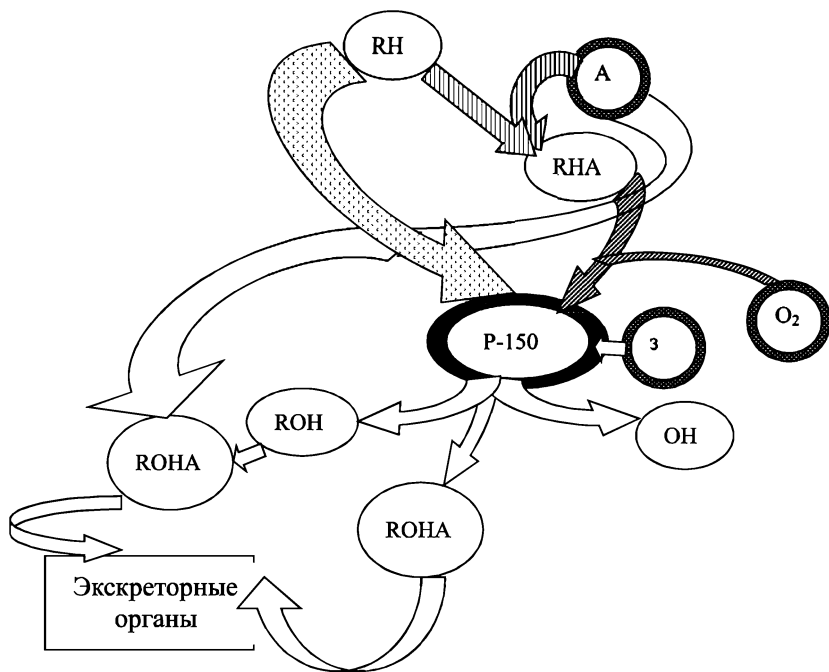
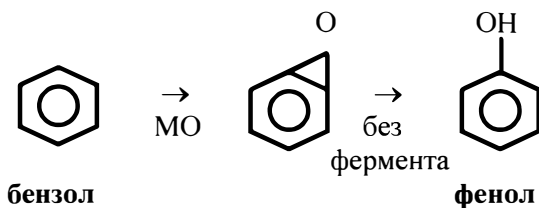


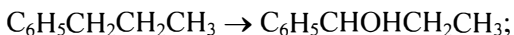
Рис. 9. Схема механизма окисления гидрофобных веществ цитохромом Р-450: RH – гидрофобное вещество; А – альбумин; ROH – окисленное гидрофобное вещество

Примеры микросомальных реакций окисления:

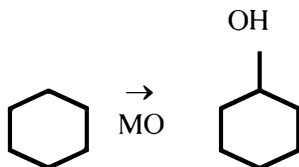
– гидроксилирование ароматических соединений (например, бензола в фенол) с образованием промежуточного метаболита – эпоксибензола:



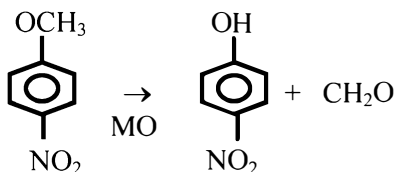
– гидроксилирование алифатических заместителей в ароматических соединениях, например, н-пропилбензола в этилфенилкарбинол



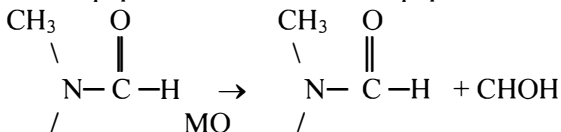
– гидроксилирование алициклических соединений, например, образование циклогексанола из циклогексана



– окислительное О-деалкилирование, например, 4-нитроанизола в 4-нитрофенол



– окислительное N-деалкилирование, например, деметилирование диметилформамида в монометилформамид

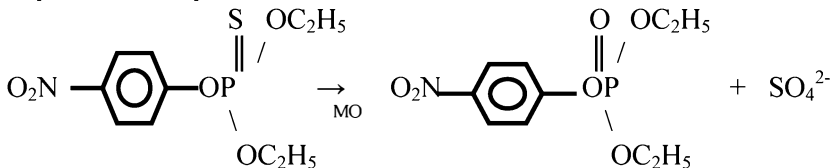




– S-дезалкилирование, например, деметилирование тиозэфиров



– окислительное десульфирование, например, превращение паратиона в параоксон



#### 4.6.2. Окисление, катализируемое немикросомальными ферментами (немикросомальное окисление)

Окисление может катализироваться ферментами, присутствующими в митохондриях, растворимой фракции цитоплазмы или в плазме.

Примером может служить окисление первичных аминов в альдегиды аминоксидазой:



первичный амин

альдегид

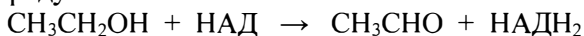
К этому же классу реакций биотрансформации относится окисление этанола и других спиртов алкогольдегидрогеназой (АДГ) в присутствии НАД (никотинамидадениндинуклеотид). Указанные реакции являются процессами, в результате которых малотоксичное вещество превращается в более токсичное, чем исходное. Такое явление называется **летальным синтезом**.

Яркий пример такого рода превращения – метаболизм метилового спирта, токсичность которого полностью определяется продуктами его окисления – формальдегидом и муравьиной кислотой:



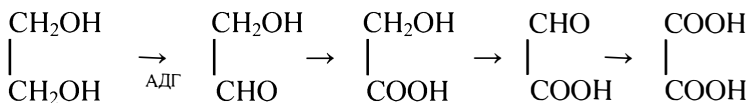
АДГ

Метаболизм этилового спирта начинается с образования ацетальдегида, который по крайней мере на порядок токсичней исходного продукта:





Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорциональна степени окисления его до щавелевой кислоты:

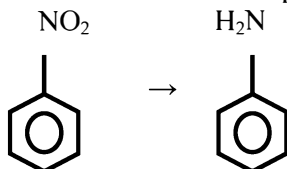


#### 4.6.3. Реакции восстановления, катализируемые микросомными ферментами (микросомальное восстановление)

В микросомальной фракции гепатоцитов содержатся ферменты, не только окисляющие, но и восстанавливающие чужеродные органические соединения.

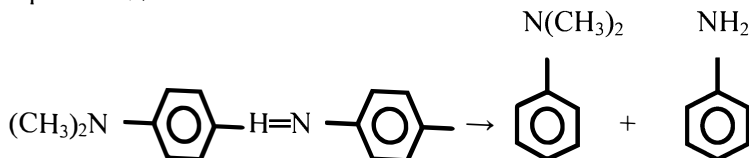
Ароматические нитросоединения восстанавливаются в амины с промежуточным образованием гидроксиаминов с помощью микросомных ферментов в присутствии НАДФ в отсутствие кислорода.

Нитробензол восстанавливается таким образом в анилин:

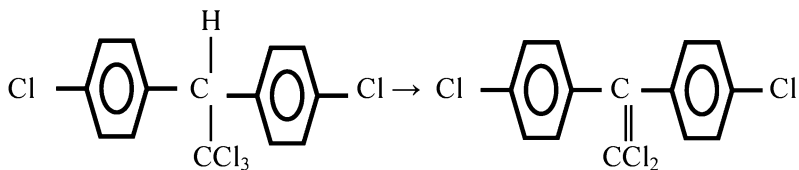


Микросомные азоредуктазы катализируют восстановление азопроизводных в амины.

Например, п-диметиламинбензол восстанавливается в диметилфенилендиамин и анилин:



Микросомные ферменты могут также дегидрогалогенировать посторонние вещества по восстановительному механизму, например, ДДТ превращается в ДДЭ:



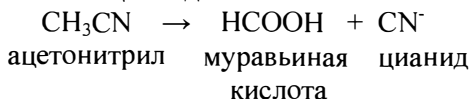
#### 4.6.4. Немикросомальное восстановление

Реакции восстановления, катализируемые немикросомальными ферментами, включают:

- восстановление дисульфидов в меркаптаны;
- восстановление гидроксамовых кислот в амиды;
- восстановление N-оксидов в амины;
- дегидроксилирование ароматических или алифатических гидроксипроизводных.

#### 4.6.5. Гидролиз, катализируемый микросомными и немикросомальными ферментами

Эстеразы и амидазы, присутствующие в различных компонентах клетки и в плазме, катализируют гидролиз многих сложных эфиров и аминов. Алифатические нитрилы могут гидролизироваться с образованием цианид-иона  $\text{CN}^-$ :



#### 4.6.6. Конденсация

Конденсация чужеродных веществ или их метаболитов с различными эндогенными субстратами обычно дает более полярные производные, которые легко выводятся из организма с мочой или желчью. Основными реакциями являются следующие:

1. Конденсация с глюкуроновой кислотой. Как и большинство реакций конденсации, эта реакция протекает в две фазы. Сначала синтезируется донор глюкуроновой кислоты (уридин-

дифосфат- $\alpha$ -D-глюкозидуруновая кислота). Затем следует связывание глюкуроновой кислоты с чужеродным веществом или его метаболитом. Синтез донора катализируется ферментами растворимой фракции цитоплазмы, а связывание глюкуроновой кислоты – микросомными ферментами. Глюкуроновые конденсаты обычно классифицируют следующим образом:

а) О-глюкурониды, образованные из фенольных производных, спиртов, карбоновых кислот и гидроксиламинов;

б) N-глюкурониды, образованные из ароматических производных;

в) S-глюкурониды, образованные из меркаптановых производных.

2. Сульфоконденсация. Донор – аденозил-3-фосфат-5-фосфосульфат, который передает свою сульфогруппу с помощью сульфотрансферазы фенольному производному, спирту или амину.

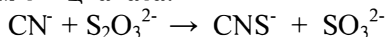
3. Метилирование. Метильная группа передается от 3-аденозилметионина аминопроизводному фенола или меркаптогруппе. В метильные производные могут быть превращены также некоторые неорганические вещества, например, Se.

4. Ацетилирование. В этой реакции посредником является кофермент А. В процесс вовлекаются главным образом ароматические амины, сульфонамиды и производные гидразина.

5. Конденсация с глицином. Ароматические кислоты, например, бензойная, при конденсации с глицином образуют гиппуровую кислоту или ее гомологи. Посредники в данной реакции АТФ (аденозинтрифосфат) и кофермент А.

6. Конденсация с глутатионом. Различные ароматические соединения, например, бензол, нафталин, полициклические углеводороды, образуют с глутатионом премеркаптуровые кислоты, которые представляют собой продукты взаимодействия с L-ацетилцистеиновой фракцией глутатиона;

7. Конденсация с серой. Эта реакция квазиселективно затрагивает цианидную группу, которая соединяется с серой тиосульфата с образованием тиоцианата:



#### **4.6.7. Различные биопревращения**

Существуют также метаболические превращения, которые не могут быть отнесены ни к одному из вышеуказанных классов, например, раскрытие колец гетероциклических соединений или, наоборот, циклизация каких-нибудь веществ. Одни и те же химические соединения могут претерпевать различные метаболические превращения – как параллельно, так и последовательно. Пути превращения чужеродных веществ в организме сильно не схожи у различных лиц, а с течением времени изменяются и у одного и того же индивидуума. На метаболическую способность организма влияют генетические, физиопатологические, а также различные экзогенные факторы.

К сожалению, сведения о метаболизме большого количества соединений недостаточны. Пути метаболизма токсичных веществ приходится изучать в основном на животных. Сложная природа видовых различий в метаболизме чрезвычайно затрудняет интерпретацию экспериментальных результатов, а возможность их использования для оценки метаболизма у человека очень ограничена.

#### **4.7. Пути выведения чужеродных веществ из организма**

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны. По их практическому значению они располагаются следующим образом: почки – кишечник – легкие – кожа.

Выделение токсичных веществ через почки происходит с помощью двух основных механизмов – пассивной диффузии и активного транспорта.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсичные вещества, в том числе неэлектролиты, в той же концентрации, что и в плазме. Весь нефрон можно рассматривать как длинную полупроницаемую трубку, через стенки которой происходит диффузный обмен между протекающей кровью и формирующейся мочой. Одновременно с конвективным потоком вдоль нефрона токсичные вещества диффундируют, подчиняясь закону Фика, через стенку нефрона обратно в кровь (так как внутри нефрона их концентрация в 3-4 раза выше, чем в плазме) по градиенту концентрации. Количество вещества, которое покинет организм с мочой, зависит от интенсивности обратной реасорбции. Если проницаемость стенки

нефрона для данного вещества высокая, то на выходе концентрации в моче и в крови выравниваются. Это означает, что скорость выведения будет прямо пропорциональна скорости мочеобразования, а количество выводимого вещества будет равно произведению концентрации свободной формы яда в плазме на скорость диуреза

$$I = kV_m.$$

Это минимальное значение выведенного вещества.

Если стенка почечного канальца полностью непроницаема для токсичного вещества, то количество выделяемого вещества максимально, не зависит от скорости диуреза и равно произведению объема фильтрации на концентрацию свободной формы токсичного вещества в плазме:

$$I = kV_{\phi}.$$

Реальное выведение ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механизмами «неионной диффузии», т. е. пропорциональна, во-первых, концентрации недиссоциированной формы; во-вторых, степени растворимости вещества в липидах. Эти два обстоятельства позволяют не только прогнозировать эффективность почечной экскреции, но и управлять, хотя и ограниченно, процессом реасорбции. В почечных канальцах неэлектролиты, хорошо растворимые в жирах, путем пассивной диффузии могут проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Определяющим фактором почечного выделения является концентрационный индекс (K):

$$K = C_{\text{в моче}} / C_{\text{в плазме}}$$

где  $C$  – концентрация токсического вещества. Значение  $K < 1$  свидетельствует о преимущественной диффузии веществ из плазмы в мочу, при значении  $K > 1$  – наоборот.

Направление пассивной канальцевой диффузии ионизированных органических электролитов зависит от pH мочи: если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее проходят слабые органические основания.

Кроме того, в почечных канальцах осуществляется активный транспорт сильных органических кислот и оснований эндогенного происхождения (например, мочевой кислоты, холина, гистамина и пр.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, чужерод-

ных соединений, содержащих аминогруппу). Образующиеся в процессе метаболизма многих ядовитых веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами также концентрируются в моче благодаря активному канальцевому транспорту.

Металлы выделяются преимущественно почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в связанном, в виде органических комплексов, которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а затем через канальцы проходят путем активного транспорта.

Выделение токсичных веществ, поступивших перорально, начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и т. д. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Многие органические яды и образующиеся в печени их метаболиты с желчью поступают в кишечник, часть их выделяется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень (внутрипеченочная циркуляция яда).

Большинство металлов, задерживающихся в печени, может связываться с желчными кислотами (марганец) и с желчью выделяться через кишечник. При этом большую роль играет форма, в которой данный металл депонируется в тканях. Например, металлы в коллоидном состоянии длительно остаются в печени и выделяются преимущественно с калом.

Таким образом, удалению через кишечник с калом подвергаются вещества: 1) не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении; 2) выделенные с желчью из печени; 3) поступившие в кишечник через мембраны его стенки. В последнем случае основным способом транспорта ядов служит пассивная их диффузия по градиенту концентрации.

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения через легкие газов и паров определяется их физико-химическими свойствами: **чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит их выделение**, особенно той части, которая находится в циркулирующей крови. Выделение их фракции, депонированной в жировой ткани, задер-

живается и происходит гораздо медленнее, тем более, что это количество может быть очень значительным, так как жировая ткань может составить более 20 % от общей массы человека. Например, около 50 % поступившего ингаляционным путем хлороформа выделяется в течение первых 8-12 ч, а остальная часть – во второй фазе выделения, которая продолжается несколько суток.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислоты, которая выходит с выдыхаемым воздухом. Последняя образуется при метаболизме многих органических соединений, в том числе бензола, стирола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и пр.

Через кожу, в частности с потом, выходят из организма многие вещества – неэлектролиты, а именно: этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и пр. Однако, за редким исключением (например, концентрация сероуглерода в поте в несколько раз выше, чем в моче), общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества невелико и не играет существенной роли.

При кормлении грудью возникает опасность попадания с молоком некоторых жирорастворимых токсичных веществ в организм ребенка, в особенности пестицидов, органических растворителей и их метаболитов.

### **Контрольные вопросы**

1. Какими путями осуществляется транспорт веществ через мембраны?
2. Перечислите пути поступления вредных веществ в организм человека. Какой из этих путей наиболее характерен для производственных условий?
3. Каковы закономерности сорбции для реагирующих и нереагирующих газов?
4. Какие структуры выступают в качестве носителей вредных веществ внутри организма?
5. Сформулируйте закон Овертона и Майера.
6. Назовите основные типы реакций биотрансформации.
7. Назовите пути выведения токсичных веществ из организма.

## 5. ВИДЫ ВОЗМОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЯДОВ

Все промышленные яды оказывают **общее** действие на организм. При этом для ряда токсичных веществ характерно преимущественно **действие в точках своего приложения** (кислоты, щелочи), другие же оказывают резорбтивное действие, не вызывая поражения непосредственно на месте соприкосновения с тканями (тетраэтилсвинец).

**Химические ожоги** возникают при **местном** воздействии химически активных веществ на кожу, слизистую оболочку дыхательных путей и глаз. Степень ожога зависит от химической активности и токсичности вещества, его концентрации, температуры, продолжительности воздействия, а также от чувствительности пострадавшего.

Различают ожоги четырех степеней. Ожоги **первой степени** характеризуются покраснением, припухлостью кожи и болезненностью. При ожогах **второй степени** появляются пузыри и возможно нагноение. При ожогах **третьей степени**, вследствие глубоких повреждений, возникают участки омертвения (некрозы) тканей. При ожогах **четвертой степени** поражаются не только вся толща кожи, но и глуболежащие ткани.

Соляная, азотная, серная и другие кислоты, хромовый ангидрид, а также концентрированные растворы щелочей (NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH), попадая на кожу, вызывают химические ожоги, причем щелочные ожоги дают большую глубину поражения, что объясняется омыливанием щелочью жирового слоя кожи и растворением белковых веществ. Особенно опасно попадание кусочков твердой щелочи в глаза и на волосы; ожог глаз аммиаком и пероксидом водорода может привести к слепоте.

При ожогах химическими веществами, способными прилипнуть к коже (горючие смолы, желтый фосфор), возникает еще и опасность общего отравления организма.

Некоторые яды, кроме общего, оказывают **избирательное действие** по отношению к тем или иным органам или системам. Угарный газ, например, обладает высоким сродством к гемоглобину, образуя с ним карбоксигемоглобин (COHb). Марганец способен избирательно поражать нервную систему. Многие производственные яды способны вызвать аллергические реакции.



Поражения **центральной нервной и периферической системы** проявляются нейротоксикациями и нейротоксикозами, что выражается совокупностью психических и соматовегетативных синдромов.

**Изменения крови** под действием промышленных ядов можно условно разделить на общие гематологические реакции и специфические изменения.

**Общие гематологические** реакции возникают при острой интоксикации любым токсичным веществом независимо от механизма его действия. Наиболее закономерными являются изменения со стороны белой крови: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинопения, лимфопения, возрастание числа моноцитов.

Под **специфическими изменениями крови** следует понимать такие нарушения в ее составе, которые обусловлены действием определенного вредного фактора производственной среды (бензол, свинец и др.). При этом развиваются заболевания крови – лейкозы, анемия, нарушение свертываемости крови.

Преимущественно **поражения органов дыхания** возникают при остром ингаляционном воздействии токсичных веществ раздражающего действия. При этом возможно развитие острого токсического бронхотрахеита, острого токсического бронхита, острого токсического отека легких, острой токсической пневмонии.

Раздражающее действие сводится к возбуждению чувствительных окончаний нервов в конъюнктиве и слизистых оболочках дыхательного аппарата, которое вызывает болезненные ощущения и активизирует ряд рефлексов (двигательный, секреторный и сосудистый). Тормозящий рефлекс может замедлить дыхание вплоть до его временной остановки, что сопровождается замедлением сердечной деятельности и артериальной гипертонией. Раздражение голосовой щели вызывает полипный рефлекс, который является беспорядочным, судорожным и сопровождается ощущением удушья и тревоги. Раздражение трахеи и бронхов связано с рефлекторным сужением бронхов и кашлем. Поражение паренхимы легких может развиваться в пневмонию с отеком легких или без него.

Острый отек легких происходит в результате изменения проницаемости легочных сосудов, что приводит к высвобождению гистамина, который стимулирует сужение бронхов и поднимает давление в легочных капиллярах с выходом значительного количества серозной жидкости в перегородки и альвеолы легких.

Поражение **гепатобилиарной системы** возникает в результате воздействия веществ, которые можно выделить в группу так называемых гепатотропных ядов (метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод). При действии гепатотропных ядов характерно развитие токсического гепатита.

Поражение **мочевыделительной системы** во многом зависит от химического состава токсичных веществ, предшествующего состояния почек и организма. Одна группа химических соединений преимущественно поражает паренхиму почек и вызывает токсические нефропатии. Это металлы и их соединения, соединения мышьяка, органические растворители, ядохимикаты.

Вторая группа химических веществ (в основном ароматические аминосоединения) приводит к возникновению дизурических явлений и развитию доброкачественных опухолей мочевыводящих путей с последующей трансформацией в рак, что позволяет рассматривать их в качестве канцерогенов.

## **5.1. Острые и хронические отравления**

При неправильной с гигиенической точки зрения организации труда и отсутствии специальных мер профилактики промышленные яды могут вызвать профессиональные отравления. Как уже указывалось, по характеру возникновения и условиям течения они делятся на острые, подострые и хронические.

**Острые** отравления чаще бывают групповыми и происходят в результате поломок оборудования и грубых нарушений требований безопасности труда; они характеризуются кратковременностью действия токсичных веществ, не более, чем в течение одной смены, поступлением в организм вредного вещества в относительно больших количествах – при высоких концентрациях в воздухе, ошибочном приеме внутрь, сильном загрязнении кожных покровов. Например, чрезвычайно быстрое отравление может наступить при воздействии паров бензина, сероводорода высоких концентраций и закончиться гибелью в результате паралича дыхательного центра. Оксиды азота вследствие общетоксического действия в тяжелых случаях могут вызвать развитие комы, судороги, резкое падение артериального давления.

**Хронические** отравления возникают постепенно, при длительном поступлении яда в организм в относительно небольших количествах. Отравления развиваются вследствие накопления вредного вещества в организме (**материальная кумуляция**) или вызываемых ими нарушений в организме (**функциональная кумуляция**). Хроническое отравление органов дыхания может быть следствием перенесенной однократной или нескольких острых интоксикаций. К ядам, вызывающим хронические отравления в результате только функциональной кумуляции, относятся хлорированные углеводороды, бензол, бензины.

В производственных условиях одни яды могут вызвать как острые, так и хронические отравления (бензин, оксид углерода, бензол), другие же – только или преимущественно острые (синильная кислота), или хронические (свинец, марганец) отравления.

При хроническом и остром отравлении одним и тем же вредным веществом могут быть поражены разные органы и системы организма. Например, при остром отравлении бензолом в основном страдает нервная система и наблюдается наркотическое действие, при хроническом же поражается система кроветворения.

Промежуточное место между острыми и хроническими отравлениями занимают **подострые**, которые по симптоматике сходны с острыми отравлениями, но возникают после более длительного воздействия яда в меньших концентрациях.

Развитие отравления и его исход в определенной мере зависят от физиологического состояния организма. Так, мышечное напряжение, вызывая сдвиги в обмене веществ и увеличивая потребность в кислороде, может неблагоприятно отразиться на течении интоксикации, особенно ядами, вызывающими гипоксию. Если токсическому действию предшествовало переутомление и перенапряжение нервной системы, это может повысить чувствительность к вредным веществам, обладающим наркотическим влиянием. Ослабление сопротивляемости ко многим ядам отмечается у людей, страдающих заболеваниями печени и почек. Не вызывает также сомнений повышенная восприимчивость к воздействию специфических ингредиентов при поражениях кроветворного аппарата, органов дыхания, расстройствах обмена веществ и целом ряде других патологических состояний.

Производственные яды помимо острого или хронического отравления могут оказывать так называемое общее, неспецифическое действие – понижение общей неспецифической сопротивляемости вредным воздействиям, в частности инфекциям.

При повторном воздействии возможен эффект **сенсibilизации** – состояние организма, при котором повторное действие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее. Эффект сенсibilизации связан с образованием в крови и других внутренних средах измененных и ставших чужеродными для организма белковых молекул, индуцирующих формирование антител. Повторное, даже более слабое токсическое воздействие с последующей реакцией яда с антителами вызывает неадекватный ответ организма в виде явлений сенсibilизации. Более того, в случае предварительной сенсibilизации возможно развитие аллергических реакций, выраженность которых зависит не столько от дозы воздействующего вещества, сколько от состояния организма. Аллергизация значительно осложняет течение острых и хронических интоксикаций, нередко приводя к ограничению трудоспособности. К веществам, вызывающим сенсibilизацию, относятся бериллий и его соединения, карбонилы никеля, железа, кобальта, соединения ванадия и т. д.

## **5.2. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений**

Для проявления токсического действия необходимо, чтобы токсичное вещество достигло рецепторов токсичности в достаточно большой дозе и в течение короткого времени.

Взаимодействие токсичного вещества с организмом зависит от многих факторов, относящихся: к самому токсическому агенту, к конкретно сложившейся «токсической ситуации», к пострадавшему человеку.

Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений, представлена в табл. 7.

Основными факторами следует считать определенные качества ядов и организма пострадавшего, а дополнительными – прочие факторы окружающей среды и конкретно сложившейся «токсической ситуации». С точки зрения решающего влияния

на характер и выраженность отравлений, указанное разделение факторов на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. В самом деле, влияние дополнительных факторов редко может существенно изменить физико-химические свойства ядов и свойственную им токсичность, но, безусловно, сказывается на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

Таблица 7

Общая классификация факторов,  
определяющих развитие отравлений

I	<p><b>ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, относящиеся к ядам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– физико-химические свойства;</li> <li>– токсическая доза и концентрация в биосредах;</li> <li>– характер связи с рецепторами токсичности; (см.3.2, с. 31)</li> <li>– особенности распределения в биосредах; (см.4.5, с. 43)</li> <li>– степень химической чистоты и наличие примесей;</li> <li>– устойчивость и характер изменений при хранении</li> </ul>
II	<p><b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, относящиеся к конкретной «токсической ситуации»:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– способ, вид и скорость поступления в организм (см.4.3, с.35);</li> <li>– возможность к кумуляции и привыкание к ядам;</li> <li>– совместное действие с другими токсичными веществами</li> </ul>
III	<p><b>ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, характеризующие пострадавшего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– видовая чувствительность;</li> <li>– влияние массы тела, питания и физической нагрузки;</li> <li>– половая принадлежность;</li> <li>– возрастные особенности;</li> <li>– индивидуальная вариабельность и наследственность;</li> <li>– влияние биоритмов;</li> <li>– возможность развития аллергии и токсикомании;</li> <li>– общее состояние здоровья пострадавшего</li> </ul>
IV	<p><b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ</b>, влияющие на пострадавшего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– температура и влажность окружающего воздуха;</li> <li>– барометрическое давление;</li> <li>– шум и вибрация;</li> <li>– лучистая энергия и пр.</li> </ul>

### 5.3. Токсичность и структура

История раскрытия связей между химической структурой веществ и их токсичностью насчитывает более ста лет. Изучение этих связей является одной из основных задач общей токсикологии как науки, имеющей профилактический характер.

По **правилу Ричардсона**, в гомологическом ряду **сила наркотического воздействия неэлектролитов возрастает с увеличением числа атомов углерода в молекуле**. Так, например, наркотическое действие усиливается от пентана ( $C_5H_{12}$ ) к октану ( $C_8H_{18}$ ), от метилового спирта ( $CH_3OH$ ) к аллиловому ( $C_4H_9CH_2OH$ ).

Если принять силу наркотического действия этилового спирта за 1, то сила действия остальных выражается следующим образом: метиловый спирт ( $CH_3OH$ ) – 0,8, пропиловый спирт ( $C_2H_5CH_2OH$ ) – 2, бутиловый спирт ( $C_3H_7CH_2OH$ ) – 3, аллиловый спирт ( $C_4H_9CH_2OH$ ) – 4.

Однако правило Ричардсона имеет ряд исключений. Первые представители многих гомологических рядов – производные метана, обладают более сильным общим токсикологическим действием, чем последующие. Так, муравьиная кислота, формальдегид, метанол значительно токсичнее, чем соответственно уксусная кислота, ацетальдегид и этанол. Дальнейшее нарастание наркотического эффекта идет только для определенного ряда, а затем уменьшается, что связано с резким изменением растворимости.

Правило не действует также для углеводородов ароматического ряда.

С учетом этих исключений правило нарастания токсичности в гомологических рядах используется для предсказания токсичности новых веществ при помощи методов интерполяции и экстраполяции; оно может служить ориентиром для выбора в гомологическом ряду органического растворителя с меньшим наркотическим действием.

С усилением наркотического эффекта возрастает и **гемолитическое** действие веществ.

Важно также так называемое **правило разветвленных цепей**, согласно которому **наркотическое действие ослабляется с разветвлением цепи углеродных атомов**. Например, нарко-

тическое действие изопентана  $(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$  слабее действия гептана  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ , изопропилбензола  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  – слабее действия пропилбензола  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  и т. д. Установлено также, что углеводороды, имеющие одну длинную боковую цепь, оказывают большее наркотическое действие, чем их изомеры, имеющие несколько коротких боковых цепей. Замыкание цепи углеродных атомов усиливает действие вещества.

**Биологическая активность вещества возрастает с увеличением кратности связей, т. е. с увеличением неопределенности соединения (правило кратных связей).** Наркотическое действие этана  $(\text{CH}_3-\text{CH}_3)$  слабее, чем этилена  $(\text{CH}_2=\text{CH}_2)$ , а действие последнего слабее, чем ацетилена  $(\text{CH}\equiv\text{CH})$ .

Неопределенность вообще оказывает влияние на химическую активность. Так, например, с увеличением неопределенности усиливаются раздражающие свойства вещества.

Введение в молекулу углеводорода атома кислорода усиливает наркотическое действие вещества: пропан  $(\text{C}_3\text{H}_8)$  и даже пентан  $(\text{C}_5\text{H}_{12})$  – более слабые наркотики, чем ацетон  $(\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3)$ .



Резко меняется действие вещества **при введении галогенов** в молекулу углеводорода, в частности атома хлора. Известно, что с увеличением числа атомов хлора в гомологическом ряду возрастает наркотическое действие, например, от метана  $\text{CH}_4$  к хлористому метилу  $\text{CHCl}_3$ . Исключение составляет четыреххлористый углерод  $\text{CCl}_4$ , который обладает меньшим наркотическим действием, чем хлороформ.

Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда очень токсичны, вызывают жировое перерождение паренхиматозных органов. Такого же рода токсичностью обладают хлорзамещенные спирты, хлорзамещенные эфиры, хлорпроизводные бензола. Эти же соединения вызывают значительные поражения нервной системы и оказывают сильное раздражающее действие.

Представляет интерес в отношении связи структуры химического вещества и его биологического действия большая группа нитро- и аминопроизводных бензола и его гомологов.

Введение в молекулу бензола или толуола нитро- или аминогрупп ( $\text{NO}_2$  или  $\text{NH}_2$ ) резко меняет характер действия указанных веществ. На первое место выдвигается не наркотическое, а специфическое действие на кровь (образование метгемоглобина), на ЦНС, на паренхиматозные органы (дегенеративные изменения). Увеличение в молекуле числа групп  $\text{NO}_2$  придает веществу большую токсичность; нарастает кумулятивный эффект, возникает угнетение тканевого дыхания. Введение в нитросоединения бензола атома хлора резко увеличивает токсичность.

Положение группы  $\text{NO}_2$  в молекуле также отражается на токсичности.

Наличие карбоксила или ацетилирование уменьшает токсичность соединения.

Прогнозирование токсического действия **неорганических соединений** на основании их структуры и свойств представляет огромный интерес. Делаются попытки рассчитать токсичность ионов на основании таких показателей, как потенциал, атомный радиус, растворимость и т. д., и исследовать взаимосвязь между токсичностью ионов и положением металлов в периодической системе Менделеева, а также между токсичностью и валентностью. Пока общих правил для определения токсического действия неорганических соединений установить не удалось.

Определенное влияние на токсическое действие веществ оказывают степень их химической чистоты и содержание примесей. Кроме того, при длительном хранении токсичность многих препаратов изменяется — повышается (фосфорорганические инсектициды) или уменьшается (крепкие кислоты и щелочи).

#### **5.4. Математическая зависимость «структура – токсичность»**

Уже в 1870 г. была сформулирована гипотеза, согласно которой ответная реакция биологической системы является функцией химической структуры вещества, которое на неё действует. Было показано, что зависимость «структура – активность» можно выразить математически с учётом изменений биологических ответных реакций при соответствующих небольших изменениях молекулярной структуры вещества. Количественные аспекты



проблемы «структура – активность» были изучены в исследовании, проведенном в начале XX века Мейером и Овертоном. Согласно их данным биологическая активность веществ с родственными структурами находится в линейной зависимости от липофильных свойств молекул. Было предложено использовать коэффициент распределения между липидной и водной фазами для описания наркотического действия молекул простых органических неэлектролитов.

Практически универсален метод, предложенный Хэнчем (количественный многопараметровый подход к взаимоотношению «структура – активность»: QSAR). Он основан на идее, что любой вид биологической активности в пределах ряда структурно-родственных химических соединений определяется суммой гидрофобных, электронных и стерических свойств молекул. Зависимость биологической активности веществ от их химической структуры может быть выражена уравнением

$$\lg C = k_1(\lg P)^2 + k_2(\lg P) + k_3\sigma + k_4E_S + k_5,$$

где  $C$  – молекулярная концентрация, вызывающая ответ определённой величины со стороны биологической системы;  $P$  – коэффициент распределения в системе октанол/вода;  $\sigma$  – электронная константа Гаммета;  $E_S$  – стерическая константа Тафта.

Цифровая константа  $\sigma$  характеризует электронный эффект заместителя на ядро и реактивный центр молекулы. Стерическая константа  $E_S$  представляет собой количественную меру общего пространственного эффекта заместителя на скорость химической реакции.

Связь, существующую между биологической активностью и токсичностью веществ, с одной стороны, и коэффициентом распределения в системе октанол/вода – с другой, можно объяснить следующим образом. Когда биологически активное вещество проникает в организм, оно переходит из внеклеточной жидкости в клетки, перемещаясь к месту своего непосредственного действия. Процесс проникновения через клеточную мембрану, эндоплазматический ретикулум, а в некоторых случаях и через мембранные структуры органелл связан с рядом переходов молекул вещества из водной фазы в более или менее фиксированные органические связи. Скорость, с которой большая часть

органических соединений проходит через биологические ткани, пропорциональна логарифму коэффициента распределения в системе органический растворитель/вода. Коэффициент распределения в системе октанол/вода выражает вероятность, с которой вещество достигнет места своего действия в клетке, и может служить математической моделью гидрофобного взаимодействия между химическим соединением и биологическими системами. При этом «очень гидрофильные» молекулы наталкиваются на липидные мембраны и не могут их преодолеть в силу малой растворимости в жирах. «Очень гидрофобные» молекулы вязнут в первой же липидной фазе и с большим трудом проходят в следующую водную фазу. Такие свойства молекул обуславливают параболическую форму связи биологического действия веществ с их коэффициентами распределения.

Связь между токсическим действием, электронными и стерическими константами можно объяснить тем, что биологическая активность в той или иной мере связана с химической активностью вещества, которая, в свою очередь, определяется электронными и пространственными свойствами молекулы и поэтому может быть очень точно описана с помощью стерических и электронных констант.

Для описания токсического действия не всегда требуется применять одновременно все компоненты модели Хэнча. Биологическое действие и токсичность некоторых генетических групп веществ можно определить с помощью одних лишь констант гидрофобности. Так обстоит дело с веществами, которые оказывают так называемое «физическое» действие, например, с производными бензола.

Уравнения QSAR, основанные на принципе Хэнча, применимы для групп веществ со сходной структурой и не имеющих замещающих групп, отличающихся по структуре от исследованных веществ. Метод Хэнча позволяет предсказывать фармацевтические, биоцидные и токсические эффекты органических соединений с большой точностью.

В последние годы модель Хэнча и некоторые другие константы, связанные с молекулярной структурой веществ, были использованы для описания токсического действия не только при однократном поступлении вещества в организм, но и в

случаях, когда имеет место многократное, хроническое воздействие небольших доз; эту модель также применяют для прогнозирования безопасных уравнений содержания веществ в окружающей среде.

### 5.5. Способность к кумуляции и привыкание к ядам

Среди дополнительных факторов, условно относящихся к конкретной **«токсической ситуации»**, в которой возникает отравление, наибольшее внимание привлекает возможность кумуляции яда, а также привыкание к нему.

Термин «кумуляция» обозначает накопление, причем накопление массы яда в организме называют материальной кумуляцией, а накопление вызванных ядом патологических изменений – функциональной кумуляцией. Одно из свойств живого организма – способность различных функциональных систем приспосабливаться к сдвигам в условиях существования путем адекватного изменения процессов жизнедеятельности. Это приспособление называется адаптацией. Для обозначения адаптации организма к периодическому воздействию вредных веществ часто применяется термин **«привыкание»**. При этом имеют в виду понижение чувствительности к химическому веществу, что может проявляться в ослаблении или полном исчезновении симптомов отравления.

Установлено, что привыкание в определенной мере и на определенный срок при соответствующих условиях возникает к любому вредному веществу, хотя все еще остается неясным вопрос о ядах, обладающих тератогенным, мутагенным и канцерогенным действиями.

К условиям, определяющим привыкание, относится концентрация (доза) токсичного вещества. Она должна быть достаточной для того, чтобы вызвать приспособительную реакцию организма, но не чрезмерной, опасной для его жизнедеятельности. В реакции организма на хроническое воздействие подобного химического фактора можно выделить три фазы: первичной реакции, развития привыкания и «срыва» привыкания. Последняя фаза не является обязательной.

В **начальной фазе** развивающиеся симптомы непостоянны, обычно легко компенсируются, не отличаются специфичностью. Обращают на себя внимание повышенная возбудимость нервной системы, неустойчивость нейрорегуляторных механизмов и часто активация функций щитовидной железы.

Во **второй фазе** состояние организма внешне наиболее благополучное, однако, как правило, оно прерывается периодами проявления симптомов отравления, что связано с ослаблением компенсаторно-защитных механизмов либо вследствие их перенапряжения, либо в связи с действием дополнительных факторов (другое заболевание, утомление и пр.). С течением времени периоды обострения могут повторяться все чаще, быть все длительнее и завершиться переходом в **третью фазу** выраженной симптоматики хронического отравления.

При оценке влияния явлений привыкания того или иного вещества следует учитывать давно известное в клинической практике развитие повышенной резистентности к одним агентам после повторного воздействия других, например, при закаливании с помощью дозированного действия низкой температурой и пр. Оно отмечается и после приема некоторых лекарственных средств, получивших название адаптогенов (витамины, женьшень), которые способны уменьшать реакцию на стрессорные воздействия. Более того, сами стрессорные воздействия в определенной мере могут увеличивать устойчивость организма ко многим факторам окружающей среды, в том числе химическим. На основании этих фактов известный канадский ученый Селье разработал учение об общем **адаптационном синдроме**, в основе которого лежат изменения функции гипофизарно-адреналовой системы, имеющие приспособительный характер и требующие значительного напряжения компенсаторно-защитных механизмов.

В токсикологии повышенная **резистентность** развивается при повторных и хронических воздействиях химических факторов, по интенсивности не являющихся стрессорными. Развившееся состояние названо «состоянием неспецифически повышенной сопротивляемости». Характерными отличиями последнего являются его большая продолжительность (до нескольких лет) и отсутствие повышения активности гипофизарно-адреналовой системы.

Механизмы привыкания объясняют разные теории, но можно выделить три основные.

Согласно первой – **метаболической**, длительно воздействующие на организм вещества становятся постоянными участниками тканевого обмена и поэтому постоянно теряют свои признаки, свойственные им как чужеродным соединениям. Соответственно утрачивается защитная реакция на них.

По второй теории – **ферментативной** – в организме могут синтезироваться специальные, так называемые индуцированные, ферменты, способные быстро расщеплять различные ксенобиотики.

Третья теория – **иммунологическая** – основана на экспериментально установленной способности организма вырабатывать антитела к различным чужеродным веществам. При этом периоды сенсibilизации и адаптации при длительном воздействии токсичного вещества можно объяснить соответствующими изменениями содержания антител в кровяном русле.

## 5.6. Комбинированное действие ядов

В производственной и окружающей среде часто происходит комбинированное действие на организм двух или более ядов одновременно. Очень часто встречаются комбинации оксида углерода и диоксида серы при взрывных работах; паров бензола, нитробензола и оксидов азота в производстве нитробензола; паров бензола, толуола, ксилола, сероуглерода в коксохимическом производстве. Совместное воздействие этих сочетаний, а также постоянное применение лекарственных препаратов является дополнительным фактором, который может оказывать влияние на токсикодинамику и токсикокинетику различных промышленных химических соединений в организме людей, подвергающихся их действию.

Наличие двух или нескольких чужеродных веществ в организме может приводить к изменениям в абсорбции, транспорте, распределении, кумуляции, обмену веществ и выделении каждого из веществ. Поэтому во всех случаях, когда проводится оценка влияния химических соединений на рабочих, необходимо учитывать комбинированное воздействие и принимать во внимание его последствия.

**КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ вредных веществ** – это одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления.

Различают несколько видов комбинированного действия ядов.

**1. Аддитивное действие** – феномен суммированных эффектов. При этом суммарный эффект равен сумме эффектов действующих компонентов. Аддитивность характерна для веществ одностороннего действия, когда компоненты смеси оказывают влияние на одни и те же системы организма, причем при количественно одинаковой замене компонентов друг другом токсичность смеси не меняется. Если в воздухе присутствуют пары двух раздражающих веществ, для которых установлена ПДК = 10 мг/м<sup>3</sup> для каждого, то это значит, что в комбинации они окажут такое же действие, как концентрация 20 мг/м<sup>3</sup> какого-либо одного из этих веществ.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев производственные яды в сочетании действуют по типу суммации. Вещества с аддитивным действием приведены в ГН 2.2.5.686-98, выписка из которых дана в Приложении А.

Для гигиенической оценки воздушной среды при условии аддитивного действия ядов используется уравнение

$$\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{\text{ПДК}_i} \leq 1,$$

где  $C_i$  – фактическая концентрация  $i$ -го вещества, мг/м<sup>3</sup>;  $\text{ПДК}_i$  – предельно допустимая концентрация этого вещества, мг/м<sup>3</sup>.

**2. Потенцированное действие (синергизм)** – усиление эффекта. Компоненты смеси действуют при этом так, что одно вещество усиливает действие другого. Эффект комбинированного действия при синергизме больше аддитивного, и это учитывается при анализе гигиенической ситуации в конкретных производственных условиях. Однако количественная оценка этого явления существует только для совместного действия оксида азота и угарного газа. При гигиеническом нормировании должно выполняться условие

$$\frac{C_{\text{NO}_2}}{3 \cdot \text{ПДК}_{\text{NO}_2}} + \frac{C_{\text{CO}}}{1,5 \cdot \text{ПДК}_{\text{CO}}} \leq 1$$

Явление потенцирования возможно только в случае острого отравления.

**3. Антогонистическое действие** – такое, при котором эффект комбинированного действия менее ожидаемого. Компоненты смеси действуют так, что одно вещество ослабляет действие другого, эффект – менее аддитивного. Примером может служить антитоксическое взаимодействие между эзерином и атропином.

**4. Независимое действие** – комбинированный эффект не отличается от изолированного действия каждого яда в отдельности. Преобладает эффект наиболее токсичного вещества. Комбинации веществ с независимым действием встречаются достаточно часто, например, бензол и раздражающие газы, смесь продуктов сгорания и пыли.

Наряду с комбинированным влиянием ядов возможно их **комплексное** действие, когда яды поступают в организм одновременно, но разными путями (через органы дыхания и ЖКТ, органы дыхания и кожу и т. д.).

## 5.7. Влияние биологических особенностей организма

Давно известен факт различной видовой чувствительности к ядам. Особое значение это имеет для токсикологов, изучающих токсичность в опытах на животных. Перенесение полученных данных на человека возможно только в том случае, если есть достоверные сведения о качественных и количественных особенностях чувствительности различных видов животных к исследуемым ядам, а также об индивидуальных особенностях восприимчивости к ядам отдельных лиц с учетом их половых, возрастных и иных различий.

**Видовые различия** во многом зависят от особенностей обмена веществ. При этом особо важное значение имеет не столько количественная сторона, сколько качественная: отличия реакций различных биологических структур на воздействие ядов. Например, в ответ на ингаляционное воздействие бензола активность

каталазы печени крыс и белых мышей (имеющая примерно одинаковое количественное выражение) у первых значительно снижается, у вторых не изменяется.

Ряд других факторов также имеет значение. К ним относятся: уровень эволюционной сложности ЦНС, развитие и тренированность регуляторных механизмов физиологических функций, размеры и масса тела, продолжительность жизни и пр. Установлено, например, что для многих токсичных веществ связь параметров токсичности с массой тела является линейной, это так называемое определяющее правило массы тела. Снижение массы тела обычно вызывает повышение токсичности большинства вредных веществ. Наряду с видовыми различиями чувствительности определенную роль играют **индивидуальные особенности**. Хорошо известна роль питания, качественный или количественный дефицит которого неблагоприятно сказывается на течении отравлений. Голодание ведет к нарушению многих звеньев естественной детоксикации, в частности синтеза глюкуроновых кислот, имеющих основное значение в реализации процесса конъюгации.

Лица пониженного питания имеют пониженную сопротивляемость к хроническому действию многих промышленных ядов. Избыточное питание с большим содержанием липидов ведет к повышению токсичности многих гидрофобных жирорастворимых веществ (например, хлорированных углеводов) в связи с возможностью их депонирования в жировой ткани и более длительным присутствием в организме.

Определенное отношение к рассматриваемой проблеме имеет совместное действие вредных веществ и **физической нагрузки**, которая, оказывая сильное влияние на многие органы и системы организма, не может не отразиться на течении отравления. Однако конечный итог этого влияния зависит от многих условий: характера и интенсивности нагрузки, степени утомления, пути поступления яда и пр. Во всяком случае интенсификация окислительных процессов и возрастающая при тяжелой физической нагрузке потребность тканей в кислороде могут значительно увеличить токсическую опасность ядов, вызывающих явления транспортной (гемической) и тканевой гипоксии (оксид углерода, нитриты, цианиды) или подверженных в организме «летальному синтезу» (метилвый спирт, этиленгликоль, ФОИ).



Для других ядов, биотрансформация которых связана с их окислением, усиление ферментативных процессов может способствовать их более быстрому обезвреживанию (это известно, например, в отношении этилового алкоголя). Известно усиление патогенного действия ядов при ингаляционных отравлениях вследствие увеличения легочной вентиляции и поступления их в организм в больших количествах за более короткое время (оксид углерода, четыреххлористый углерод, сероуглерод). Установлено также, что физически тренированные люди более устойчивы к действию многих вредных веществ.

Влияние **половых особенностей** на проявление и характер токсического эффекта вообще, и у человека в частности, изучено недостаточно. Имеются данные о большей чувствительности женского организма к отдельным органическим ядам, особенно в случае острых отравлений. Напротив, при хронических отравлениях (например, металлической ртутью) отмечается меньшая чувствительность женского организма. Таким образом, влияние пола на формирование токсического эффекта не однозначно: к одним ядам более чувствительны мужчины (ФОС, никотин, инсулин), к другим – женщины (оксид углерода, морфин, барбитал). Не вызывает сомнений повышенная опасность ядов во время беременности и менструаций.

Влияние **возраста** на чувствительность организма человека к ядам тоже различно: одни яды оказываются более токсичными для молодых людей, другие – для старых, а токсический эффект третьих вообще не зависит от возраста. Распространено мнение, что молодые и пожилые чаще оказываются более чувствительными к токсичным веществам, чем люди среднего возраста, особенно при острых отравлениях. Однако это не всегда подтверждается при исследовании возрастной чувствительности к воздействию конкретного яда. Кроме того, в явное противоречие с этим мнением вступают данные общей больничной летальности при острых отравлениях у взрослых (около 8 %) и детей (около 0,5 %). Хорошо известна большая устойчивость детского организма (до 5 лет) к гипоксии и выраженная чувствительность к ней подростков и юношей, а также пожилых людей.

При отравлении токсичными веществами, вызывающими явления гипоксии, эти различия особенно заметны.

Все указанные факторы проявляются на фоне индивидуальных отличий чувствительности к ядам. Очевидно, что в основе последней лежит «биохимическая индивидуальность», причины и механизм которой до настоящего времени изучены мало. Кроме того, видовая, половая, возрастная и индивидуальная чувствительность подвержена неизбежному влиянию еще одного важного фактора, связанного с индивидуальными биоритмами.

Колебания различных функциональных показателей организма имеют прямое отношение к интенсивности реакций детоксикации. Например, в период с 15 до 3 ч в печени происходит накопление гликогена, а в период с 3 до 15 ч гликоген выделяется. Максимальное содержание сахара в крови наблюдается к 9 ч утра, а минимальное – к 18 ч. Внутренняя среда организма в первой половине суток (с 3 до 15 ч) имеет преимущественно кислую реакцию, а во второй половине – щелочную. Содержание гемоглобина в крови максимально в 11-13 ч, а минимально в 16-18 ч.

Рассматривая токсический эффект как взаимодействие яда, организма и внешней среды, нельзя не учитывать различий в уровнях показателей физиологического состояния организма, обусловленных внутренними биоритмами. При действии гепатотоксических ядов наиболее выраженный эффект, вероятно, следует ожидать в вечернее время (18-20 ч), когда содержание гликогена в клетках и сахара в крови минимально. Увеличение токсичности «кровяных ядов», вызывающих явления гемической гипоксии, также следует ожидать в указанное время.

Таким образом, изучение активности организма как функции времени (биохронометрия) имеет прямое отношение к токсикологии, так как влияние биоритмов, отражающих физиологические изменения внутренней среды организма, может оказаться значимым фактором, связанным с токсичным эффектом ядов.

При длительном воздействии лекарственных и других химических соединений в субтоксической дозе возможно развитие явлений идиосинкразии, сенсibilизации и аллергии, а также состояния зависимости (токсикомания).

**Идиосинкразия** – своеобразная гиперреакция данного организма на определенный химический препарат, введенный в субтоксической дозе. Она проявляется свойственной для токсического действия этого вещества симптоматикой. Подобная

повышенная чувствительность, вероятно, обусловлена генетически, так как сохраняется на протяжении всей жизни человека и объясняется индивидуальными особенностями ферментных или других биохимических систем организма.

Аллергическая реакция определяется не столько дозой, сколько состоянием иммунных систем организма и проявляется типичными аллергическими симптомами (сыпь, кожный зуд, отеки, гиперемия кожи и слизистых оболочек), вплоть до развития анафилактического шока. Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладают вещества, вступающие в связь с белками плазмы.

При развитии токсикомании различают психический и физический ее варианты. В первом случае речь идет о постоянном приеме препаратов преимущественно наркотического действия с целью вызвать приятные или необыкновенные ощущения. Это становится необходимостью жизнедеятельности данного лица, вынужденного продолжать его прием без каких-либо медицинских показаний. Физический вариант токсикомании обязательно включает развитие абстиненции – болезненного состояния с рядом тяжелых психосоматических расстройств, непосредственно связанных с отменой приема данного препарата. Последнее наиболее часто развивается при хроническом алкоголизме, морфинной и барбитуровой зависимости. Важным звеном патогенеза физической зависимости является развитие толерантности (пониженная восприимчивость) к данному препарату, что заставляет больного увеличивать его дозировку для получения привычного эффекта.

Большое влияние на реализацию токсичности имеет общее состояние здоровья. Известно, что больные или перенесшие тяжелое заболевание, ослабленные люди значительно тяжелее переносят любое отравление. У лиц, страдающих нервными, сердечно-сосудистыми и желудочно-кишечными заболеваниями, отравления значительно чаще заканчиваются смертью. Это особенно заметно при таких неблагоприятных ситуациях у больных, страдающих заболеваниями выделительных органов, когда небольшая доза может стать смертельной.

Подобное повышение токсичности химических соединений на фоне острых или хронических заболеваний, соответствующих им по избирательной токсичности органов или систем организма, называют «ситуационной токсичностью».

## 5.8. Влияние факторов производственной среды

Влияние на развитие отравления окружающей человека среды обычно гораздо шире, чем свойственное химическим соединениям специфическое токсическое действие. Особенно ярко это заметно при производственных отравлениях, которые обычно развиваются при совместном воздействии многих неблагоприятных факторов.

Замечено, что одновременное воздействие вредных веществ и **повышенной** или **пониженной температуры**, как правило, усиливает или ускоряет развитие токсического эффекта. Вероятно, это связано в первую очередь с изменением функционального состояния организма, а именно с нарушением терморегуляции, в частности при высокой температуре, с потерей жидкости и соответствующим уменьшением общего объема распределения гидрофильных ядов, ускорением кровообращения и, следовательно, процессов транспортировки ядов, повышением уровня обмена веществ и пр. При низкой температуре снижается скорость биохимических процессов, особенно ферментативных, имеющих особое значение для биотрансформации ядов, которая соответственно замедляется.

Таким образом, одновременное действие на организм вредных веществ и резко измененной температуры окружающей среды приводит к суммированию из биологических эффектов, что называют **«синдромом взаимного отягощения»**. Естественно, что этот синдром развивается при строго определенных условиях: при достаточно высокой или низкой температуре, способной изменить равновесное состояние организма, и, безусловно, токсичной дозе ядов.

**Повышенная влажность воздуха** может иметь значение для усиления токсичности тех ядов, которые вступают в химическое и физико-химическое взаимодействие с влагой воздуха и дыхательных путей и вызывают ингаляционные отравления. Например, раздражающее действие оксидов азота усиливается вследствие повышенного образования во влажной среде капелек азотной и азотистой кислот.

**Изменения барометрического давления** (гипо- и гипербария), способные вызвать резкие сдвиги многих физиологических функций организма, также приводят к усилению токсического

эффекта ядов, т. е. развитию «синдрома взаимного отягощения». Например, в условиях высокого давления заметно усиливается токсичность многих пестицидов, а также оксида углерода, алкоголя и других наркотических веществ. При повышенном давлении возрастание токсического действия происходит, во-первых, вследствие усиленного поступления яда, обусловленного ростом парциального давления газов и паров в альвеолярном воздухе и ускоренным переходом их в кровь; во-вторых, вследствие изменения физиологических функций. При пониженном давлении первая причина отсутствует, но усиливается значение второй. Дальнейшая разработка этой проблемы важна в связи с широкой программой океанографических исследований под водой и освоением космического пространства.

Такие распространенные вредные факторы, как **шум и вибрация**, при их постоянном и интенсивном воздействии повышают токсичность и ускоряют развитие отравлений многими промышленными ядами: дихлорэтаном, оксидом углерода и пр.

О сочетанном действии ядов и **лучистой энергии** имеющиеся сведения не столь определены. Наиболее распространенным фактором **служит ультрафиолетовое излучение**, которое является элементом естественного окружения человека. Некоторое усиление окислительных процессов, свойственное воздействию умеренной УФ-радиации, снижает токсичность многих ядов, например, этилового алкоголя, вследствие их ускоренного разложения. Однако, если данное токсичное вещество подвержено в организме «летальному синтезу», то токсичность его будет возрастать (например, метилового спирта, этиленгликоля и пр.). Отрицательное действие большой дозы УФ-облучения очевидно и обычно усиливается сопутствующей высокой температурой окружающего воздуха.

В связи с развитием атомной энергетики привлекает внимание совместное воздействие вредных веществ и ионизирующей радиации.

Установлено, что острые отравления ядами, вызывающими быстрое развитие гипоксического состояния (наркотики, цианиды, оксид углерода), ослабляют одновременное и последовательное воздействие ионизирующей радиации, и, напротив, «тиоловые яды» (соединения тяжелых металлов и мышьяка), блокирующие сульфгидрильные группы белков, усиливают указанное выше воздействие, т. е. проявляют радиосенсибилизирующие свойства.

На производстве, как правило, не бывает постоянных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны в течение всего рабочего дня. В этом случае говорят об **интермиттирующем** (перемежающемся, прерывистом) действии яда.

Из физиологии известно, что максимальный эффект наблюдается в начале и в конце действия раздражителя. Переход от одного состояния к другому требует приспособления, а поэтому частые и резкие колебания раздражителя ведут к более сильному воздействию его на организм. Главную роль в интермиттирующем действии ядов играет сам факт колебаний концентраций в крови, а не накопление веществ.

В конечном итоге колебания интенсивности химического фактора как на высоком уровне, так и на низком ведут к нарушению процессов адаптации.

Таким образом, любое отравление всегда является результатом очень сложного взаимодействия между организмом, ядом и многими условиями внешней среды, в которых это взаимодействие осуществляется. Сам по себе каждый из указанных основных и дополнительных факторов чрезвычайно сложен и изменчив как в количественном и качественном отношении, так и во времени.

Понятно, что результат взаимодействия таких сложных переменных не может быть однозначным и постоянным, поэтому его всегда следует рассматривать с вероятностной точки зрения.

### **Контрольные вопросы**

1. Что понимают под общим и местным действием химических веществ на организм человека?
2. Охарактеризуйте острые и хронические отравления.
3. Какие группы факторов определяют развитие отравлений?
4. Сформулируйте правило Ричардсона и правило разветвленных цепей.
5. Назовите виды комбинированного действия вредных веществ. Какой из них представляет наибольшую опасность?
6. Как влияют на развитие отравлений биологические особенности организма?
7. Как сказываются на течении интоксикаций факторы производственной среды.
8. Приведите примеры производств, где возможно усиление действия вредных веществ за счет присутствия физических вредных факторов.

## 6. ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Свойство атомов испускать излучение называется радиоактивностью. В зависимости от места расположения источника радиоактивности различают **внешнее** и **внутреннее** облучение человека.

Биологическая опасность внешнего облучения определяется видом и энергией излучения, активностью источника излучения, расстоянием до источника, продолжительностью облучения.

Наибольшую опасность при внешнем облучении представляют  $\gamma$ - и нейтронное излучение, то есть излучения, обладающие высокой проникающей способностью. Внешнему облучению может подвергаться весь организм (общее облучение) или отдельные органы (локальное облучение).

Внутреннее облучение определяется радиоактивными веществами, проникающими внутрь организма человека. Радиоактивные вещества попадают в организм с вдыхаемым воздухом, продуктами питания, водой, через кожу.

Организм человека не имеет органов чувств (или они пока не известны), которые способны информировать о воздействии радиации.

С увеличением энергии ионизирующих излучений их биологическое действие на организм человека возрастает. Сравнение биологических эффектов от воздействия на человека одинаковых доз излучения при остром и хроническом облучении показало, что поражающее действие радиации в первом случае значительно выше, чем во втором.

Действие радиации на живой организм представляет собой комплекс многих взаимосвязанных процессов разной интенсивности и продолжительности. Это физические, физико-химические, химические и биологические процессы, каждый из которых характеризуется определённым типом взаимодействия излучения с веществом и продуктами этого взаимодействия.

**Биологическое действие** радиации на живой организм начинается на клеточном уровне. Клетка животного состоит из клеточной мембраны, окружающей цитоплазму, в которой за-

ключено более плотное ядро. Цитоплазма состоит из органических соединений биологического характера, образующих пространственную решетку, ячейки которой заполнены водой с растворенными в ней солями и относительно малыми молекулами липидов. Ядро считается наиболее чувствительной жизненно важной частью клетки, а основными его структурными элементами являются хромосомы. В основе строения хромосом находится молекула ДНК, в которой заключена наследственная информация организма. Отдельные участки ДНК, ответственные за оформление определенного элементарного признака, называются генами. Гены расположены в хромосомах в строго определенном порядке, и любому организму соответствует определенный набор хромосом в любой клетке. У человека любая клетка содержит 23 пары хромосом. При делении клетки хромосомы удваиваются и в определенном порядке располагаются в дочерних клетках.

Ионизирующее излучение вызывает повреждение хромосом (хромосомные аберрации), что приводит к соединению разорванных концов в новые сочетания. Это вызывает изменение аппарата дочерних клеток, неодинаковых с исходными. Если стойкие хромосомные аберрации происходят в половых клетках, то это ведёт к **мутациям**, то есть появлению у облученных особей потомства с другими признаками. Мутации полезны, когда они приводят к повышению жизнестойкости организма, и вредны, когда они проявляются в виде различных врождённых пороков. Практика показывает, что при действии ионизирующих излучений вероятность возникновения полезных мутаций мала.

Необходимо отметить, что обнаружены непрерывно действующие в любой клетке процессы исправления химических повреждений в молекулах ДНК. ДНК достаточно устойчива по отношению к разрывам, вызываемым радиацией. Необходимо провести 7 разрушений структуры ДНК, чтобы произошла мутация. Это указывает на высокую прочность генов.

Разрушение жизненно важных для организма молекул возможно не только при прямом их разрушении ионизирующим излучением, но и при **косвенном** действии, когда сама молекула не поглощает непосредственно энергию излучения, а получает ее



от другой молекулы (растворителя), которая первоначально поглотила эту энергию. В этом случае радиационный эффект обусловлен вторичным влиянием продуктов радиолиза (разложения) растворителя на молекулы ДНК. Этот механизм объясняет теория радикалов. Повторяющиеся прямые попадания ионизирующих частиц в молекулу ДНК могут вызвать ее распад. Однако вероятность такого попадания меньше, чем попаданий в клетки воды, которая служит основным растворителем. Поэтому радиолиз воды ( $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$ ) с последующим образованием молекулярного водорода и перекиси водорода, имеет первостепенное значение в радиобиологических процессах. Наличие в системе кислорода усиливает эти процессы. Главную роль в развитии биологических изменений играют ионы и радикалы, которые образуются в воде вдоль траектории движения ионизирующих частиц.

Высокая способность радикалов вступать в химические реакции обуславливает процессы их взаимодействия с биологически важными молекулами, находящимися непосредственно вблизи от них. В таких реакциях разрушаются структуры биологических веществ, а это в свою очередь приводит к изменениям биологических процессов, включая процессы образования новых клеток.

Когда мутация происходит в клетке, она распространяется на все клетки нового организма, которые образовались путем деления. В результате возможно возникновение **генетических** эффектов. Вероятность того, что рожденный живым ребенок, имеющий генетические дефекты, доживет до возраста 1 года, в 5 раз меньше, чем для нормальных детей. Генетические нарушения можно разделить на два основных типа:

- 1) хромосомные аберрации, включающие изменения числа и структуры хромосом;
- 2) мутации в самих генах:
  - а) доминантные, проявляющиеся сразу же в первом поколении;

б) рецессивные, проявляющиеся лишь в том случае, если у обоих родителей мутантным является один и тот же ген (такие мутации могут не проявиться на протяжении поколений либо не обнаружиться вообще).

Оба типа заболеваний (аномалий) могут привести к заболеваниям в последующих поколениях, а могут и не проявиться вовсе.

Помимо **генетических** эффектов наблюдаются и так называемые **соматические** эффекты. Соматическая мутация распространяется только на определенный круг клеток, образовавшихся путем обычного деления из первичной клетки, претерпевшей мутацию.

Соматические повреждения являются результатом воздействия излучения на коллективы клеток, образующие определенные органы или ткани. Радиация тормозит или даже полностью останавливает процесс деления клеток, в котором собственно и проявляется их жизнь, а достаточно сильное излучение убивает клетки. Разрушительное действие излучения особенно заметно проявляется в молодых тканях.

К соматическим эффектам относят локальное повреждение кожи (лучевой ожог), катаракту глаз, повреждение половых органов (кратковременная или постоянная стерилизация) и др.

Генетические эффекты обнаружить трудно, так как они действуют на малое число клеток и имеют длительный скрытый период.

Установлено, что не существует минимального уровня радиации, ниже которого мутаций не происходит. Проявление генетических эффектов мало зависит от мощности дозы, а определяется суммарной накопленной дозой независимо от того, получен она за 1 сутки или 50 лет. Полагают, что генетические эффекты не имеют дозового предела. Генетические эффекты определяются только коллективной дозой, а выявление эффекта у отдельного индивидуума практически не предсказуемо.

Соматические эффекты всегда начинаются с определенной пороговой дозы: при меньших дозах повреждения организма не происходит. Другое отличие соматических повреждений от

генетических – организм способен со временем преодолевать последствия облучения, тогда как клеточные повреждения необратимы.

Наиболее весомый из всех естественных радиоактивных источников – радон – бесцветный газ, не имеющий вкуса и запаха, в 7,5 раз тяжелее воздуха.

Общая классификация радиоактивных изотопов по группам их радиотоксичности приведена в Приложении Б.

### **Контрольные вопросы**

1. Чем определяется опасность внешнего и внутреннего облучения?
2. Что такое мутация?
3. Какие эффекты возможны при действии ионизирующего излучения на организм человека?
4. Существует ли пороговая доза для генетических эффектов?

## 7. АНТИДОТЫ

Антидоты представляют собой лекарственные средства или особые составы, применение которых в профилактике и лечении отравлений обусловлено их специфическим антитоксическим действием.

Применение антидотов лежит в основе профилактических или терапевтических мер по нейтрализации токсических эффектов химических веществ. Поскольку многие химические вещества обладают множественными механизмами токсического действия, в некоторых случаях приходится одновременно вводить различные антидоты и вместе с тем применять терапевтические средства, устраняющие не причины, а только отдельные симптомы отравления. Более того, поскольку глубинные механизмы действия большинства химических соединений изучены недостаточно, лечение отравлений часто ограничивается симптоматической терапией. Опыт, накопленный в клинической токсикологии, показывает, что некоторые препараты, в частности витамины и гормоны, можно отнести к универсальным антидотам благодаря положительному профилактическому и терапевтическому действию, которое они оказывают при различных отравлениях. Объясняется это тем, что в основе отравлений лежат общие патогенетические механизмы. Общепризнанной классификации антидотов до сих пор не существует. Наиболее рациональная система классификации основывается на сведении антидотов в основные группы в зависимости от механизма их антитоксического действия – физического, химического, биохимического или физиологического. Исходя из условий, при которых антидоты вступают в реакцию с ядом, проводят разграничение между антидотами местного действия, реагирующими с ядом до его всасывания тканями организма, и антидотами резорбтивного действия, реагирующими с ядом после его поступления в ткани и физиологические жидкости.

Следует отметить, что антидоты физического действия применяются исключительно для профилактики интоксикации, а антидоты резорбтивного действия служат как для профилактики, так и для лечения отравлений.

## 7.1. Антидоты физического действия

Эти антидоты оказывают защитное действие главным образом за счет **адсорбции** яда. Благодаря своей высокой поверхностной активности адсорбенты связывают молекулы твердого вещества и препятствуют его поглощению окружающей тканью. Однако молекулы адсорбированного яда могут позже отделиться от адсорбента и вновь попасть на ткани желудка. Это явление отделения называется **десорбцией**. Поэтому при применении антидотов физического действия исключительно важно сочетать их с мерами, направленными на последующее выведение адсорбента из организма. Этого можно добиться промыванием желудка или применением слабительных, если адсорбент уже попал в кишечник. Предпочтение здесь следует отдавать солевым слабительным (например, сульфату натрия), являющимся гипертоническими растворами, стимулирующими поступление жидкости в кишечник, что практически исключает поглощение твердого вещества тканями. Жировые слабительные (например, касторовое масло) могут способствовать адсорбции жирорастворимых химических веществ, в результате чего возрастает количество яда, поглощенного организмом. В тех случаях, когда характер химического вещества точно неизвестен, рекомендуется применять солевые слабительные. Наиболее типичными антидотами этой группы являются активированный уголь и каолин. Они дают большой эффект при остром отравлении алкалоидами (органические вещества растительного происхождения, например, атропин) или солями тяжелых металлов.

## 7.2. Антидоты химического действия

В составе механизма их действия лежит непосредственная реакция между ядом и антидотом. Химические антидоты могут быть как местного, так и резорбтивного действия.

**Местное действие.** Если физические антидоты оказывают малоспецифический антидотный эффект, то химические обладают довольно высокой специфичностью, что связано с самим характером химической реакции. Местное действие химических антидотов обеспечивается в результате реакций нейтрализации,

образования нерастворимых соединений, окисления, восстановления, конкурентного замещения и образования комплексов. Первые три механизма действия имеют особую важность и изучены лучше других.

Хорошим примером нейтрализации ядов служит использование щелочей для противодействия случайно проглоченным или попавшим на кожу сильным кислотам. Нейтрализующие антидоты применяются и для осуществления реакций, в результате которых образуются соединения, имеющие низкую биологическую активность. Например, в случае попадания в организм сильных кислот рекомендуется провести промывание желудка теплой водой, в которую добавлен оксид магния (20 г/л). В случае отравления плавиковой или лимонной кислотой больному дают проглотить кашицеобразную смесь хлорида кальция и оксида магния. При попадании едких щелочей следует провести промывание желудка 1 % раствором лимонной или уксусной кислоты. Во всех случаях попадания в организм едких щелочей и концентрированных кислот следует иметь в виду, что рвотные средства противопоказаны. При рвоте происходят резкие сокращения желудочных мышц, а поскольку эти агрессивные жидкости могут поразить желудочную ткань, возникает опасность проглатывания.

Антидоты, образующие нерастворимые соединения, которые не могут проникнуть через слизистые оболочки или кожу, обладают избирательным действием, т. е. эффективны только в случае отравления определенными химическими веществами. Классическим примером антидотов такого типа могут служить 2, 3-димеркаптопропанол, образующий нерастворимые, химически инертные сульфиды металлов. Он дает положительный эффект при отравлении цинком, медью, кадмием, ртутью, сурьмой, мышьяком.

Таннин (дубильная кислота) образует нерастворимые соединения с солями алкалоидов и тяжелых металлов. Токсиколог должен помнить, что соединения таннина с морфином, кокаином, атропином или никотином обладают различной степенью стабильности.

После приема любых антидотов этой группы необходимо производить промывание желудка для выведения образовавшихся химических комплексов.

Большой интерес представляют антидоты комбинированного действия, в частности, состав, в который входят 50 г таннина, 50 г активированного угля и 25 г оксида магния. В этом составе сочетаются антидоты как физического, так и химического действия.

В последние годы привлекает к себе внимание местное применение тиосульфата натрия. Он используется в случаях отравления мышьяком, ртутью, свинцом, цианистым водородом, солями брома и йода.

Тиосульфат натрия применяется внутрь в виде 10 %-го раствора (2-3 столовые ложки).

Местное применение антидотов при указанных выше отравлениях следует сочетать с подкожными, внутримышечными или внутривенными инъекциями, антидотов.

В случаях попадания в организм опия, морфина, аконита или фосфора широко применяется окисление твердого вещества. Наиболее распространенным антидотом для этих случаев является перманганат калия, который применяется для промывания желудка в виде 0,02-0,1 %-го раствора. Этот препарат не дает эффекта при отравлении кокаином, атропином и барбитуратами.

**Резорбтивное действие.** Резорбтивные антидоты химического действия можно подразделить на две основные подгруппы:

- а) антидоты, вступающие во взаимодействие с некоторыми промежуточными продуктами, образующимися в результате реакции между ядом и субстратом;
- б) антидоты, непосредственно вмешивающиеся в реакцию между ядом и определенными биологическими системами или структурами. В этом случае химический механизм часто бывает связан с биохимическим механизмом антидотного действия.

Антидоты первой подгруппы применяются в случае отравления цианидами. До настоящего времени не существует антидота, который подавлял бы взаимодействие между цианидом и подверженной его влиянию ферментной системой. После всасывания в кровь цианид переносится кровотоком к тканям, где взаимодействует с трехвалентным железом окисленной цито-

хром-оксидазы одного из ферментов, необходимых для тканевого дыхания. В результате кислород, поступающий в организм, прекращает реагировать с ферментной системой, что вызывает острое кислородное голодание. Однако комплекс, образуемый цианидом с железом цитохромоксидазы, нестабилен и легко диссоциирует.

Следовательно, лечение антидотами протекает в трех основных направлениях:

- 1) нейтрализация яда в кровотоке немедленно после его поступления в организм;
- 2) фиксация яда в кровотоке с целью ограничения количества яда, поступающего в ткани;
- 3) нейтрализация яда, поступающего в кровь, после диссоциации цианометгемоглобина и комплекса цианида и субстрата.

Прямую нейтрализацию цианидов можно обеспечить путем введения глюкозы, реагирующей с синильной кислотой, в результате чего образуется слаботоксичный циангидрид. Более активным антидотом является β-оксиэтилметилендиамин. Оба антидота следует вводить внутривенно в течение нескольких минут или секунд после попадания яда в организм.

Более распространенным является метод, при котором ставится задача фиксации яда, циркулирующего в кровотоке. Цианиды не взаимодействуют с гемоглобином, но активно сочетаются с метгемоглобином, образуя цианометгемоглобин. Хотя он не отличается высокой стабильностью, но некоторое время может сохраниться. Поэтому в данном случае необходимо вводить антидоты, способствующие образованию метгемоглобина. Осуществляется это путем вдыхания паров амилнитрита или внутривенного введения раствора нитрита натрия. В результате свободный цианид, присутствующий в плазме крови, связывается в комплекс с метгемоглобином, теряя в значительной степени свою токсичность.

Необходимо иметь в виду, что антидоты, образующие метгемоглобин, могут влиять на артериальное давление: если амилнитрит вызывает выраженное, кратковременное падение давления, то нитрит натрия оказывает продолжительное гипотониче-



ское действие. При введении веществ, образующих метгемоглобин, следует учитывать, что он не только принимает участие в переносе кислорода, но и сам может стать причиной кислородного голодания. Поэтому применение антидотов, образующих метгемоглобин, должно подчиняться определенным правилам.

Третий метод лечения антидотами заключается в нейтрализации цианидов, высвобожденных из комплексов с метгемоглобином и цитохром-оксидазой. С этой целью производится внутривенное взбрызгивание тиосульфата натрия, преобразующего цианиды в нетоксические тиоцианаты.

Специфичность химических антидотов ограничена, поскольку они не влияют на прямое взаимодействие между ядом и субстратом. Однако воздействие, которое такие антидоты оказывают на определенные звенья механизма токсического действия, имеет несомненное терапевтическое значение, хотя применение этих антидотов требует высокой врачебной квалификации и предельной осторожности.

Химические антидоты, непосредственно взаимодействующие с токсичным веществом, отличаются высокой специфичностью, позволяющей им связывать токсические соединения и выводить их из организма.

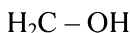
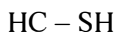
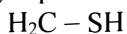
Комплексообразующие антидоты образуют стабильные соединения с двух- и трехвалентными металлами, которые затем легко выводятся с мочой.

В случаях отравления свинцом, кобальтом, медью, ванадием большой эффект дает динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Кальций, содержащийся в молекуле антидота, реагирует только с металлами, образующими более стабильный комплекс. Эта соль не реагирует с ионами бария, стронция и некоторых других металлов с более низкой константой устойчивости. Имеется несколько металлов, с которыми этот антидот образует токсичные комплексы, поэтому его следует применять с большой осторожностью; в случае отравления кадмием, ртутью и селеном применение этого антидота противопоказано.

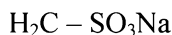
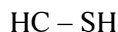
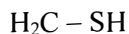
При острых и хронических отравлениях плутонием и радиоактивными йодом, цезием, цинком, ураном и свинцом применяется пентамил. Данный препарат применяется также в случаях

отравления кадмием и железом. Его применение противопоказано лицам, страдающим нефритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Комплексообразующие соединения в целом включают также антидоты, молекулы которых содержат свободные меркаптогруппы – SH. Большой интерес в этом плане представляют димеркаптопром (БАЛ) и 2,3-димеркаптопропансульфат (унитиол). Молекулярная структура этих антидотов сравнительно проста:

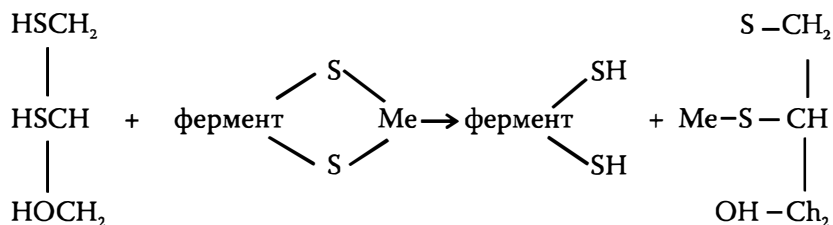
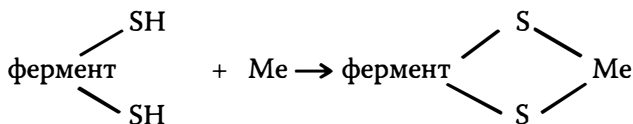


БАЛ



Унитиол

В обоих этих антидотах имеются две SH-группы, близкие друг к другу. Значение данной структуры раскрывается в приводимом ниже примере, где антидоты, содержащие SH-группы, реагируют с металлами и неметаллами. Реакцию димеркаптосоединений с металлами можно описать следующим образом:



Здесь можно выделить следующие фазы:

- реакция ферментных SH-групп и образование малоустойчивого комплекса;
- реакция антидота с комплексом;

в) высвобождение активного фермента благодаря образованию комплекса металл-антидот, выводящегося с мочой. Унитиол менее токсичен, чем БАЛ. Оба препарата применяются при лечении острых и хронических отравлений мышьяком, хромом, висмутом, ртутью и некоторыми другими металлами, но не свинцом. Не рекомендуется при отравлении селеном.

Для лечения отравлений никелем, молибденом и некоторыми другими металлами эффективных антидотов не существует.

### **7.3. Антидоты биохимического действия**

Эти препараты отличаются высокоспецифичным антидотным эффектом. Для этого класса типичны антидоты, применяемые при лечении отравлений фосфорорганическими соединениями, являющимися основными компонентами инсектицидов. Даже очень небольшие дозы фосфорорганических соединений подавляют функцию холинэстеразы в результате ее фосфорилирования, что приводит к накоплению ацетилхолина в тканях. Поскольку ацетилхолин имеет огромное значение для передачи импульсов как в центральной, так и в периферической нервной системе, его чрезмерное количество ведет к нарушению нервных функций, и, следовательно, к серьезным патологическим изменениям.

Антидоты, восстанавливающие функцию холинэстеразы, принадлежат к производным гидроксамовых кислот и содержат оксимную группу  $R - CH = NOH$ . Практическое значение имеют оксимные антидоты 2-ПАМ (пралидоксим), дипироксим (ТМБ – 4) и изонитрозин. При благоприятных условиях эти вещества могут восстановить функцию фермента холинэстеразы, ослабляя или ликвидируя клинические признаки отравления, предотвращая отдаленные последствия и способствуя успешному выздоровлению.

Практика, однако, показала, что наилучшие результаты достигаются в тех случаях, когда биохимические антидоты применяются в сочетании с антидотами физиологического действия.

## **7.4. Антидоты физиологического действия**

Пример отравления фосфорорганическими соединениями показывает, что подавление функции холинэстеразы приводит, прежде всего, к накоплению ацетилхолина в синапсах. Существует две возможности нейтрализации токсического действия яда:

- а) восстановление функции холинэстеразы;
- б) защита физиологических систем, чувствительных к ацетилхолину, от чрезмерного действия этого медиатора нервных импульсов, которое приводит первоначально к острому возбуждению, а затем к функциональному параличу.

Примером препарата, подавляющего чувствительность к ацетилхолину, является атропин. Класс физиологических антидотов включает множество лекарственных средств. В случае острого возбуждения ЦНС, наблюдающегося при многих отравлениях, рекомендуется вводить наркотики или противосудорожные средства. В то же время при остром подавлении дыхательного центра в качестве антидотов применяются стимуляторы ЦНС. В первом приближении можно утверждать, что к антидотам физиологического (или функционального) действия относятся все лекарственные средства, вызывающие физиологические реакции, противодействующие яду.

Поэтому трудно провести четкое разграничение между антидотами и лекарственными средствами, применяемыми в симптоматической терапии.

### **Контрольные вопросы**

1. Что представляют собой антидоты?
2. На какие группы делятся антидоты?
3. Назовите направления лечения антидотами.
4. Какая группа антидотов находит наиболее широкое применение?

### 8. ТОКСИКОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

#### 8.1. Водород и его соединения

**Характеристика элемента.** Элемент 1-й группы периодической системы. Атомный номер 1. Состоит из двух устойчивых изотопов: легкого ( $^1\text{H}$ ), или протия, и тяжелого ( $^2\text{H}$ ), или дейтерия. Искусственно получен тритий ( $^3\text{H}$ ). При обычных условиях существует в виде двухатомных молекул  $\text{H}_2$ . В большинстве соединений проявляет степень окисления +1, а в гидридах металлов –1.

**Применение.** Водород применяется в химической промышленности для производства аммиака, метилового и др. спиртов; для гидрогенизации твердого и жидкого топлива, для очистки нефтепродуктов, жиров, углей и смол, в процессах сварки и резки металлов, в микробиологическом синтезе. В атомной промышленности нашли применение дейтерий и тритий. Пероксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) употребляют в процессах дезинфекции и стерилизации, в качестве ракетного топлива, в качестве отбеливателя. Оксид дейтерия применяют как замедлитель нейтронов в ядерных реакторах.

**Токсическое действие пероксида водорода.** Пороговая концентрация  $\text{H}_2\text{O}_2$  в воде, приобретающей металлический привкус, по этому показателю составляет 87 мг/л. Среднесмертельная доза для мышей при поступлении в желудок  $\text{DL}_{50}^{\text{ж}} = 2000\text{--}2538$  мг/кг, на кожу –  $\text{DL}_{50}^{\text{к}} = 12000$  мг/кг,  $\text{ПДК}_{\text{р.з.}} = 1,4$  мг/м<sup>3</sup>.

**Острые отравления** известны при приеме внутрь от одного глотка до 500 мл. Характеризуются жалобами на боли в горле, пищеводе, животе, выделением кровавой пены изо рта, затем кровавой рвотой, шоковым состоянием. Заканчиваются смертельно в результате массовой газовой эмболии.

**Хроническое отравление** сопровождается слезотечением, охрипlostью голоса, кашлем, покалыванием в носу, царапаньем и ощущением металлического привкуса во рту. Наряду с раздражающим, отмечается общетоксическое действие (головная боль, быстрая утомляемость, сонливость).

**Неотложная помощь** при приеме внутрь пергидроля включает немедленный обильный прием воды. Следует вызвать рвоту. Необходимы анальгетики, противошоковая терапия, папаверин, атропин, срочная госпитализация.

Оксид дейтерия  $D_2O$  для здоровья человека реальной опасности не представляет.

## 8.2. Циановодород

Циановодород (HCN) – легкоподвижная жидкость, в водных растворах имеет запах горького миндаля. Порог распознавания  $2-5 \text{ мг/м}^3$ .

Является исходным соединением для многих органических синтезов. Выделяется в воздух при производстве бензола, толуола и ксилола, на коксохимических заводах, при гальванопластических процессах, нагревании полимерных композиций, при цианировании стали.

Циановодород вызывает быстрое удушье из-за блокирования дыхательных ферментов и расстройства тканевого дыхания. Цианиды ингибируют процессы в нервных клетках, а также угнетают ферменты, катализирующие биотрансформацию ряда аминокислот. О резком понижении способности тканей потреблять кислород свидетельствует окраска крови в венах.

При остром отравлении первоначально учащается дыхание, затем оно затрудняется и останавливается. Возникают параличи и судороги. При высоких концентрациях почти мгновенно человек теряет сознание, наступает паралич дыхания, а вскоре и паралич сердца.

При меньших концентрациях можно различить несколько стадий. **Начальная стадия:** ощущение царапанья в горле, жгуче-горький вкус во рту, слюнотечение, онемение рта и зева, покраснение конъюнктивы, мышечная слабость, пошатывание, затруднение речи, головокружение, острая головная боль, тошнота, рвота, позывы к дефекации; дыхание несколько учащено, затем делается более глубоким. Прилив крови к голове, сердцебиение. При выходе на свежий воздух на этой стадии все симптомы быстро исчезают.

**Стадия одышки:** постепенно усиливающаяся общая слабость, боли и чувство стеснения в области сердца, редкое и глубокое дыхание, замедление пульса; сильная одышка, иногда отдельные короткие вдохи, сопровождающиеся длительными выдохами, тошнота, рвота, расширение зрачков.

**Стадия судорог:** чувство тоски, усиливающаяся одышка, потеря сознания, сильные судороги (чаще тетанические). Судорожное сведение жевательной мускулатуры с прикусом языка.

**Стадия паралича или асфиксии:** полная потеря чувствительности и рефлексов, произвольные мочеиспускание и дефекация, дыхание учащается, делается поверхностным, наступает смерть.

Последствиями отравления может быть учащение пульса, психическая и физическая повышенная утомляемость, ослабление памяти, полиневриты. Привыкания не происходит, скорее наблюдается повышение чувствительности.

**Повторение и хроническое отравление.** Быстро разрушаясь, HCN не накапливается в организме при повторных отравлениях, но вызываемые им нарушения постепенно углубляются. Возникают головная боль, слабость, быстрая утомляемость, общее недомогание, нарушение координации движений, потливость, приливы в виде гиперемии верхней половины туловища, повышенная раздражительность, тошнота, боли в подложечной области, диспептические расстройства, боли в конечностях, в сердце, тахикардия. Наблюдаются низкое давление, учащенное мочеиспускание, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, увеличение щитовидной железы, болезненная реакция на алкоголь.

Токсические концентрации для человека приведены в табл. 8.

*Таблица 8*

Концентрация HCN, мг/м <sup>3</sup>	Токсическое действие
1	Пороговая концентрация по запаху
5 – 20	У отдельных лиц боли и головокружение
20 – 50	При длительном вдыхании (часами) головная боль, тошнота, рвота, сердцебиение
50 – 60	Переносится 30 мин – 1 ч без немедленного или более позднего действия
100	Опасна для жизни; обычно смерть наступает в течение первого часа
120 – 150	Смерть после 30 мин – 1 ч
200	Смерть после 10 мин
300	В покое человек может выдержать без головокружения в течение 2 мин
550	Без серьезных последствий может выдержать 1 мин
7000 – 12000	Уже при 5-минутном пребывании опасно из-за отравления через кожу (дыхание через противогаз)

При длительном воздействии малых концентраций и даже микроколичеств цианидов в тканях могут накапливаться их метаболиты – **тиоцианаты**, не успевающие выделяться с мочой. Их присутствие обуславливает гипотиреозидизм. Может развиваться зоб, снижается глюкокортикоидная функция коры надпочечников. Тиоцианаты могут быть причиной бесплодия.

Курение увеличивает опасность интоксикации. В дыме сигареты содержится 150-300 мкг иона  $CN^-$ . Цианиды, содержащиеся в табачном дыме, считают причиной нарушения зрения у курильщиков.

При **местном** действии  $HCN$  оказывает слабое раздражающее действие на кожу, вызывает зуд, появление пузырьков, напоминающих ожоговые. При попадании в глаза, вызывает локальное раздражение.

Содержание ионов  $CN^-$  максимально в головном мозге, миокарде и мышечных тканях вне зависимости от пути поступления.

Для циановодорода и его солей (в пересчете на  $HCN$ ) установлены следующие значения ПДК:

- в воздухе рабочей зоне (ПДК<sub>р.з.</sub>) – 0,3 мг/м<sup>3</sup>;
- в атмосферном воздухе (ПДК<sub>сс</sub>) – 0,01 мг/м<sup>3</sup>;
- в воде водоемов (ПДК<sub>в</sub> по санитарно-токсикологическому показателю) – 0,1 мг/м<sup>3</sup>.

Соединения отнесены к первому классу опасности.

Для защиты органов дыхания следует пользоваться фильтрующими промышленными противогазами. С целью защиты глаз надо пользоваться защитными очками, а кожи рук – перчатками. После работы следует обработать руки 0,2 % раствором  $KMnO_4$  или перекисью водорода, тщательно прополоскать рот и принять душ.

**Неотложная помощь** заключается в том, чтобы вынести пострадавшего на свежий воздух, дать вдыхать амилнитрит на ватке, снять загрязненную одежду. Покой, тепло, антидотная терапия. После того, как пострадавший пришел в сознание, и у него восстановилось дыхание, необходима госпитализация.

### 8.3. Бериллий и его соединения

**Характеристика элемента.** Элемент 2-й группы периодической системы. Атомный номер 4. Природный изотоп <sup>9</sup>Be. Устойчив на воздухе, благодаря покрывающей металл пленке оксида



BeO. В соединениях проявляет степень окисления +2. Применяется в производстве рентгеновских трубок, люминофоров, в ядерной технике в качестве отражателя нейтронов в реакторах, в качестве источника нейтронов. Сплавы бериллия используются в ракетостроении, самолетостроении, приборостроении, электронике. Оксид бериллия применяется в турбо- и ракетостроении.

**Токсическое действие.** Бериллий характеризуется высокой биологической активностью. Определяющее значение в токсическом действии имеет ион  $\text{Be}^{2+}$ , обладающий общетоксическим, аллергическим, канцерогенным и эмбриотоксическим действием. Для растворимых соединений характерно также раздражающее действие. При вдыхании в легких развивается продуктивный межочный процесс с формированием специфических гранул. Заболевание такого рода получило название **бериллиоза**. Наблюдаются также изменения иммунологического состояния организма, многих ферментов, катализирующих энергетические процессы. Бериллий вступает в конкурентные, а иногда антагонистические взаимоотношения с ионами биологически важных двухвалентных металлов (магний, кальций и др.), являющихся естественными активаторами ферментов.

Описаны **острые отравления** после воздействия растворимых соединений Be, а также у занятых на плавке, отливке, механической обработке и сварке металлического бериллия. У них развивались бронхиты, пневмонии. Жалобы на кашель, одышку, боли в груди, отсутствие аппетита.

**Хроническое** воздействие приводит к легочному гранулематозу. Латентный период может колебаться от нескольких недель до 10 лет. Для клинического проявления данного заболевания типичны резкое падение массы тела, головная боль, нарушение сердечной деятельности, цианоз, уменьшение жизненной емкости легких.

Одним из характерных проявлений хронической интоксикации является также поражение кожных покровов в виде язв, дерматита, сопровождающегося зудом. В последние годы выявлено в эксперименте и бластомогенное действие оксида бериллия.

Для бериллия и его соединений  $\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 0,001 \text{ мг/м}^3$ , средне-суточная в атмосферном воздухе –  $0,00001 \text{ мг/м}^3$ , в воде по санитарно-токсикологическому показателю –  $0,0002 \text{ мг/л}$ . Класс опасности 1.

**Неотложная помощь.** При раздражении верхних дыхательных путей – теплые ингаляции 2 % раствора питьевой соды, буры или 1 % масляного раствора ментола. При упорном кашле – кодеин, дионин, горчичники на грудную клетку. При конъюнктивите – растворы борной кислоты с цинком и адреналином, 30 % раствор альбумида. При дерматите в остром периоде – в течение 1-3 дней холодные примочки (свинцовая, боровская жидкость, резорцин); на ночь – индифферентные мази или пасты (дерматоловая мазь, паста Лассара). При внедрении в кожу частичек бериллия – иссечение мягких тканей. Тщательная обработка микротравм (йодная настойка, клей БФ-6, бактерицидный пластырь).

При попадании бериллия в глаза – немедленное обильное промывание водой.

При острых поражениях легких – удалить пострадавшего из зоны токсического воздействия, освободиться от СИЗ, снять спецодежду и направить в здравпункт.

После перенесенной острой интоксикации, даже при полном обратном развитии патологического процесса, дальнейший контакт с бериллием и его растворимыми соединениями не рекомендуется, так как в результате сенсибилизации возможно быстрое прогрессирование или развитие заболевания.

#### 8.4. Ртуть и её соединения

**Характеристика элемента.** Элемент 2-й группы периодической системы. Атомный номер 80. Природные изотопы:  $^{196}\text{Hg}$ ,  $^{198}\text{Hg}$ ,  $^{199}\text{Hg}$ ,  $^{200}\text{Hg}$ ,  $^{201}\text{Hg}$ ,  $^{203}\text{Hg}$ ,  $^{204}\text{Hg}$ . В соединениях Hg проявляет степени окисления +1 и +2. Является химически стойким элементом. Со многими металлами, в частности с натрием и калием, ртуть образует сплавы – амальгамы.

Используется для синтеза ртутьсодержащих неорганических и органических веществ, в электрической промышленности, приборостроении, в качестве легирующей добавки, теплоносителя, катализатора в химической промышленности, в лабораторной и медицинской практике.

**Токсическое действие.** Ртуть отличается высокой токсичностью для любых форм жизни. Применительно к патологии тепловых ртуть отличается широким спектром и большим

разнообразием клинических проявлений токсического действия в зависимости от свойств веществ, в виде которых металл поступает в организм, пути поступления и дозы.

В основе механизма действия ртути лежит блокада биологически активных групп белковой молекулы и низкомолекулярных соединений с образованием обратимых комплексов.

В начальные сроки воздействия малых концентраций ртути имеет место значительный выброс гормонов надпочечников и активирование их синтеза. Показано стимулирующее действие неорганических соединений ртути на развитие атеросклеротических явлений, но эта связь нерезко выражена.

Пары ртути проявляют нейротоксичность, особенно страдают высшие отделы нервной системы. Вначале возбудимость коры больших полушарий повышается, затем возникает инертность корковых процессов. В дальнейшем развивается запредельное торможение.

Неорганические соединения ртути обладают нефротоксичностью. Имеются сведения о гонадотоксическом, эмбриотоксическом и тератогенном действии соединений ртути.

При остром отравлении **парами** ртути картина отравления развивается через 8-24 ч и выражается общей слабостью, головной болью, болями при глотании, повышенной температурой, катаральными явлениями со стороны дыхательных путей. Затем развивается геморрагический синдром, присоединяются болезненность десен, резко выраженные воспалительные изменения в полости рта, боли в животе, желудочные расстройства, признаки поражения почек, реже воспаление легких. Известны случаи острых отравлений парами ртути с поражением слуха и центрическим сужением поля зрения.

При хроническом отравлении парами ртути в зависимости от тяжести состояния больного различают начальную стадию интоксикации, известную также под названием **микромеркуриализма** и ее выраженную форму (**меркуриализм**). Субъективные жалобы в первом случае обычно сводятся к головным болям, головокружению, вялости, нарушению ритма сна, быстрой утомляемости, ослаблению памяти и эмоциональной неустойчивости.

Из характерных объективных симптомов обращает на себя внимание тремор пальцев вытянутых рук, а также изменение чувствительности анализаторов. Одним из ранних признаков воздействия ртути на организм можно считать повышенную возбудимость вегетативной нервной системы, особенно симпатических отделов. Часто это сочетается с расстройством функций органов внутренней секреции. Необходимо указать на кровоточивость десен и быструю порчу зубов. Из других симптомов отравления следует иметь в виду возможность нарушения состава крови – лейкопению, лимфоцитоз, увеличение количества эритроцитов.

**Выраженная форма** хронического ртутного отравления характеризуется значительно большей интенсивностью указанных выше функциональных нарушений. Так, тремор рук по мере нарастания отравления приобретает постоянный характер и затрудняет выполнение работы, требующей мелких точных движений. Более резкие изменения отмечаются и со стороны пищеварительного тракта, внешние признаки поражения которого бывают особенно выражены в ротовой полости. Нередко развиваются явления гастрита и энтероколита, а также изменения функционального состояния печени.

Во многом ухудшается общее состояние организма, что проявляется в сильном исхудании, потере аппетита, постоянных головных болях, резком нарушении сна, раздражительности и депрессивных реакциях. На этом фоне возникает не свойственная ранее данному индивидууму робость, застенчивость, пугливость и неуверенность в себе при работе, особенно в присутствии посторонних людей. Такое своеобразное состояние эмоциональной сферы, свидетельствующее о значительном нарушении корково-подкорковой деятельности, принято называть **ртутным зретизмом**. В особо тяжелых формах интоксикации изменения в высших отделах ЦНС могут приобретать уже стойкий органический характер, вследствие чего патологический процесс переходит в стадию **токсической энцефалопатии**.

При меркуриализме нередко наблюдаются нарушения генеративной функции и менструального цикла. С увеличением стажа работы с ртутью увеличивается число самопроизвольных вы-

кидышей и преждевременных родов, а также процент мастопатии. Хроническое воздействие ртути на материнский организм сопровождается задержкой воды и развитием скрытых отеков у новорожденных, рождением детей с пороками развития и недостаточностью защитных приспособительных механизмов.

Острые отравления **неорганическими соединениями ртути** описаны при ошибочном приеме внутрь хорошо растворимых и бесцветных солей (хлорид, нитрат) двухвалентной ртути. Отравление солями ртути проявляется головной болью, покраснением, набуханием и кровоточивостью десен, появлением на них темной каймы сульфида ртути, стоматитом, набуханием лимфатических и слюнных желез, диспептическими явлениями, колитом. Часто повышается температура. Особенно сильно поражаются почки.

**При хроническом отравлении** (через дыхательные пути) картина сходна с описанной выше, но имеются и характерные для отдельных солей особенности. При действии пыли фульмината ртути  $\text{Hg}(\text{CNO})_2$  отмечается раздражение конъюнктивы глаз, чувство жжения в ней, насморк, катар верхних дыхательных путей, раздражение в области зева. Отравление гремучей ртутью обычно слабее, чем интоксикация парами ртути; ртутный эретизм встречается крайне редко. Пыль гремучей ртути может вызвать сенсibilизацию и развитие дерматитов с покраснением кожи, ее отеком, ощущением зуда; отечность особенно заметна в области глаз, затылка, ушей и на предплечьях. На фоне воспаленной кожи видны папулы и узелки; развивается гнойничковый фолликулит, появляются язвочки. В период выздоровления – шелушение на протяжении 1-2 недель. Возможны рецидивы.

Гигиенические нормативы содержания соединений ртути приведены в табл. 9.

Таблица 9

Вещество	Воздух рабочей зоны	Атмосфер- ный воздух	Воды водоисточни- ков		Почва	Класс опасности
	ПДКр.з, мг/м <sup>3</sup>	ПДКсс, мг/м <sup>3</sup>	ПДКв, мг/л	ПДКв. р, мг/л	ПДКп, мг/кг	
Ртуть металличе- ская	0,01	0,0003	0,0005	0,001	2,1	1
Ртут* (II) ами- дохлорид	0,2/0,05	0,0003	-	-	-	
(I) и (II) ацетат	0,2/0,05	0,0003	-	-	-	
(II) бромид	0,2/0,05	-	-	-	-	
(II) йодид	0,2/0,05	0,0003	-	0,001	-	
(I) и (II) нитрат	0,2/0,05	0,0003	-	0,001	-	
(II) оксид	0,2/0,05	0,0003	-	0,001	-	
(I) и (II) сульфат	0,2/0,05	-	-	0,001	-	
(II) тиоцианат	0,2/0,05	-	-	0,001	-	
(I) и (II) хлорид	0,2/0,05	0,0003	-	-	-	

\* ПДК для соединений ртути даны в пересчете на ртуть. В знаменателе указано значение среднесменной ПДК р.з.

**Неотложная помощь.** При тяжелых острых отравлениях через рот следует немедленно обильно промыть желудок водой с 20-3 г активированного угля или белковой водой, после чего дать молоко, взбитый с водой яичный белок, а затем слабительное. При острых, особенно ингаляционных, отравлениях парами ртути после выведения пострадавшего из зоны поражения необходим полный покой. В качестве антидотов применяются унитиол и сукцимер.

При легкой или начальной форме хронической интоксикации необходимо отстранение от контакта с ртутью на 3-4 недели и лечение в поликлинических условиях; при тяжелой форме – полное отстранение от работы.

### 8.5. Свинец и его соединения

**Характеристика элемента.** Элемент IV группы периодической системы. Мягкий, ковкий, пластичный металл. В соединениях проявляет степени окисления +2 и +4. С металлами образует многочисленные сплавы.

Свинец применяется в производстве кабелей, для защиты от  $\gamma$ -излучения, для получения тетраэтилсвинца и свинцовых пигментов. Соединения свинца используются для изготовления красок. Оксиды свинца применяются в производстве аккумуляторов.

**Токсикологическое действие.** Свинец вызывает хроническое отравление с весьма разнообразными клиническими проявлениями: обладает способностью поражать центральную и периферическую нервную систему, костный мозг и кровь, сосуды, синтез белка, генетический аппарат клетки и оказывать гонадотоксическое и эмбриотоксическое действие.

Согласно классификации, утвержденной Минздравом РФ, выделены следующие формы отравлений: **носителство** (свинец в мозге; появляется свинцовая кайма без клинических проявлений); **легкое отравление** (изменения со стороны крови, астено-вегетативный синдром); **отравление средней тяжести** (малокровие, токсический гепатит, свинцовая колика); **тяжелое отравление** (нарастающее малокровие, энцефалопатия, параличи).

Действие свинца на кроветворение связано с вмешательством его в ферментативные процессы, обеспечивающие синтез предшественников гема.

Все соединения свинца действуют в общем сходно, разница в токсичности объясняется в основном неодинаковой растворимостью их в жидкостях организма, в частности в желудочном соке; но и труднорастворимые соединения свинца подвергаются в кишечнике изменениям, в результате чего их растворимость и всасываемость повышаются.

В картине хронического профессионального отравления можно выделить следующие основные синдромы.

### **Изменения нервной системы.**

1. Астенический синдром обычно в начальной стадии интоксикации обусловлен функциональными расстройствами ЦНС. Головная боль, головокружение, утомляемость, раздражительность, нарушение сна, ухудшение памяти.

2. Энцефалопатии, возникающие чаще всего остро. Симптомы: головные боли, головокружения, нарушение сна, эпилептические припадки, переходящие расстройства речи, зрения, помрачение сознания. При хроническом прогрессирующем течении интоксикации может развиваться ранний церебральный атеросклероз.

3. Двигательные расстройства. Полиневрит с поражением разгибателей кисти и пальцев рук. Поражение двигательных отделов длительное время может протекать скрыто. К ранним проявлениям двигательных расстройств относятся тремор вытянутых рук, поднятых нижних конечностей, верхних век и языка, подергивания глазных яблок, парезы мышц гортани.

4. Чувствительная форма полиневрита. Жалобы на боли в конечностях, болезненность при пальпации по ходу нервов, утомляемость мышц конечностей.

5. Поражение анализаторов на ранних этапах интоксикации характеризуется фазовыми колебаниями. Патология поля зрения – один из самых ранних и частых признаков интоксикации. Возможны параличи глазодвигательных нервов.

**Изменения системы крови.** В начальных стадиях интоксикации – ретикулоцитоз, анизоцитоз, микроцитоз. В дальнейшем развивается анемия, причиной которой является нарушение порфиринового обмена, лежащего в основе синтеза гемоглобина.

**Обменные и эндокринные нарушения.** Свинец изменяет энергетические процессы в клетках. Известно нарушение белкового, липидного и углеводного обмена, резкое снижение содержания никотиновой кислоты в крови и моче, снижение концентрации витамина В<sub>12</sub> в крови, дефицит витамина С. Поражение щитовидной железы проявляется в накоплении йода и снижении секреции тироксина.

**Изменения ЖКТ.** Отмечается неприятный вкус во рту, плохой аппетит, тошнота, изжога, отрыжка. Кратковременные боли в подложечной области, пигментация десен и зубов.

Свинцовая колика возникает внезапно на фоне хронической интоксикации и характеризуется резкими схваткообразными болями в животе, запорами, не поддающимися действию слабительных, подъемом артериального давления. Появляется озноб с повышением температуры до 38 °С, тошнота, рвота.

**Изменения сердечно-сосудистой системы.** Возможны жалобы на боли в сердце; объективно – аритмия, тахикардия или брадикардия, глухие тоны, систолический шум на верхушке. Одним из отдаленных эффектов интоксикации является перестройка соединительной ткани аорты, капилляров и миокарда, сходная с изменениями при ускоренном старении этих тканей.



У детей содержащийся в атмосфере свинец вызывает снижение интеллекта.

В организме взрослого человека содержится 7-15 мг свинца. При профессиональном контакте содержание свинца в организме может возрасти до 135–240 мг. После всасывания в кишечнике свинец транспортируется кровью, главным образом эритроцитами, в виде органических комплексов с белками. Свыше 90 % всосавшегося свинца избирательно фиксируется в костях. Часть металла, циркулирующего в ионизированном состоянии или связанного внутриклеточно, постепенно выводится, но отложившийся в скелете свинец остается прочно связанным. Однако депонированный свинец при определенных условиях может вымываться в кровь, вызывая рецидивы интоксикации. Свинец фиксируется во внутренних органах (мг/100 г): печень – 0,04-0,28, почки – 0,027, желудок – 0,022, кишечник – 0,023. Значительные количества свинца концентрируются в волосах и зубах человека. Существует корреляция между содержанием свинца в волосах и в крови: концентрация в волосах 7 мкг/г соответствует уровню в крови 600 мкг/л. Из общего количества поступающего в организм человека свинца только около 4 % задерживается, остальное выводится, главным образом через кишечник, в меньшей степени через почки, с желчью, потом и через волосяной покров.

Гигиенические нормативы приведены в табл. 10.

*Таблица 10*

Вещество	Воздух рабочей зоны	Атмосферный воздух	Вода водопроводных источников	Почва	Класс опасности
	ПДКр.з., мг/м <sup>3</sup>	ПКСсс, мг/м <sup>3</sup>	ПДКв, мг/л	ПДКп, мг/кг	
Свинец	0,01	0,003	0,03	20,0	2
Свинца неорганические соединения **	0,01	0,003	-	-	2
Свинцово – оловянистые припои **	0,01	-	-	-	1

\*\* В пересчете на свинец

## 8.6. Оксид углерода (II) (угарный газ)

Оксид углерода CO – газ без запаха и цвета. Почти не поглощается активным углем, горит синим пламенем с образованием CO<sub>2</sub> и выделением тепла. CO – постоянный компонент атмосферы Земли; его естественный уровень 0,01 – 0,9 мг/м<sup>3</sup>; в северном полушарии уровень углекислого газа в среднем в три раза выше, чем в южном. Применяется как одно из исходных соединений, лежащих в основе современной промышленности органического синтеза. Промышленные источники оксида углерода – продукты горения углеродосодержащих соединений, используемых как топливо. Более половины оксида углерода, поступающего в атмосферу в результате деятельности человека, приходится на долю автотранспорта.

**Токсическое действие.** Оксид углерода способен оказывать непосредственное токсическое действие на клетки, нарушая тканевое дыхание и уменьшая потребление тканями кислорода. Оксид углерода соединяется с железосодержащими биохимическими системами тканей – гемоглобином и миоглобином. Сродство оксида углерода к миоглобину меньше, чем к гемоглобину, но сродство миоглобина мышц млекопитающих к оксиду углерода в 25-30 раз выше, чем к кислороду. Оксид углерода влияет на углеводный обмен, усиливая распад гликогена, повышая уровень сахара в крови, нарушает фосфорный и азотистый обмен, вызывает изменение содержания белков плазмы. Соединение снижает порог фибрилляции желудочков сердца, оказывает кардиодепрессивное действие, повышает свертываемость крови и проницаемость стенок сосудов. Особенно чувствительны молодые люди и беременные женщины. Тяжело переносят отравление алкоголики, курящие и лица с заболеваниями системы кровообращения. При резкой анемии возможна смерть.

Острое отравление человека происходит при нахождении в помещении с повышенным содержанием оксида углерода, в частности при работе с пылью, содержащей уголь.

Легкие отравления протекают без потери сознания или с кратковременным обмороком, могут сопровождаться сонливостью, тошнотой, рвотой. Отравления средней тяжести характе-

ризуются более или менее длительной потерей сознания; после выхода из этого состояния сохраняется общая слабость, могут быть провалы в памяти, двигательные расстройства, судороги. При тяжелых отравлениях потеря сознания длится более 2-х ч, развиваются клонические или тонические судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. У лиц в коматозном состоянии или умирающих от острого отравления в крови обычно не меньше 50 % СОНб. Несмотря на довольно большую индивидуальную чувствительность к оксиду углерода, которую связывают с генетическими факторами, уровень СОНб в крови дает ориентировочное представление о тяжести отравления.

При вдыхании не слишком больших концентраций (до 1000 мг/м<sup>3</sup>) – тяжесть и ощущение сдавливания головы, сильная боль во лбу и висках, головокружение, шум в ушах, покраснение и жжение кожи лица, дрожь, чувство слабости и страха, жажда, учащение пульса, пульсация височных артерий, ощущение недостатка воздуха, тошнота, рвота. В дальнейшем при сохранении сознания – оцепенение, слабость и безучастность (или даже ощущение приятной истомы), из-за которых вскоре человек не может выйти из опасной зоны; затем нарастают сонливость и оцепенение или же спутанность сознания и опьянение; может повышаться температура тела до 38-40 °С. В типичных случаях отравления теряется сознание. Кома длится часто 1-2 дня. В редких случаях при тяжелых отравлениях сознание сохраняется до смерти. Одышка может длиться часами и даже сутками. Встречаются атипичные формы; иногда отравленный теряет сознание и мгновенно падает; в редких случаях наблюдаются острые психические расстройства.

**Последствиями острого отравления** могут быть продолжительные головные боли и головокружения. Нарушения функции кишечника и мочевого пузыря проходят очень медленно. Со стороны периферической нервной системы отмечаются двигательные, чувствительные и трофические расстройства, которые иногда длятся годами. Страдают органы чувств, особенно зрение. Снижается скорость зрительного восприятия, цветовое и ночное зрение. Как последствия острого отравления описаны также заболевания щитовидной железы и усиление активности ее функции, нарушение антиоксидантных функций печени.

Токсические концентрации и симптомы при отравлении людей угарным газом приведены в табл. 11.

При **хроническом отравлении** оксидом углерода характерно многообразие жалоб, из которых как основные выделяют физическую и психическую астению, головные боли и головокружение. Обычно через 2–3 месяца после начала контакта с оксидом углерода появляются шум в голове и головные боли, особенно во время работы и по утрам, жалобы на утомляемость, шум в ушах, повышенную чувствительность к звуковым раздражителям, тошноту, исхудание, отсутствие аппетита, плохую переносимость алкоголя, поносы, бессонницу ночью и сонливость днем, бледность, сероватый цвет кожи, навязчивый страх, одышку, сердцебиения, боли в области сердца, в подложечной области, в суставах, невралгические боли, потливость, учащенные позывы к мочеиспусканию, иногда – на обморочное состояние.

Изменения нервной системы на ранней стадии интоксикации – стойкий ярко-красный дермографизм (рефлекторное изменение окраски кожи – появление полосы на месте механического раздражения), дрожание конечностей, расстройства кожной чувствительности, вялость или полное отсутствие зрачковых реакций, невриты и полиневриты. Возможны расстройства речи. В тяжелых случаях возможны парезы, в частности лицевого нерва, энцефалопатии, судорожные припадки.

При хронических отравлениях наблюдаются более тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, чем при острых, особенно у лиц, занимающихся физическим трудом.

*Таблица 11*

Концентрация СО, мг/м <sup>3</sup>	Длительность воздействия	Содержание СОHb, %	Симптомы отравления
6	25 мин	-	Снижение цветовой и световой чувствительности
11–12	5 ч	3,8	Нарушение точности оценки временных интервалов
13	7–8 мин	1,6	Изменение биохимических и физиологических показателей

60	6 ч	4,7	Изменение ЭЭГ и частоты сердечных сокращений
220	1–3 ч	6–10	Легкая боль в области лба
230–340	5–6 ч	23–30	Головная боль. Ощущение пульсации в висках. Головокружение
460–690	4–5 ч	36–40	Сильная головная боль, слабость, головокружение, тошнота, рвота, коллапс.
880	1 ч	22	Появление симптомов интоксикации
	2 ч	35	Тошнота, рвота, полная потеря трудоспособности, возможна потеря сознания
	4 ч	50	Судороги, кома, возможна смерть
2000	12–35 мин	50	Кома, судороги
3000	1 ч		Смерть
5700	5–10 мин		Смерть
14000	1–3 мин		Потеря сознания, рвота, смерть

Поражение сердца обычно выявляется через 1-1,5 года после прекращения контакта с оксидом углерода.

В крови наблюдается увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов или, напротив, анемия.

Наблюдаются нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. Снижается устойчивость к инфекциям, в особенности к туберкулезу и гнойничковым заболеваниям кожи.

Одним из существенных бытовых источников оксида углерода, обуславливающих развитие хронического отравления им, является табачный дым. Среднее содержание СОНб в крови некурящих – до 2 %, умеренно курящих – 3-4 %, много курящих – до 6 %. Оксид углерода – основной фактор риска, оказывающий повреждающее действие на сосуды при курении.

Острые отравления у **беременных** протекают тяжелее, чем у небеременных. После однократного и повторных острых отравлений женщин оксидом углерода плод может погибнуть, даже если мать перенесла отравление без видимых последствий. Внутриутробная гибель плодов, ранняя постнатальная смертность достигают 65 %. Нарушения развития плода и новорожденных, уродства, задержка психомоторного развития у детей наблюдаются в 10-20 % случаев.

Женщины более устойчивы к токсическому действию оксида углерода, чем мужчины.

Оксид углерода вытесняет кислород из оксигемоглобина (HbO) крови, образуя карбоксигемоглобин (COHb). Способность вытеснять кислород из соединения с гемоглобином объясняется гораздо более высоким сродством последнего к оксиду углерода, чем к кислороду: в 204-279 раз выше для гемоглобина человека и в 128-550 раз – для гемоглобина позвоночных животных, что и объясняет в определенной степени различную видовую чувствительность к оксиду углерода. Диссоциация COHb происходит в 3600 медленнее, чем HbO.

Для оксида углерода (II) установлены следующие **гигиенические нормативы**:

В воздухе рабочей зоны (ПДКр.з, мг/м <sup>3</sup> )	
в течение рабочего дня	20,0
в течение 60 мин	50,0
в течение 30 мин	100,0
в течение 15 мин	200,0
В атмосферном воздухе	
максимально разовая (ПДКм.р.)	5,0
среднесуточная (ПДКсс)	3,0

**Неотложная помощь.** Пострадавшего следует скорее вынести в лежачем положении (даже если он может передвигаться сам) на свежий воздух или прекратить дальнейшее поступление оксида углерода в организм. Освободить от стесняющей дыхания одежды. Придать телу удобное положение. Покой. Остерегаться охлаждения. Согревание. (Нужна осторожность при применении грелок: у отравленных имеется склонность к ожогам, кровопод-

текам, трофическим поражениям). Возможно более раннее и длительное вдыхание кислорода. В первые часы чередовать с вдыханием карбогена – карбоген 15-20 мин, кислород 40-60 мин. Карбоген применяется с осторожностью и при отсутствии выраженного угнетения дыхания. В легких случаях отравления – кофе, крепкий чай, нашатырный спирт на ватке. При остановке дыхания и отсутствии пульса ритмичный массаж области сердца. Антидотная терапия – препараты восстановленного железа, ферковен, цитохром С. Отравления тяжелой и средней степени лечат в стационаре.

## 8.7. Хлор

**Характеристика элемента.** Элемент VII группы периодической системы. Атомный номер 17. В свободном состоянии и обычных условиях существует в виде двухатомных молекул  $\text{Cl}_2$ . В обычных условиях хлор – зеленовато-желтый газ с резким специфическим запахом, в 2,5 раза тяжелее воздуха. Легко сжижается под давлением при  $20^\circ\text{C}$ . В соединениях проявляет степени окисления -1, +1, +3, +4, +5 и +7. Химически весьма активен, непосредственно реагирует с большинством металлов и неметаллов, образуя хлориды. Активно реагирует со многими неорганическими веществами. В природе встречается только в виде соединений.

Хлор применяют для хлорирования воды, для получения пластмасс, инсектицидов, растворителей, глицерина, оксида этилена и т. д. Дезинфицирующее, отбеливающее, моющее средство. В металлургии используют для хлорирующего обжига руд цветных металлов.

**Токсическое действие.** Хлор оказывает раздражающее и прижигающее действие, вызывая некроз тканей, а затем первичное токсико-химическое воспаление, к которому в дальнейшем может присоединиться вторичная инфекция. В связи с хорошей растворимостью в воде хлор, в первую очередь, поражает слизистую оболочку верхних дыхательных путей и бронхов. В механизме действия хлора большое значение имеют рефлекторные влияния, возникающие в результате раздражения интерорецепторов слизистых оболочек трахеи и бронхов, а также ряд изменений рефлекторного характера в деятельности сердца, дыхательного и сосудодвигательного центров.

**Острое отравление.** В производственных условиях чаще всего встречаются легкие отравления с доброкачественным непостоянным течением. Жалобы на боль и жжение в груди, першение в горле, сухой кашель, затруднение дыхания, небольшое удушье; иногда резь в глазах, слезотечение. Рефлекторные изменения вызывают иногда головную боль, боль в подложечной области и правом подреберье.

При отравлении средней тяжести жалобы на насморк, чувство сухости и жжения в горле, охриплость голоса, кислый привкус во рту, головную боль, резь в глазах, слезотечение, боль в груди, сухой мучительный кашель, иногда – на рвоту. Резко гиперимирована слизистая оболочка носа, дыхание через нос затруднено. Дыхание учащается до 30 раз в минуту, наблюдается выраженный цианоз. Отравление, перенесенное в первые дни на ногах, может через несколько дней закончиться смертью.

При тяжелых отравлениях, наряду с явлениями токсического трахеобронхита, появляются признаки бронхопневмонии, а иногда токсического отека легких. Удушье, кашель, боль в груди могут вызвать своеобразную реакцию: пострадавший мечется, делает попытку бежать, но падает, движения становятся неkoordinированными, сознание теряется. В очень тяжелых случаях отравление сопровождается комой, иногда судорогами.

К **отдаленным последствиям** острых отравлений следует отнести хронические катары слизистых оболочек верхних дыхательных путей, хронические бронхиты, эмфиземы, сердечно-легочную недостаточность.

Концентрация хлора  $2900 \text{ мг/м}^3$  приводит к гибели в течение 5 мин.,  $100\text{--}200 \text{ мг/м}^3$  рассматриваются как опасные для жизни при 30-60-минутном воздействии;  $58 \text{ мг/м}^3$  вызывает симптомы раздражения.

**Хроническое отравление.** У лиц, имеющих стаж работы с хлором свыше 5 лет, обнаруживается усиление рисунка корней легких, длительное воздействие малых концентраций может привести к атрофическому катару верхних дыхательных путей, хроническому бронхиту, пневмосклерозу.

**Местное действие.** Газообразный хлор или хлорная вода могут вызвать острый дерматит, который в некоторых случаях переходит в экзему.



**Гигиенические нормативы.**  $\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 1,0 \text{ мг/м}^3$ ; в атмосферном воздухе  $\text{ПДК}_{\text{М.Р.}} = 0,1 \text{ мг/м}^3$ ,  $\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,03 \text{ мг/м}^3$ ; в воде водоемов – отсутствие; класс опасности – 2.

**Неотложная помощь.** Немедленно вывести пострадавшего из опасной зоны, освободить от одежды, стесняющей дыхание, создать покой. Транспортировка может осуществляться только лежа. Тепло, кислород. Промывание глаз 2 % раствором гидрокарбоната натрия или 2 % раствором гидросульфата натрия, обильное питье этого раствора или промывание желудка.

Обильное полоскание носа этим же раствором. Введение в конъюнктивальный мешок 1-2 капель 1 % раствора новокаина, а также 30 % раствора альбумида. Затемнение помещения, темные очки.

## 8.8. Хлороводород

Водный раствор хлороводорода – соляная кислота.

Применяется для получения хлоридов металлов, синтетических смол, хлоропрена, органических красителей, гидролизного спирта, глюкозы, сахара, желатина и клея, для дубления и окраски кож, в гидрометаллургических процессах, в гальванопластике, нефтедобыче.

Хлороводород диссоциирует в воде почти полностью, протон при этом захватывается молекулами воды с образованием иона гидроксония. Последний становится донором протона, который обладает каталитическими свойствами и реагирует с органическими молекулами, чем и объясняется способность хлороводорода вызывать поражение и некроз клеток.

Острое отравление сопровождается охриплостью голоса, удушьем, насморком, кашлем. Концентрации  $75\text{-}150 \text{ мг/м}^3$  переносятся;  $50\text{-}75 \text{ мг/м}^3$  переносятся с трудом.

Длительное вдыхание хлороводорода вызывает катары верхних дыхательных путей, появление коричневых пятен и эрозий на коронках зубов, изъязвление слизистой оболочки носа, иногда даже ее прободение.

При ожоге обычно возникает серозное воспаление с пузырями; изъязвления появляются лишь при сравнительно длительном контакте. Резкую гиперемию кожи лица вызывает туман соляной кислоты, образующийся при нагревании растворов для травления.

$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 5,0 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 2.

## 8.9. Фтор

**Характеристика элемента.** Элемент VII группы периодической системы. Атомный номер 9. В свободном состоянии существует в виде молекулы  $F_2$ . Газ, имеющий резкий характерный запах, похожий на запах смеси хлора и озона. В жидком виде желтого цвета. В соединениях проявляет степень окисления  $-1$ . Обладает очень высокой реакционной способностью.

Фтор применяют в качестве окислителя в жидких ракетных топливах, для получения высших фторидов металлов, фторопластов, хладонов, смазочных масел, выдерживающих высокую температуру, для разделения изотопов урана.

**Токсическое действие.** Обладая исключительно высокой реакционной способностью и проникая через защитные барьеры организма, фтор вызывает разнообразные нарушения обмена веществ, что позволяет говорить о политропном влиянии его на живой организм.

Разрушающее действие фтора на эмаль зубов связано с нарушением связи между белковым и минеральным компонентами, что приводит к расстройствам процессов резорбции в костной ткани.

Концентрация  $77 \text{ мг/м}^3$  вызывает сильное раздражение верхних дыхательных путей и расценивается как непереносимая. Тяжелые отравления наблюдались при передозировке фтора в питьевой воде: тошнота, рвота, боли в животе, понос от нескольких часов до 2 дней.

Длительное употребление питьевой воды с повышенным (более  $5 \cdot 10^{-5}\%$ ) содержанием фтора ведет к заболеванию флюорозом (истощение, анемия, припухлость и боли в суставах, хромота, утолщение костей и частые переломы, желтые и коричневые пятна на зубах). Особенно чувствительны дети. У 7-15-летних замедляется рост, у 13-15-летних задерживается половое развитие. Токсическое действие более выражено при недостаточном питании. Тяжесть поражения может варьироваться от суставных болей до полной нетрудоспособности, причем последняя наблюдается чаще у мужчин, хотя у женщин флюороз проявляется значительно раньше.

При соприкосновении с кожей пары фтора вызывают зуд, раздражение вплоть до появления пузырей. Контакт с чистым фтором вызывает ожог второй степени. При хроническом воздействии фтора выявляются конъюнктивиты и экзема век, а также воспалительные и дистрофические изменения слизистой оболочки глаз и роговицы; изменения в сосудистой оболочке глазного дна.

Для воды водоисточников по санитарно-токсикологическому показателю

$$\text{ПДК}_B = 1,5 \text{ мг/л; } \text{ПДК}_{P,3} = 0,03 \text{ мг/м}^3.$$

**Неотложная помощь.** Пострадавшему создают полный покой. Слизистые оболочки верхних дыхательных путей смазывают люголь-глицериновой смесью. В тяжелых случаях – искусственное дыхание кислородом под давлением. Пораженные глаза и кожу промыть проточной водой.

## 8.10. Водород фтористый

Фтористый водород (HF) – бесцветная легколетучая жидкость с резким запахом, на воздухе дымит, неограниченно растворяется в воде. Водный раствор носит название **плавиковой кислоты**.

Фтороводород является исходным сырьем для производства неорганических фторидов, катализатором для ряда органических реакций; применяют для травления металлов, стекла, поверхностей полупроводников; антисептик в пивоваренной и винокуренной промышленности. Используют в производстве фильтровальной бумаги и угольных электродов, для обработки нефтяных скважин с целью повышения их производительности.

Плавиковая кислота – наиболее токсичная из всех галогеноводородных кислот. Сильно раздражает верхние дыхательные пути, вызывая слюнотечение и слезотечение. Могут развиваться медленно заживающие изъязвления слизистых оболочек глаз, носа, полости рта, гортани и бронхов, гнойный бронхит, носовые кровотечения. Возможны изменения проводимости сердца, нарушение коронарного кровообращения, падение артериального давления. При очень высоких концентрациях – спазм гортани и бронхов. Смерть в результате кровоизлияний и отека легких.

Клиника острого отравления фтороводородом и фтором имеет сходный характер. Отмечаются резкая болезненность в области носа, чувство стеснения в груди, раздражение глаз и верхних дыхательных путей, слезотечение, конъюнктивит. При выраженных явлениях интоксикации повышение температуры, усиление кашля, удушье, острый ринит, ларингит, трахеит, бронхит. Тяжелые формы проявляются токсическим отеком легких, судорожными и коматозными состояниями, выраженными изменениями паренхиматозных органов.

Фтороводород вызывает ожоги слизистых оболочек и кожи. Чаще ожог имеет вид небольших округлых очажков, локализованных в области передних концов средних и нижних носовых раковин. Слизистая оболочка нередко подвергается некрозу, после которого остается сначала поверхностная, а потом глубокая язва, доходящая до хряща. В дальнейшем возможно прободение носовой перегородки. В развитии профессионального поражения верхних дыхательных путей выделяют 4 периода: 1) воспаление слизистой оболочки с очагами ожогов и корочками; 2) поверхностное изъязвление слизистой оболочки; 3) образование язвы; 4) прободение носовой перегородки. Поражается также кожа век: сначала они отекают, позже появляются корочки. При невысоких концентрациях поражения конъюнктивы и роговицы обратимы. Плавиковая кислота прижигает кожу, развиваются везикулезные дерматиты и трудно поддающиеся лечению некрозы и язвы; особенно уязвима потная кожа.

$\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 0,05 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 1,  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,02 \text{ мг/м}^3$ ;

$\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,005 \text{ мг/м}^3$ .

### 8.11. Сероводород

Сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ) – бесцветный газ с неприятным запахом тухлых яиц, в 1,2 раза тяжелее воздуха.

Сероводород применяется в химической промышленности для получения серы, в процессах органического синтеза. В медицине используется как лечебное средство (бальнеотерапия).

Сероводород – раздражающий и удушающий газ, вызывает поражения нервной системы, дыхательных путей и глаз. Может вызывать острые и хронические отравления с разного рода отдаленными последствиями.

При **остром отравлении** в легкой форме наблюдается раздражение слизистой оболочки глаз, носа и глотки, боли и резь в глазах, слезотечение, светобоязнь, боли за грудиной, кашель. Отравления средней тяжести характеризуются выраженными признаками резорбтивного действия: головная боль, головокружение, неустойчивая походка, тошнота, рвота, коликообразные боли в животе, понос, состояние оглушения или возбуждения, обмороки. Быстро развиваются бронхит, бронхопневмония, отек легких, расстройства сердечной деятельности с падением артериального давления. Тяжелые поражения протекают по типу судорожной комы: быстрая и глубокая потеря сознания, судороги, угнетение рефлексов, галлюцинации, расстройства сердечной деятельности и дыхания, отек легких. Коматозное состояние может завершиться смертельным исходом или сменяется длительным возбуждением с последующим глубоким сном.

При воздействии очень высоких концентраций может возникнуть молниеносная (апоплектическая) форма отравления, которая приводит к почти мгновенной смерти от паралича дыхательного центра.

Выздоровление протекает медленно, больных беспокоит мучительный затяжной кашель; отмечаются амнезия, расширение сердца, брадикардия. Возможны психические расстройства.

Лица, подвергшиеся длительному воздействию сравнительно небольших концентраций сероводорода, жалуются на головные боли, головокружения, общую слабость. Быструю утомляемость, потливость, сладкий вкус во рту, тошноту, кашель, боли в области сердца.

При контакте со слизистой оболочкой глаз сероводород вызывает явления кератоконъюнктивита (резь в глазах, слезотечение, фотофобия). Кератоконъюнктивит может развиваться спустя несколько часов или даже дней после поражения. На коже вызывает гиперемию. Может вызвать ожоги кожи, протекающие легко и без островоспалительных явлений, но с образованием струпа.

$\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 10,0 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 2; для атмосферного воздуха  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,008 \text{ мг/м}^3$ .

**Неотложная помощь** заключается в удалении из опасной зоны. В случае необходимости делают искусственное дыхание, дают сердечно-сосудистые средства. В случае приема внутрь – промывание желудка насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем солевое слабительное. При поражении глаз – промывание водой, затем 3-4 капли адреналина, за веки – вазелиновое масло или индифферентную глазную мазь.

## 8.12. Сероуглерод

Сероуглерод ( $\text{CS}_2$ ) – бесцветная легколетучая жидкость с эфирным запахом, пары в 2,6 раза тяжелее воздуха, в воде растворяется плохо.

Применяется в качестве растворителя жиров, масел, каучука, парафинов, смол; широко используется в текстильной промышленности при получении вискозы.

Сероуглерод – политропный яд, вызывающий острые и хронические интоксикации. В условиях острого отравления оказывает преимущественно наркотическое действие. Для людей особо опасны хронические отравления, главным образом в условиях промышленности. Поражает центральную и периферическую нервную систему, вызывает нарушения сердечно-сосудистой системы с непосредственным воздействием на сердце. Оказывает поражающее действие на желудочно-кишечный тракт, вызывая хронические гастриты, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, токсические гепатиты. Нарушая биотрансформацию холестерина и стероидов, вызывает нарушения менструального цикла, произвольные аборт, преждевременные роды, является причиной разного рода нейроэндокринных расстройств. Нарушает обмен витамина  $\text{B}_6$  и никотиновой кислоты. Вмешивается в дыхательные функции митохондрий. Нарушая процесс окислительного дезаминирования, угнетает активность цитохромоксидазы, аденозинтрифосфатазы.

**Острое отравление.** На производстве в воздухе рабочей зоны пары достигают концентраций, способных вызвать тяжелое острое отравление, лишь при авариях, спуске в емкости, канализационные системы.

При тяжелом отравлении чаще всего преобладают явления наркоза. После нескольких минут вдыхания  $CS_2$  в концентрациях выше 10 мг/л человек теряет сознание, затем развивается кома, сопровождаемая угнетением сухожильных, роговичных и зрачковых рефлексов. Кома может закончиться смертью при явлениях прекращения сердечной деятельности. Выход из коматозного состояния нередко сопровождается психомоторным возбуждением, одновременно могут наблюдаться рвота, атаксия, нарушения памяти, навязчивые мысли суицидного характера, ночные кошмары, сексуальные нарушения вплоть до импотенции.

При остром и подостром отравлении  $CS_2$  средней тяжести состояние наркоза характеризуется вначале фазой возбуждения. Наблюдается покраснение кожи лица, состояние эйфории, беспричинный смех, головокружение, атаксия, головная боль, тошнота, рвота, иногда судороги, расстройства слуха. Фаза возбуждения обычно сменяется угнетением, сопровождающимся потливостью, общей заторможенностью и апатией. Выраженная острая и подострая интоксикация  $CS_2$  может привести к стойкому органическому поражению ЦНС со значительной интеллектуальной недостаточностью.

При легких отравлениях возникает чувство опьянения, раздражение верхних дыхательных путей, продолжительная головная боль, снижение кожной чувствительности, выраженная интолерантность к алкоголю.

При **хронических интоксикациях** растет частота хронических заболеваний желудка и кишечника. Поражается нервная система, что сопровождается болями, сосудистыми нарушениями в конечностях; наблюдаются слабость мышц рук, потливость, синюшность ногтей, кожи и понижение кожной температуры. Распределение поражений обычно имеет симметричный характер. Повышается порог болевой чувствительности, изменяются вкус, слух, обоняние, снижается  $\alpha$ -активность мозга. Отмечается склонность к слезам и аффективным реакциям.

Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется в виде болей в области сердца колющего характера, общей слабости, быстрой утомляемости, сердцебиения, ощущения нехватки воздуха.

При продолжительном контакте с кожей возникает гиперемия, болезненность, могут появиться пузыри, как при термическом ожоге 2 степени.

$\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 1,0 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 3;

для атмосферного воздуха  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,03 \text{ мг/м}^3$ ,

$\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,005 \text{ мг/м}^3$ ;

для воды водоисточников (по органолептическому показателю)  $\text{ПДК}_{\text{В}} = 1,0 \text{ мг/л}$ .

**Неотложная помощь** – удаление из загрязненной зоны, кислород, искусственное дыхание по показаниям. Сердечные средства. При приеме внутрь – осторожное промывание желудка. Принять натрия с активированным углем.

### 8.13. Сернистый ангидрид

Сернистый ангидрид (диоксид серы, сернистый газ) – бесцветный газ с резким раздражающим запахом, в 2,2 раза тяжелее воздуха, на воздухе дымит, хорошо растворяется в воде

Используется для производства серной кислоты, в холодильной технике, в бумажном и текстильном производстве в качестве отбеливателя. В пищевой промышленности применяется для сульфатации овощей и фруктов.

Сернистый ангидрид оказывает многостороннее общетоксическое действие, вызывает острые и хронические отравления. Нарушает деятельность многих ферментативных систем. Нарушает углеводный и белковый обмен. Обладает раздражающим действием, которое проявляется преимущественно в поражении бронхо-легочного аппарата. Нарушает белковообразовательную и антиоксидантную функцию печени, вызывает явления токсического гепатита, нарушение деятельности ЖКТ. Приводит к расстройствам сердечно-сосудистой системы, нарушает деятельность почек.

При легких **острых отравлениях** наблюдаются явления раздражения преимущественно верхних дыхательных путей и глаз. Возникает слезотечение, чихание, першение и чувство сухости в гортани, кашель, осиплость голоса.



При поражении средней тяжести жалобы на общую слабость, головокружение, головную боль, приступы сухого кашля, жжение и боль в горле, потливость, тошноту, боли в подложечной области.

В тяжелых случаях наступает острое удушье либо тяжелая одышка. Дыхание поверхностное, мучительный удушливый кашель. Нередко наличие астматического компонента, выраженное двигательное возбуждение, кратковременная потеря сознания. Возможно развитие острой эмфиземы или отека легких.

Клиническая симптоматика **хронической интоксикации** складывается из нарушений со стороны бронхо-легочного аппарата, сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Одна из форм поражения – токсико-пылевые бронхиты, характеризующиеся кашлем, болями в груди, одышкой, слабостью, потливостью.

Расстройства сердечно-сосудистой системы характеризуются колющими болями в области сердца, сердцебиением.

В клинической картине расстройств пищеварительной системы ведущее место занимает токсический гепатит. Жалобы на постоянные ноющие боли, чувство тяжести в правой подреберной области, тошноту, горечь во рту. Желудочная патология проявляется в виде болей после еды, изжоги, тошноты, непереносимости жирной пищи, снижения аппетита.

При местном воздействии наблюдается гиперемия слизистой и слезотечение, которые увеличиваются с нарастанием интенсивности воздействия. Поражение глаз жидким сернистым ангидридом приводит к гибели поверхностных слоев конъюнктивы и роговицы. При попадании на кожу появляется чувство похолодания, онемение пораженных участков и побледнение их, а через некоторое время – гиперемия, отечность, с образованием пузырей. Снижается тактильная чувствительность.

$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 10,0 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 3;

в атмосферном воздухе  $\text{ПДК}_{\text{мр}} = 0,5 \text{ мг/м}^3$ ,  $\text{ПДК}_{\text{сс}} = 0,05 \text{ мг/м}^3$ .

**Неотложная помощь.** Вывести пострадавшего на свежий воздух, освободить от стесняющей одежды, дать кислород, промыть глаза и прополоскать горло водой или 2 % раствором гидрокарбоната натрия; в нос закапать 0,5 % раствор дикаина с адреналином; внутрь кодеин.

## 8.14. Оксиды азота (нитрогазы)

Нитрогазы представляют собой смесь различных оксидов азота ( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_5$ ), главной составной частью которой является его диоксид.

В промышленных условиях эти газы могут выделяться при производстве азотной кислоты, взрывчатых веществ, азотных удобрений, целлулоида, фотопленки, искусственного шелка.

По характеру своего токсического действия нитрогазы прежде всего отличаются резким раздражающим действием на легкие. Верхние дыхательные пути поражаются значительно слабее, поэтому вдыхание оксидов азота обычно не вызывает сильных субъективных ощущений. Из других проявлений интоксикации можно указать на образование метгемоглобина, понижение артериального давления, дегенеративные изменения в сердечной мышце. Наиболее опасным последствием тяжелых острых отравлений нитрогазами является отек легких. В клинике этого патологического процесса принято различать несколько периодов, в первом из которых могут наблюдаться легкие явления раздражения в виде небольшого кашля, болей в груди и общей слабости. Вслед за этим наступает скрытый период интоксикации, характеризующийся мнимым благополучием в состоянии пострадавшего. Через несколько часов этот период сменяется периодом нарастания отека и затем его завершения.

При длительном воздействии незначительных концентраций проявления интоксикации ограничиваются хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Кроме того, наблюдаются изменения со стороны зубов, на которых появляется зеленоватый налет, отмечается разрушение коронок резцов. Значительно реже могут развиваться некоторые изменения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, обмена веществ и морфологического состава крови.

Для  $\text{NO}$  установлены гигиенические нормативы для атмосферного воздуха:  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,4 \text{ мг/м}^3$ ,  $\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,06 \text{ мг/м}^3$ .

Для  $\text{NO}_2$   $\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 2 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 3;

$\text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,085 \text{ мг/м}^3$ ,  $\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,04 \text{ мг/м}^3$ .

**Неотложная помощь.** Создать пострадавшему абсолютный физический покой, как минимум на 24 ч (даже при кажущихся «легких случаях»), предохранять от переохлаждения. Транспортировка только в лежачем положении. При попадании газов в глаза – немедленное промывание водой в течение 15 мин.

### 8.15. Водород мышьяковистый (арсин)

Арсин ( $\text{AsH}_3$ ) – бесцветный газ с чесночным запахом. Плотность – 3,5 г/л. Образуется при сжигании каменного угля, в производстве и использовании кислот, неочищенных металлов и руд, содержащих мышьяк; может продуцироваться грибами в сточных водах в присутствии арсенит-ионов.

Проникая в организм через дыхательные пути, может вызывать весьма опасные отравления, так как является сильнейшим ядом гемолитического действия.

Первые симптомы **острой интоксикации** обычно отмечаются через 3-8 ч после его воздействия на организм. В легких случаях жалобы на общее недомогание, слабость, головную боль, тошноту, при интоксикациях средней тяжести – боли в правом подреберье, пояснице, тошнота, рвота. В крови лейкоцитоз, уменьшение числа эритроцитов и количества гемоглобина. Отмечаются изменение окраски кожных покровов и склер, болезненное увеличение печени и селезенки, выделение темной (кровавой) мочи.

При тяжелых интоксикациях сильная слабость, головокружение, головная боль, затруднение дыхания, боли в животе и пояснице, тошнота, рвота, онемение пальцев рук и ног, повышение температуры тела, понижение артериального давления. Позже рвота становится неукротимой с примесью крови и желчи, появляются судороги в руках и ногах. Стул жидкий, кровянистый. Кожные покровы резко желтушного или медно-красного цвета. Зуд, носовые кровотечения, кровоизлияния в различных частях тела.

Главными осложнениями острой интоксикации являются внутрисосудистый гемолиз, острые почечная, печеночная и сердечно-сосудистая недостаточность.

При **хроническом отравлении** отмечаются повышенная утомляемость, исхудание, тошнота, головокружение, боли в конечностях, желудке и кишечнике, груди, горле. Появляется затруднение дыхания с кашлем, отек лица и век. Онемение пальцев. Сухость во рту, жидкий стул. В крови снижено количество эритроцитов. Уровень гемоглобина, количество лейкоцитов. Изменена ЭКГ, в моче появляется белок. Наблюдается выпадение волос и ногтей, дерматиты, кровоизлияния, гиперпигментация кожи, гиперкератоз на ладонях и подошвах. Отмечена повышенная заболеваемость раком кожи. При поступлении через органы дыхания – конъюнктивиты, риниты, фарингиты, трахеобронхиты, эмфизема легких. Отличительной чертой хронического отравления является нейропатия.

$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 0,1 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 2;  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,06 \text{ мг/м}^3$ ,  $\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,002 \text{ мг/м}^3$ .

В качестве первой помощи – неспецифические меры: дать выпить теплый раствор соли, вызвать рвоту. Защита от охлаждения. Во время транспортировки дают кислород. При необходимости – искусственное дыхание.

### 8.16. Аммиак

Аммиак ( $\text{NH}_3$ ) – бесцветный газ с удушливым резким запахом, легче воздуха, хорошо растворяется в воде.

Аммиак используется при производстве азотной кислоты, соды, синильной кислоты и многих других неорганических соединений, удобрений; в органическом синтезе; при крашении тканей; в качестве хладагента. Десятипроцентный раствор аммиака известен под названием «нашатырный спирт».

Вызывает поражение верхних дыхательных путей. Признаки: насморк, кашель, затрудненное дыхание, удушье, учащенное сердцебиение. При концентрациях  $40\text{--}80 \text{ мг/м}^3$  возможна рефлекторная задержка дыхания, головная боль. Вдыхание  $3 \text{ мг/м}^3$  в течение 8 ч вызывает тенденцию к уменьшению утилизации кислорода и замедление пульса. Кратковременное вдыхание  $70\text{--}100 \text{ мг/м}^3$  вызывает раздражение в носу и полости рта,  $490 \text{ мг/м}^3$  – раздражение глаз,  $1200$  – кашель, диспноэ, возможен отек легких.

Хроническое воздействие сопровождается нейтропенией, моноцитозом и лимфоцитозом; нарушается кислотно-щелочное равновесие; отмечаются явные признаки активации симпатoadреналовой системы – увеличение содержания в крови адреналина и оксикортикостероидов. При  $20 \text{ мг/м}^3$  и стаже работы более 5 лет отмечены вегетативные расстройства и повышение возбудимости парасимпатического отдела нервной системы, жалобы на слабость, недомогание, кашель, боли в груди.

Пары сильно раздражают слизистые оболочки и кожные покровы, вызывают жжение, покраснение и зуд кожи, резь в глазах, слезотечение. При соприкосновении жидкого аммиака и его растворов с кожей возникает обморожение, жжение, возможен ожог с пузырями, изъязвления.

$\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 20,0 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 4;  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,2 \text{ мг/м}^3$ ,  $\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,04 \text{ мг/м}^3$ .

**Неотложная помощь.** При попадании брызг в глаза немедленное обильное промывание широко раскрытого глаза водой или 0,5-1 %-ным раствором квасцов; вазелиновое или оливковое масло. При резких болях 1-2 капли 1 % раствора новокаина. При поражении кожи обмывание чистой водой, примочка из 5 %-го раствора уксусной, лимонной или виннокаменной кислот. При отравлении через дыхательные пути – свежий воздух, вдыхание теплых водяных паров. При удушье кислород (вдыхать до уменьшения одышки или цианоза). При спазме голосовой щели тепло на область шеи, теплые водные ингаляции.

## 9. ОРГАНИЧЕСКИЕ ЯДЫ

### 9.1. Акролеин

Акролеин ( $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$ ) – прозрачная жидкость желтоватого цвета с резким запахом, хорошо растворима в воде и органических растворителях.

Используется при производстве многих органических соединений, включая пластмассы, пластификаторы, акрилаты, в фармацевтической промышленности, при производстве синтетических волокон и кормов для скота. Пары акролеина выделяются при обработке животных жиров, при производстве мыла, жирных кислот, стеарина, льняного масла, линолеума.

Акролеин токсичен и является сильным раздражителем. Пары акролеина способны вызвать поражения верхних дыхательных путей; акролеин как в жидкой фазе, так и в виде паров может приводить к поражению глаз. При контакте с кожей вызывает сильное жжение. Впрочем, акролеин обладает хорошим «предупреждающим» действием: серьезное раздражение наблюдается при концентрациях меньше допустимых, что заставляет работающих покинуть помещение.

Наибольшую опасность представляет вдыхание паров акролеина. При этом наблюдается раздражение в носу и горле, возникают чувство тяжести в груди, одышка, тошнота и рвота. Даже после выздоровления после острого отравления остаются изменения на рентгенограммах и функциональные нарушения.

Случаев хронической интоксикации не отмечено. Однако постоянные контакты с акролеином могут вызвать дерматит, сенсibilизацию кожи.

Известна мутагенная активность акролеина. Кроме того, акролеин оказывает влияния на синтез ДНК, воздействуя на определенные ферменты.

Из всех исследованных альдегидов акролеин является наиболее сильным ингибитором активности ресничек бронхиальных клеток, поддерживающих чистоту бронхиального дерева. В дополнение к тому, что акролеин способствует воспалительным процессам, это является одной из причин, вызывающих хронические поражения бронхов.

$$\text{ПДР}_{\text{P}_3} = 0,2 \text{ мг/м}^3.$$

## 9.2. Ацетальдегид

Ацетальдегид  $\text{CH}_3\text{COH}$  (этаналь) – бесцветная легко воспламеняющаяся жидкость с резким фруктовым запахом, смешивается с водой в любых соотношениях.

Ацетальдегид – промежуточный продукт и сырье во многих химических процессах.

Ацетальдегид раздражает слизистые оболочки и оказывает общее наркотическое действие. В низких концентрациях вызывает раздражение слизистых оболочек глаз, носа и верхних дыхательных путей, а также приводит к бронхиту. В высоких концентрациях приводит к головной боли, ступору, бронхиту и отеку легких. Прием ацетальдегида внутрь оказывает наркотическое действие, вызывает тошноту, рвоту, понос и остановку дыхания. Смерть может наступить также в результате поражения почек, жирового перерождения печени и сердечной мышцы. Ацетальдегид образуется в крови в результате метаболизма этилового спирта, что обуславливает покраснение лица, сердцебиение и другие симптомы. Повторяющиеся воздействия паров ацетальдегида вызывают дерматиты и конъюнктивиты.

Симптомы, возникающие при **хронической интоксикации**, напоминают симптомы хронического алкоголизма, в частности потеря веса, анемия, бред, световые и слуховые галлюцинации, снижение интеллекта, психические расстройства.

$$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 5 \text{ мг/м}^3.$$

При острых отравлениях необходимо быстро перенести пострадавшего на свежий воздух и, если это возможно, обеспечить кислородом. Специальных противоядий не существует.

## 9.3. Бензол

Бензол ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) – бесцветная летучая огнеопасная жидкость с характерным запахом, пары в три раза тяжелее воздуха.

Применяется как исходное вещество для органического синтеза и как растворитель.

В организм проникает главным образом ингаляционным путем, хотя не исключена возможность его поступления через неповрежденную кожу. Выделение этого яда в неизменном виде также происходит через органы дыхания, а продукты его окисления удаляются через почки.

Тяжелые **острые отравления** встречаются сравнительно редко. Интоксикация может повлечь за собой потерю сознания и смерть в течение нескольких минут. При менее значительном содержании бензола отравление наступает через некоторый промежуток времени, причем в его клинической картине наблюдается постепенное нарастание явлений. Первоначальное возбуждение, напоминающее алкогольное, быстро сменяется симптомами угнетения в виде общей слабости, вялости, сонливости, головной боли, головокружения. В дальнейшем возможно возникновение маниакального состояния, судорожной стадии и потери сознания. Летальный исход обычно связан с параличом дыхательного центра.

При длительном воздействии на организм малых концентраций функциональные нарушения в деятельности ЦНС также являются обязательным компонентом **хронической интоксикации**. Эти нарушения могут оказывать определяющее влияние на развитие всех проявлений хронической бензольной интоксикации, в том числе и на изменения со стороны крови и кроветворных органов.

Изменения крови являются одним из наиболее характерных признаков хронической интоксикации. Вначале поражается лейкопоэтическая функция костного мозга, в результате чего наступает лейкопения, сопровождаемая относительным лимфоцитозом. Затем развивается тромбопения. Последним поражается эритроидный отросток, что обуславливает угнетение эритропоэза и возникновение анемии. Однако не во всех случаях хронического бензольного отравления развиваются стандартные изменения крови. Иногда отмечается нарастание количества форменных элементов белой и красной крови.

Важным проявлением хронической бензольной интоксикации служит развитие геморрагического диатеза, симптомами которого являются частые беспричинные кровотечения из носа и десен, подкожные и подслизистые кровотечения, в тяжелых случаях опасны маточные и кишечные кровотечения. Бензол может воздействовать на состояние внутренних органов. Это прежде всего относится к сердечно-сосудистой системе, к пищеварительному тракту, печени и почкам. Бензол влияет на специфические половые функции женского организма. Не исключена возможность самопроизвольных аборт и преждевременных родов.



Таким образом, хроническая бензольная интоксикация должна рассматриваться как нарушение функционального состояния всего организма, а не только как результат специфического избирательного действия яда на кровь и кроветворные органы. Сама возможность возникновения хронического отравления, очевидно, зависит от способности бензола к функциональной и материальной кумуляции. Последнее подтверждается данными о возможности обнаружения этого яда в тканях организма спустя длительное время после прекращения контакта с ним.

$\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 5 \text{ мг/м}^3$ ; класс опасности – 2;  $\text{ПДК}_{\text{МР}} = 1,5 \text{ мг/м}^3$ ;  $\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,1 \text{ мг/м}^3$ ;  $\text{ПДК}_{\text{В}} = 7,5 \text{ мг/л}$ .

#### 9.4. Гидразин и его производные

Гидразин ( $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ), монометилгидразин ( $\text{NH}_2\text{NHCH}_3$ ), 1,1-диметилгидразин ( $\text{NH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) (несимметричный диметилгидразин – НДМГ) – реакционноспособные летучие соединения, с большой теплотой сгорания; в индивидуальном виде или в виде смесей их в больших масштабах используют в качестве жидкого ракетного топлива. Наиболее часто применяется 1,1 - диметилгидразин. Молекулярная масса – 60,1; температура кипения  $63^\circ\text{C}$ , очень хорошо растворим в воде, гигроскопичная, подвижная жидкость, на воздухе дымит и постепенно желтеет.

Вдыхание паров гидразинов представляет серьезную опасность. Гидразины обладают рыбным, аммиачным запахом, который настолько специфичен, что указывает на опасный уровень их концентрации даже в случаях кратковременных воздействий.

Пары гидразинов при средних и высоких концентрациях являются сильными раздражителями для глаз, носа и дыхательной системы. Если содержание гидразина в парах достигает 2 %, то опасность взрыва маловероятна, но его раздражающее действие непереносимо. При использовании НДМГ в качестве ракетного топлива возникает опасность раздражения кожи; прямой контакт с кожей дает ожог и аллергию, которая приводит к дерматиту. Попадание брызг в глаза вызывает сильное раздражение; гидразин может привести к необратимому помутнению роговицы.

Кроме раздражений гидразины могут оказывать сильное общее воздействие независимо от путей проникновения в организм.

Наибольшую опасность представляет ингаляция паров; далее по степени опасности следует проникновение через неповрежденную кожу. Все гидразины обладают способностью воздействовать на ЦНС, что приводит к тремору, повышению возбудимости ЦНС, а при высоких дозах – к судорогам, угнетенному состоянию, остановке дыхания и к смерти. Другие общие эффекты затрагивают кроветворные органы: печень и почки. Токсичность различных гидразинов в отношении разных органов проявляется по-разному. Для быстрой оценки токсичности показатели приведены в табл. 12. Степень опасности выражается в баллах от +1 до +4.

Гематологические эффекты связаны с гемолитической активностью вещества. Эти эффекты зависят от дозы и наиболее сильно проявляются при хронической интоксикации, за исключением отравлений монометилгидразином. Монометилгидразин служит причиной образования метгемоглобина, в результате в моче обнаруживаются пигменты крови. Изменения в печени связаны главным образом с жировым перерождением.

Таблица 12

Различия в токсическом действии гидразинов на организм

Соединение	Гемолиз	Анемия	Метгемоглобинемия	Образование телец Гейнца	Повреждение костного мозга мозгозга	Повреждение печени	Повреждение почек	Повреждение сердца	Судороги	Рвота	Депрессия
Гидразин	+1	+2	0	0	0	+4	+2	+1	+1	+3	+4
Монометилгидразин	+3	+2	+4	+4	0	+1	+4	0	+4	+4	±
1,1-диметилгидразин	±	+1	0	0	0	±	0	±	+4	+4	+1

Эти изменения иногда переходят в некроз, в большинстве случаев при воздействии гидразинов, используемых в качестве ракетного топлива, они обратимы. Изменения, отмечаемые в сердечной мышце, также связаны с жировым перерождением.

Потенциально наиболее опасными ядами, вызывающими судороги, являются монометилгидразин и НДМГ. Гидразин прежде всего вызывает судороги. В экспериментах на животных все гидразины показали определенную канцерогенность, но до сих пор неизвестно, являются ли гидразины истинными канцерогенами или промоторами.

ПДК составляет 0,1 мг/м<sup>3</sup>.

## **9.5. Метил бромистый**

Бромистый метил ( $\text{CH}_3\text{Br}$ ) применяется в химической промышленности при изготовлении антипирина и других фармакологических препаратов и красителей, в холодильных аппаратах, в огнетушителях, как инсектицид.

Бромистый метил – относительно слабый наркотик и сильный нервный яд; после отравления надолго остаются расстройства нервной системы. Из внутренних органов сильно страдают почки.

Бромистый метил очень быстро выделяется с выдыхаемым воздухом. Он не может быть обнаружен в организме уже через несколько минут после вдыхания, что объясняется также и быстрым его гидролизом.

Даже наиболее тяжелые и смертельные отравления начинаются после некоторого латентного периода. При вдыхании высоких концентраций первые симптомы появляются через 6-8 ч и сразу принимают тяжелый характер. Иногда отравившиеся могут еще продолжать работать, причем признаки заболевания в это время либо отсутствуют, либо ограничиваются вялостью, головокружением, общей слабостью, сонливостью, тошнотой, проходящим двойным изображением. Затем могут быстро развиться тяжелые явления: подергивания, судороги, потеря сознания. Заболевание начинается неожиданно. Дыхание глубокое, на губах часто пена, зрачки расширены, не реагируют на свет. В течение часа может наступить смерть.

При менее остро протекающих случаях типичны расстройства зрения, кровоизлияния в сетчатку. Наблюдаются также повышение температуры, приступы буйного возбуждения, галлюцинации, умственная скованность, боли в ногах, онемение конечностей, полное расстройство координации движений и речи, стойкие парезы некоторых нервных стволов, поражение почек. Есть указания, что дети и старики более чувствительны к действию бромистого метила.

Известны смертельные отравления при всасывании бромистого метила через кожу при применении его в качестве инсектицида.

В более легких случаях заболевание может ограничиться головной болью, головокружением, рвотой, дрожанием. Особенно типичны сонливость, полная апатия. Выздоровление происходит очень медленно. После отравления в течение нескольких месяцев и даже лет могут оставаться неверная походка, повышенная утомляемость, забывчивость, повышенная рефлекторная возбудимость, дрожание рук, ослабление зрения, парезы периферических нервов.

Токсические концентрации, вызывающие острые смертельные отравления, составляют 30-35 мг/л.

**Хронические отравления** наблюдаются при заполнении огнетушителей и баллонов. Спустя несколько месяцев после начала работы появляются головокружения, расстройство зрения, слабость в руках и ногах, онемение и парестезии, сонливость, затруднение речи, усиление рефлексов, иногда тошнота и рвота, повышенное содержание бромидов в крови.

При действии на кожу вызывает везикулезный дерматит (первоначально участки местной эритемы, на которых возникают пузырьки). Пузыри обычно проходят через несколько дней.

Первая помощь такая же, как и при поражении хлористым метилом. При поражениях кожи — обработка покрасневших мест холодной водой и мокрая повязка.

## 9.6. Метил хлористый

Хлористый метил ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) – бесцветный газ почти без запаха.

Применяется как метилирующий и хлорирующий агент в химической промышленности, как хладагент, инсектицид, как растворитель жиров, масел, смол.

Сильный нервный яд, действующий вследствие образования из него в организме продуктов биотрансформации, возможно, метилового алкоголя. Кратковременное вдыхание высоких концентраций менее опасно, чем длительное вдыхание низких концентраций.

При **острых отравлениях** вдыхание хлористого метила вызывает головную боль, усталость, сонливость, икоту, тошноту, рвоту, головокружение, неверность походки, резкое учащение пульса, повышение температуры, своеобразное ощущение удлинения языка. Отмечается также желтуха. В моче – белок, боли в поясничной области. Нередки расстройства зрения. Иногда картина атипична, например, наблюдаются только тошнота, рвота, понос. При тяжелом отравлении: бред, кома, смерть в судорогах. Симптомы отравления развиваются через несколько часов после вдыхания.

Для **хронического отравления** типична сонливость. Из субъективных симптомов обычны головокружение, усталость, апатия, потеря аппетита, слабость в ногах, расстройства сознания, расстройства зрения (от мелькания в глазах до двойного видения). Объективно выявляются неверная походка, опущение век, расширенные и вяло реагирующие на свет зрачки, иногда легкое косоглазие и нистагм, учащение пульса и дыхания, повышение температуры. Иногда рвота, боли в животе, психические расстройства, требующие перевода в психиатрическую больницу. В стадии выздоровления часто бессонница, мелкий тремор конечностей. Длительное вдыхание невысоких концентраций ведет к смерти.

**Первая помощь** – вдыхание кислорода (продолжать до исчезновения запаха ацетона от пострадавшего). Введение щелочей внутрь и внутривенно. При судорогах – бромистый калий.

## 9.7. Нитрил акриловой кислоты

Нитрил акриловой кислоты (акрилонитрил,  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ ) – бесцветная легкая жидкость с легким запахом, умеренно растворима в воде. Исключительно пожароопасен. Опасности, связанные с воспламенением или взрывом акрилонитрила, усугубляются из-за выделения при этом смертельно опасных паров и газов (цианистого водорода и аммиака).

Основные области применения – получение гомо- и сополимеров для производства синтетических волокон, смол, пластмасс и нитрильных каучуков.

Акрилонитрил – удушающее, отравляющее вещество, аналогичное по своему действию цианистому водороду. Он раздражает слизистые оболочки; при попадании в глаза способен вызвать поражение роговицы.

В промышленности наиболее распространенный путь попадания акрилонитрила в организм – вдыхание его паров. Он может проникать также через кожу, но в этом случае отравляющее действие проявляется не так быстро. Кожаные перчатки и обувь легко поглощают акрилонитрил, что может привести к раздражению кожи и нарывам.

Симптомы отравления акрилонитрилом проявляются значительно позже, чем в случае цианистого водорода, поэтому когда они обнаруживаются, в крови пострадавшего находят уже значительное количество акрилонитрила. Симптомы отравления сходны с симптомами кислородной недостаточности в тканях. Они располагаются в порядке нарастания уровня воздействия акрилонитрила следующим образом: слабость в ногах и руках, одышка, ощущение жжения в горле, головокружение, расстройство умственных способностей, цианоз, тошнота, коллапс, нарушение ритма дыхания, судороги и смерть. На последних стадиях коллапса нарушение ритма дыхания, судороги и остановка сердца могут происходить без предупреждающих признаков. Некоторые впадают в истерику, приходят в состояние крайнего возбуждения.

В случае хронического отравления возникает умеренная анемия, сопровождающаяся уменьшением числа лейкоцитов.

Контакт с акрилонитрилом может вызвать зудящийся дерматит. Доказано также канцерогенное действие.

ПДК<sub>р.з</sub> = 0,5 мг/м<sup>3</sup>.

## 9.8. Оксид этилена

Оксид этилена (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) – бесцветный газ, при комнатной температуре с эфирным запахом, растворим в воде, этиловом спирте, диэтиловом эфире.

Используется в больших количествах главным образом как промежуточный продукт в производстве этиленгликоля, полиэтилена, полиэфирных, терефталатных пленок и волокон, ди- и триэтиленгликоля и других органических химикатов. Находит широкое применение как фумигант для пищевых продуктов и как стерилизующий агент для чувствительных к воздействию тепла материалов и инструментов в медицинской практике.

Последствия контакта людей с оксидом этилена в основном касаются воздействия высоких концентраций вещества во время несчастных случаев в промышленности. В качестве симптомов **острого отравления** описаны кашель, продолжительная периодическая рвота, раздражение слизистых оболочек глаз, носа и гортани. Среди последствий, которые могут развиваться не сразу, возможны головная боль, тошнота, отек легких, бронхиты, отклонения на ЭКГ и выделение желчных пигментов с мочой.

**Длительное воздействие** на человека низких концентраций оксида этилена может вызвать потерю обоняния. Имеются также сообщения о небольшом раздражении конъюнктивы у рабочих, подвергавшихся воздействию этого вещества, однако появления слезотечения не наблюдалось. Помимо респираторных симптомов, растворы оксида этилена даже 1 %-й концентрации вызывают при попадании на кожу характерные ожоги. После латентного периода продолжительностью 1-5 ч у пострадавших наблюдается отек и эритема с последующим образованием пузырей и шелушением.

Полное выздоровление наступает даже без лечения, но в некоторых случаях сохраняется остаточная коричневая пигментация. При попадании на сухую кожу неразбавленный оксид этилена первоначально не вызывает повреждений, но вследствие

быстрого испарения может произойти обморожение. Раздражение кожи наблюдается у рабочих, надевавших перчатки, загрязненные оксидом этилена. Степень ожогов определяется длительностью контакта и концентрацией раствора оксида этилена. Наиболее опасны водные растворы оксида этилена с концентрацией до 50 %. Повторные контакты с водными растворами приводят к повышенной чувствительности кожи.

У лиц, подвергавшихся воздействию оксида этилена, абсолютное содержание лимфоцитов выше, чем у остальных. Кроме того, обнаружено низкое содержание гемоглобина и отмечены случаи легкой анемии.

Исследования показали, что оксид этилена может вызывать генетические нарушения нескольких типов.

Дополнительную опасность, связанную с воздействием оксида этилена, представляет образование этиленхлоргидрина в присутствии влаги и ионов хлорида. Этиленхлоргидрин является сильным ядом, и воздействие его паров смертельно для человека.

$$\text{ПДК}_{\text{РЗ}} = 1 \text{ мг/м}^3.$$

Пострадавших следует немедленно удалить из опасной зоны. При попадании водного раствора оксида этилена в глаза или на кожу его необходимо смыть водой. Загрязненную одежду немедленно снять. В тяжелых случаях следует обеспечить госпитализацию для предотвращения отека легких.

## 9.9. Тетраэтилсвинец

Тетраэтилсвинец  $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$  – маслянистая бесцветная жидкость, обладающая сладковатым фруктовым запахом.

Применяется как антидетонатор в двигателях внутреннего сгорания. Интоксикации возможны на бензосмесительных и мотороиспытательных станциях, в гаражах, на аэродромах и в автопарках, где в качестве горючего используется этилированный бензин.

Тетраэтилсвинец может поступать в организм через органы дыхания, ЖКТ, а также через кожу, что делает весьма опасным загрязнение им одежды. По типу действия является нейроваскулярным ядом, обладающим избирательным влиянием на ЦНС с преимущественным поражением коры и гипоталамуса. При этом



можно предположить, что этиловый радикал данного яда служит переносчиком свинца через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая очень быстрое и легкое его проникновение к важнейшим жизненным центрам. **Острые отравления** обычно развиваются спустя от 10-2 ч до 6-8 дней. В начальный период отмечаются симптомы общего недомогания, расстройства сна, вегетативные нарушения в виде брадикардии, гипотонии, гипотермии, усиленной потливости и слюнотечения. В дальнейшем при тяжелых случаях отравления происходит бурное нарастание психопатологических явлений, выражающихся галлюцинациями, маниакальным возбуждением и расстройством сознания.

При **хроническом отравлении** тетраэтилсвинцом имеют место те же симптомы, но более слабо выраженные. Наиболее характерными являются различные вегетативные нарушения, а также признаки развития астенического состояния, причем первичные жалобы нередко бывают связаны с нарушениями сна. В тяжелых случаях интоксикации могут присоединяться изменения со стороны интеллектуальной деятельности и эмоционально-волевой сферы.

Следует подчеркнуть повышенную чувствительность к тетраэтилсвинцу детей.

$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 0,005 \text{ мг/м}^3$ , класс опасности – 2.

## 9.10. Формальдегид

Формальдегид ( $\text{НСОН}$ ) – бесцветный газ с резким удушливым запахом, немного тяжелее воздуха, хорошо растворим в воде. Водный раствор его (36-37 %) известен под названием формалина.

Применяется при изготовлении пластмасс и искусственных смол, в химико-фармацевтической, лакокрасочной и текстильной промышленности. Широко используется для хранения лабораторных препаратов, дезинфекции помещений и протравливания семян.

Поступая в организм через органы дыхания, может вызывать как острые, так и хронические отравления. Первые из них характеризуются резким раздражением глаз и верхних дыха-

тельных путей. В дальнейшем постепенно нарастают явления со стороны центральной нервной системы в виде головокружения, чувства страха, шаткой походки и судорог.

Что касается **хронической интоксикации**, то она может возникнуть при длительной ингаляции паров формальдегида уже в концентрациях  $0,02-0,07 \text{ мг/м}^3$ . В этих случаях у пострадавших наблюдаются гиперемия конъюнктивы и слизистой оболочки верхних дыхательных путей, снижение аппетита, общая слабость, головные боли, расстройство болевой и температурной чувствительности.

При работе непосредственно с формалином могут отмечаться поражение ногтей, пузырьчатые высыпания на коже, развитие крапивницы и дерматитов.

Формальдегид также в состоянии оказывать сильное действие на центральную нервную систему, особенно на зрительные бугры.

$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 0,5 \text{ мг/м}^3$ ; класс опасности – 2;

$\text{ПДК}_{\text{М.Р}} = 0,035 \text{ мг/м}^3$ ;

$\text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,003 \text{ мг/м}^3$ .

### 9.11. Хлорпикрин

Хлорпикрин ( $\text{CCl}_3 \text{NO}_2$ ) – маслянистая бесцветная жидкость с очень резким запахом. Употребляется в производстве красителей, как пестицид и родентицид, а также при окуливании почвы.

Пары хлорпикрина оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку глаз, обладают сильным слезоточивым действием. Хлорпикрин раздражает кожу и слизистую оболочку дыхательных путей, вызывает тошноту, рвоту, понос при попадании в желудок. Хлорпикрин – сильный раздражитель легких и обладает более высокой токсичностью, чем хлор, но меньшей, чем фосген. Воздействия при концентрации  $20 \text{ мг/м}^3$  в течение нескольких секунд достаточно, чтобы вывести человека из строя, а действие концентрации  $60 \text{ мг/м}^3$  в течение 60 с вызывает значительные нарушения системы органов дыхания. Особенно сильно он повреждает мелкие и средние бронхи, вызывает отек легких, который часто приводит к смерти.

Вследствие реакции с сульфгидрильными группами хлорпикрин препятствует поступлению кислорода и может привести к слабому нерегулярному сердцебиению, повторяющимся приступам астмы и анемии.

Концентрация соединения около  $5 \text{ мг/м}^3$  вызывает сильное слезотечение, что является хорошим предупреждением об опасности воздействия; при более высоких концентрациях наступает раздражение кожи. Попадание внутрь организма может иметь место при проглатывании слюны, содержащей хлорпикрин, что приводит к поносу и рвоте.

Следствиями отравления могут быть изменения в почках (острый нефрит) и печени (застойная печень).

$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,7 \text{ мг/м}^3$ .

В случае попадания соединения на слизистую оболочку глаз их следует промыть большим количеством воды и 0,14 %-м водным раствором поваренной соли. Загрязненную одежду нужно тщательно промывать большим количеством воды. При интоксикациях хлорпикрином пострадавшего рекомендуется вывести на свежий воздух, запретить ходить, так как ему необходим абсолютный покой. В тяжелых случаях применяют кислород, но от искусственного дыхания в целях реанимации лучше отказаться.

### **ЧАСТЬ 3. РАСЧЕТНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПДК ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ**

Ускорение способов оценки токсичности вредных промышленных веществ и установление для них ориентировочных значений ПДК продиктовано стремлением устранить разрыв, который существует между числом новых химических веществ, внедряемых в промышленное производство, и реальными возможностями их изучения и установления для них обоснованных ПДК. Одним из наиболее перспективных путей, способствующих реализации данной цели, является математический метод, позволяющий прогнозировать токсическое действие химических соединений, как по их физико-химическим свойствам, так и по результатам простейших и кратковременных токсикологических исследований. Несомненно, что расчетные методы не могут полностью подменить экспериментальные обоснования ПДК, проводимые в лабораторных условиях. В особенности это относится к нормированию веществ, обладающих выраженным специфическим действием. Однако для многих химических соединений рассчитанные по формулам ориентировочные значения ПДК весьма близки к узаконенным. Дальнейшее совершенствование математических методов установления ПДК с привлечением к регрессионному анализу разнообразных исходных показателей еще более повысит его значение в прогнозировании допустимых пределов нахождения во внешней среде химических веществ.

Для установления значения ПДК рекомендуется проводить расчеты по нескольким уравнениям.

Для вычисления среднего значения ПДК ее величина представляется в виде среднего геометрического логарифма ПДК, рассчитанных по отдельным уравнениям. Одновременно целесообразно провести расчеты ПДК для ранее нормированных соединений, что позволяет подтвердить обоснованность прогнозов. В случае значительных расхождений величин ПДК, рассчитанных по отдельным уравнениям или «выпадении» полученной величины из ряда нормированных соединений исследуемого гомологического ряда, целесообразно привлечение дополнитель-

ных расчетов, основанных на определении порогов с помощью метода фракционного голодания или использования митохондриальной тест-системы. При выборе окончательного значения ПДК следует учитывать все имеющиеся сведения о токсических свойствах изучаемого вещества (прогнозируемые величины, аналогия с ранее нормированными соединениями, особенности токсического действия).

## **10. РАСЧЕТ ПДК ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**

### **10.1. Основные обозначения и единицы измерения**

В приведенных ниже формулах используются следующие параметры токсикометрии:

$ПДК_{Р.З}$  – предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны,  $мг/м^3$ .

$ПДК_{СС}$  – среднесуточная концентрация вредного вещества в воздухе населенных мест,  $мг/м^3$ .

$ПДК_{МР}$  – максимальная разовая концентрация вредного вещества в воздухе населенных мест,  $мг/м^3$ .

$ПК_{СГ.Р}$  – пороговая концентрация, вызывающая изменения в характеристике безусловного сгибательного рефлекса у кроликов при 40-минутном воздействии,  $мМ/кг$ .

$CL_{50}$  – среднесмертельная концентрация вещества,  $мг/м^3$ ,  $мг/л$ . Значения  $CL_{50}$  выражают также в  $мг$ -молекулах на литр ( $мМ/л$ ). Для перевода  $мг/л$  в  $мМ/л$  необходимо разделить исходное значение  $CL_{50}$  на молекулярную массу вещества.

$CL_{100}$  – абсолютная смертельная концентрация вещества,  $мг/м^3$ ,  $мг/л$ .

$DL_{50}$  – среднесмертельная доза вещества,  $мг/кг$ . Значения  $DL_{50}$  выражают также в  $мг$ /молекулах на килограмм ( $мМ/кг$ ) и в  $мг$ -атомах на килограмм ( $мА/кг$ ). Для перевода  $мг/кг$  в  $мМ/кг$  надо разделить исходное значение  $DL_{50}$  на молекулярную массу вещества. Для перевода  $мг/кг$  в  $мА/кг$  надо разделить исходное значение  $DL_{50}$  на молекулярную массу вещества и умножить на число атомов металла, входящих в молекулу вещества.

$DL_{50}^K$  – среднесмертельная доза вещества при нанесении на кожу, мг/кг.

$Lim_{ac}$  – порог острого действия, мг/м<sup>3</sup>, мг/л.

$Lim_{ch}$  – порог хронического действия, мг/м<sup>3</sup>, мг/л.

$KBIO_{ac}$  – коэффициент возможности ингаляционного отравления при остром действии.

$KBIO_{ch}$  – коэффициент возможности ингаляционного отравления при хроническом действии.

$Z_{biol}$  – зона биологического действия.

$Z_{ch}$  – зона хронического действия.

$KBP$  – коэффициент видового различия – отношение  $DL_{50}$  для наиболее устойчивого вида животных к  $DL_{50}$  для наиболее чувствительного вида животных при одном и том же пути введения в организм.

$C_{cum}$  – коэффициент кумуляции.

$M$  – молекулярная масса.

Обозначения физико-химических констант будут приведены в соответствующем разделе.

## 10.2. Расчет ПДК<sub>р.з</sub> по показателям токсичности

Рекомендуемые ниже формулы для расчета ПДК вредных веществ в воздушной среде рабочей зоны выведены на основании регрессионного анализа. Узаконенные ПДК<sub>р.з</sub> сопоставлялись с различными показателями их токсичности и некоторых физико-химических свойств этих веществ.

В формулах (1, 2, 9-11, 16, 26) летальные и пороговые дозы и концентрации выражены в мМ/л или в мМ/кг; в формуле (28) – в мА/кг; в формулах (3-5, 12, 28-31) – в мг/л или в мг/кг; в остальных в мг/м<sup>3</sup>. Предельно допустимые концентрации вредных веществ во всех случаях получаются в мг/м<sup>3</sup>.

Одной из первых работ, в результате которой были предложены формулы расчета ПДК для летучих органических веществ, было исследование А. О. Лойта. В выведенных им формулах наряду с данными, характеризующими острую токсичность ( $CL_{50}$  в мМ/л и  $DL_{50}$  в мМ/кг), использованы также молекулярные массы изучаемых веществ:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,91 \lg \text{CL}_{50} - 2,7 + \lg M, \quad (1)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 1,53 \lg \text{DL}_{50} - 5,7 + \lg M. \quad (2)$$

Г. К. Заева предложила расчетные формулы  $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$  газов и паров органических веществ на основе смертельно действующих концентраций и порогов острого действия ( $\text{Lim}_{\text{ac}}$ ):

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,5 \text{CL}_{100}, \quad (3)$$

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 1,3 \text{CL}_{50}, \quad (4)$$

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 66 \text{Lim}_{\text{ac}}. \quad (5)$$

Кроме того, расчеты для этих соединений можно проводить по уравнениям (6-8):

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,95 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,49 \lg \text{CL}_{50} - 0,83, \quad (6)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,49 \lg \text{DL}_{50} + 0,63 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 2,29. \quad (7)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,39 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,41 \lg \text{CL}_{50} + 0,36 \lg \text{DL}_{50} - 2,61. \quad (8)$$

Формулы для расчета  $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$ , учитывающие показатели токсичности, вывели также Е. И. Люблина и А. А. Голубев. Эти значения ПДК ближе к узаконенным, чем ПДК, полученные при использовании физико-химических констант. Для газов и паров органических соединений ими предложены следующие формулы:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = \lg \text{ПК}_{\text{СГ.Р}} + 1,7 + \lg M, \quad (9)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,91 \lg \text{CL}_{50} + 0,1 \lg M, \quad (10)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = \lg \text{DL}_{50} - 2,0 + \lg M. \quad (11)$$

Наибольшее приближение к узаконенным значениям  $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$  дают формулы (9) и (11). Эти уравнения могут быть заменены еще более простыми:

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 50 \text{ПК}_{\text{СГ.Р}}, \quad (9a)$$

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,01 \text{DL}_{50}. \quad (11a)$$

Упомянутые авторы предложили множественную линейную регрессию, учитывающую три исходных показателя ( $\text{ПК}_{\text{СГ.Р}}$ ,  $\text{CL}_{50}$  и  $M$ ):

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,25 \lg \text{ПК}_{\text{СГ.Р}} + 0,71 \lg \text{CL}_{50} + 0,25 + \lg M. \quad (12)$$

Анализ значений ПДК, полученных по формуле (12), показывает, что в подавляющем большинстве они существенно не отличаются от соответствующих узаконенных величин. Исключение составляют лишь те вредные вещества, которые содержат метильные группы, так как первые члены ряда нередко имеют значительные отклонения от закономерностей, характерных для последующих химических соединений.

Для органических веществ, присутствующих в воздухе в виде аэрозолей или их смеси с парами:

$$\lg ПДК_{p,3} = 0,63 \lg DL_{50} - 1,75 + f, \quad (13)$$

где  $f$  по классификации кумулятивного действия (Л.И. Медведев и соавт.) для сверхкумулятивных веществ составляет 1,194; для высококумулятивных – 0,811; для среднеккумулятивных – 0,786.

$$\lg ПДК_{p,3} = 0,70 \lg Lim_{ac} - 0,94 + f, \quad (14)$$

где  $f$  для веществ 1-й группы составляет – 1,48; для веществ 2-й группы – 0,753; для веществ 3-й группы – 0,683.

$$\lg ПДК_{p,3} = 0,36 \lg DL_{50} + 0,47 \lg Lim_{ac} - 1,62 + f \quad (15)$$

где  $f$  для сверхкумулятивных веществ составляет – 1,678; для высококумулятивных – 0,786; для среднеккумулятивных – 0,672.

Поправки на выраженность кумулятивного действия целесообразно использовать в тех случаях, когда есть основание полагать, что величина коэффициента кумуляции оказывает влияние на значения ПДК (аналогия с ранее нормированными структурно близкими соединениями).

Для расчетов ориентировочных значений ПДК **высококипящих органических соединений** (в частности пестицидов), поступающих в воздушную среду рабочей зоны в виде аэрозолей, следует применять уравнение, опирающееся на  $DL_{50}$  для мышей или крыс при введении испытуемых веществ через рот:

$$\lg ПДК_{p,3} = \lg DL_{50} - 3,1 + \lg M, \quad (16)$$

или в упрощенном виде:

$$ПДК_{p,3} = 0,0008 DL_{50}. \quad (16a)$$

Для органических веществ, обладающих общетоксическим действием, ПДК рассчитывают по уравнению

$$ОБУВ = \frac{\text{расчетный } Lim_{ch}}{\text{коэфф. запаса}}. \quad (17)$$

Расчет  $Lim_{ch}$  проводится по уравнениям:

$$\lg Lim_{ch} = 0,62 \lg CL_{50} - 1,08, \quad (18)$$

$$\lg Lim_{ch} = 0,77 \lg Lim_{ac} - 0,56. \quad (19)$$

При одновременном наличии смертельных и пороговых концентраций для мышей и крыс в качестве исходных следует брать величины для наиболее чувствительного вида животных.



Уравнения отражают общую зависимость между  $\text{Lim}_{\text{ch}}$  и параметрами острой токсичности.

Для отдельных групп соединений рекомендуется проводить расчет  $\text{Lim}_{\text{ch}}$ , используя следующие уравнения:

а) фосфорорганические вещества

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,95 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,45, \quad (20)$$

б) альдегиды и кетоны

$$\text{Lim}_{\text{ch}} = 6,19 + 0,288 \sqrt{\text{CL}_{50}}, \quad (21)$$

$$\text{Lim}_{\text{ch}} = 2,90 + 2,56 \sqrt{\text{Lim}_{\text{ac}}}, \quad (22)$$

в) производные акриловой и метакриловой кислоты

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,93 \lg \text{CL}_{50} + 2,23, \quad (23)$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 1,24 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,46, \quad (24)$$

г) нитрилы и цианиды, отщепляющие группу CN,

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,58 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 1,05. \quad (25)$$

**Обоснование коэффициента запаса.** Коэффициент запаса складывается из данных о потенциальной и реальной опасности веществ. Для характеристики потенциальной опасности использована величина КВЮ. Биологическая активность вещества на разных уровнях воздействия оценена по величинам  $\text{CL}_{50}$ ,  $\text{Lim}_{\text{ac}}$  и  $\text{Lim}_{\text{ch}}$  (по расчету). Кумулятивная активность вещества оценена по величинам зон хронического и биологического действия. Межвидовые различия в чувствительности подопытных животных оценены по величине КВР. Предусмотрено 2 варианта обоснования коэффициента запаса в зависимости от результатов эксперимента. При 1-м варианте расчет коэффициента запаса проводится исходя из значений  $\text{CL}_{50}$ ,  $\text{Lim}_{\text{ch}}$ ,  $\text{КВЮ}_{\text{ch}}$ ,  $\text{Z}_{\text{biol}}$ , КВР. Исходные данные приведены в табл. 13.

Согласно 2-му варианту расчет коэффициента запаса проводится в случае недостижимости в стандартных условиях эксперимента величин  $\text{CL}_{50}$ . В этом случае коэффициент запаса обосновывается исходя из значений  $\text{Lim}_{\text{ac}}$ ,  $\text{Lim}_{\text{ch}}$ ,  $\text{Z}_{\text{ch}}$ ,  $\text{КВЮ}_{\text{ac}}$ , КВР (табл. 14). Для расчета коэффициента следует в каждом из 5 разделов, обозначенных римскими цифрами, таблиц 13 и 14 (в зави-

симости от результатов эксперимента) найти графу, относящуюся к данным опыта и соответствующий им балл. Найденные таким образом баллы необходимо сложить; полученной сумме в табл. 15 соответствует определенное значение коэффициента запаса.

Расчетная величина  $Lim_{ch}$  может быть апробирована в краткосрочном (30 дней) эксперименте, программа которого предусматривает проведение исследований на 8 группах белых крыс (всего не менее 68 животных).

Таблица 13

Расчет коэффициента запаса по 1-му варианту

I	$CL_{50}$ , мг/м <sup>3</sup> баллы	$\leq 500$ 8	501–5000 6	5001–50000 4	> 50000 2
II	$Lim_{ch}$ , мг/м <sup>3</sup> баллы	$\leq 1$ 8	1,1–10 6	11–100 4	> 100 2
III	$Z_{biol}$ баллы	>1000 8	1000–101 6	100–10 4	< 10 2
IV	$KBIO_{ch}$ баллы	> 300 8	300–30 6	29–3 4	< 3 2
V	КВР баллы	> 9 9	9 – 3 6	< 3 3	- -

Таблица 14

Расчет коэффициента запаса по 2-му варианту

I	$Lim_{ac}$ , мг/м <sup>3</sup> баллы	< 10 8	10–100 6	101–1000 4	> 1000 2
II	$Lim_{ch}$ , мг/м <sup>3</sup> баллы	$\leq 1$ 8	1,1–10 6	11–100 4	> 100 2
III	$Z_{ch}$ баллы	>10 8	10–5 6	4,9–2,5 4	< 2,5 2
IV	$KBIO_{ac}$ баллы	> 10000 8	9999–1000 6	999–100 4	< 100 2
V	КВР баллы	> 9 8	9–3 6	< 3 4	- -

Величины коэффициента запаса в зависимости от суммы баллов

Сумма баллов	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34 - 40
Коэффициент запаса	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20

Для расчета ПДК **неорганических газов и паров** следует воспользоваться формулой, опирающейся на  $CL_{50}$ :

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = \lg CL_{50} + 0,4 + \lg M \quad (26)$$

или в упрощенном виде:

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 2,52 CL_{50}. \quad (26a)$$

Расчет  $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$  **растворимых солей металлов** по  $\text{Lim}_{\text{ac}}$ :

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} \text{ (мг/м}^3\text{)} = 0,7 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} \text{ (мг/кг)} - 0,85. \quad (27)$$

Значения ПДК **аэрозолей металлов, их оксидов или других малорастворимых соединений** могут быть получены при использовании следующей формулы:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,85 \lg DL_{50} - 3,0 + \lg M - \lg N, \quad (28)$$

где  $N$  – число атомов металла в молекуле вещества, а  $DL_{50}$  выражена в  $\text{мА/кг}$ .

Для расчета ПДК различных **металлов** известна формула С. В. Сперанского:

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = \frac{\text{Lim}_{\text{ch}} \cdot 0,05}{C_{\text{cum}}}. \quad (29)$$

Формула (29) требует проведения длительных экспериментов. Для ускоренного ориентировочного обоснования ПДК **оксидов металлов** Л. В. Работниковой предложены две формулы, использующие в качестве исходных переменных величин  $DL_{50}$  (при внутрибрюшинном введении мышам) и  $\text{Lim}_{\text{ac}}$  (пороговая доза при однократном внутрибрюшинном введении):

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,86 \lg DL_{50} - 2,6, \quad (30)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 2,14. \quad (31)$$

### Примеры расчетов $\text{ПДК}_{\text{р.з}}$

1. Пары винилацетата.  $CL_{50} = 4,7 \text{ мг/л}$ ;  $M = 86$ ;

$$CL_{50} = 4,7 : 86 = 0,055 \text{ мМ/л}.$$

Расчет ведем по формуле (10):

$$\lg \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 0,91 (-1,26) + 0,1 + 1,93 = -1,15 + 0,1 + 1,93 = 0,88;$$

$$\text{ПДК}_{\text{р.з}} = 7,6 \approx 8 \text{ мг/м}^3 \text{ (узаконенная } \text{ПДК}_{\text{р.з}} = 10 \text{ мг/м}^3\text{)}.$$

2. Пары бензола.  $CL_{50} = 45$  мг/л;  $ПК_{СГ.Р} = 0,76$  мг/кг;  $M = 78,1$ .

Расчет произведем по формуле (12). Вычислим  $CL_{50}$  в мМ/л и  $ПК_{СГ.Р}$  в мМ/кг.

$$CL_{50} = 45 : 78,1 = 0,58;$$

$$ПК_{СГ.Р} = 0,76 : 78,1 = 0,00974;$$

$$\lg CL_{50} = -0,24;$$

$$\lg ПК_{СГ.Р} = -2,01;$$

$$\lg M = 1,89;$$

$$\lg ПДК_{Р.3} = 0,25 (-2,01) + 0,71 (-0,24) + 0,25 + 1,89 =$$

$$= (-0,50) - 0,17 + 0,25 + 1,89 = 1,47;$$

$$ПДК_{Р.3} = 29,6 \approx 30 \text{ мг/м}^3 \text{ (узаконенная } ПДК_{Р.3} = 5 \text{ мг/м}^3 \text{)}.$$

3. Аэрозоль диоксида германия.  $DL_{50} = 2155$  мг/кг;  $M = 104,6$ ;  $N = 1$ .

Значения ПДК аэрозолей металлов рассчитываются по формуле (28). Вычислим  $DL_{50}$  в мА/кг:

$$DL_{50} = (2155:104,6) \cdot 1 = 20,6;$$

$$\lg DL_{50} = 1,31; \lg M = 2,02; \lg N = 0;$$

$$\lg ПДК_{Р.3} = 0,85 \cdot 1,31 - 3,0 + 2,02 - 0 = 0,13;$$

$$ПДК_{Р.3} = 1,35 \approx 1,4 \text{ мг/м}^3 \text{ (узаконенная } ПДК_{Р.3} = 2 \text{ мг/м}^3 \text{)}.$$

### 10.3. Определение $ПДК_{Р.3}$ веществ, относящихся к изученным в токсикологическом плане классам или группам химических соединений

1. Для конкретных органических соединений, находящихся в воздухе в виде паров либо смеси паров и аэрозолей, рекомендуются уравнения, объединенные в таблице. В формулах (38)–(40), (49), (57)  $CL_{50}$  измеряется в мг/л, в остальных – в мг/м<sup>3</sup>.

Класс или группа соединения	Уравнение
Углеводороды предельные алифатические	$ПДК_{Р.3} = 0,001 \cdot CL_{50}$ (32)
Углеводороды с неправильной связью в открытой цепи	$ПДК_{Р.3} = 0,0004 \cdot CL_{50}$ (33)
Хлоруглеводороды предельные алифатические	$ПДК_{Р.3} = 0,0005 \cdot CL_{50}$ (34)
Хлоруглеводороды непредельные	$ПДК_{Р.3} = 0,0002 \cdot CL_{50}$ (35)
Хлорбензолы, хлороксиолы, хлорнафталины	$ПДК_{Р.3} = 0,0025 \cdot CL_{50}$ (36)

Бромуглеводороды без предельных связей в открытой цепи	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,00025 \cdot \text{CL}_{50}$ (37)
Спирты предельные алифатические с атомами F или без них, фенолы без непредельных связей в боковых цепях	$\lg \text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,286 \lg \text{CL}_{50} - 0,75 + \lg M$ (38)
Спирты непредельные алифатические с одной двойной связью	$\lg \text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,286 \cdot \lg \text{CL}_{50} - 1,10 + \lg M$ (39)
То же с двумя или одной тройной связью	$\lg \text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,286 \cdot \lg \text{CL}_{50} - 1,35 + \lg M$ (40)
Простые эфиры предельные алифатические	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,001 \cdot \text{CL}_{50}$ (41)
Простые эфиры алифатические непредельные	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,0003 \cdot \text{CL}_{50}$ (42)
Органические кислоты и их ангидриды	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,001 \cdot \text{CL}_{50}$ (43)
Фторированные органические кислоты	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,00016 \text{ CL}_{50} - 0,005 \cdot \text{CL}_{50}$ (44)
Хлорангидриды органических кислот	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,0025 \cdot \text{CL}_{50}$ (45)
Сложные эфиры (без фосфора)	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,001 \cdot \text{CL}_{50}$ (46)
Ацетаты, акрилаты	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,0025 \cdot \text{CL}_{50}$ (47)
Хлорированные сложные эфиры	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,0005 \cdot \text{CL}_{50}$ (48)
Альдегиды	$\lg \text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,51 \cdot \lg \text{CL}_{50} - 0,92 + \lg M$ (49)
Кетоны предельные алифатические	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,008 \cdot \text{CL}_{50}$ (50)
Хлорацетоны	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,001 \cdot \text{CL}_{50}$ (51)
Кетоны непредельные алифатические	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = \text{от } 0,00001 \text{ CL}_{50} \text{ до } 0,0002 \cdot \text{CL}_{50}$ (52)
Гетероциклические соединения	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,0005 \cdot \text{CL}_{50}$ (53)
Нитросоединения	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,002 \cdot \text{CL}_{50}$ (54)
Нитросоединения алифатические с 3 и 4 группами	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,00063 \cdot \text{CL}_{50}$ (55)
Амины разнообразные	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,001 \cdot \text{CL}_{50}$ (56)
Нитрилы, цианиды, изоцианаты (с группой $\text{C} \equiv \text{N}$ или $\text{C} = \text{N}$ )	$\lg \text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,78 \cdot \lg \text{CL}_{50} \text{ мг/л} - 0,67 + \lg M$ (57)
Нитро- и аминосоединения ряда бензола	$\text{ПДК}_{\text{P,3}} = 0,0116 \cdot \text{Lim}_{\text{ac}}$ (58)

2. Для пестицидов рекомендуется проводить расчеты по уравнениям (59)–(79).

Исходными показателями эти уравнения предусматривают  $DL_{50}$  при введении в желудок,  $CL_{50}$  для мышей и крыс (экспозиция соответственно 2 и 4 ч),  $DL_{50}^K$  при нанесении на кожу и коэффициент кумуляции ( $C_{cum}$ ).

Для пестицидов всех групп расчет ПДК проводят по уравнениям:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,58 \lg DL_{50} - 1,96; \quad (59)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,47 \cdot \lg DL_{50} + 0,11 DL_{50}^K - 2,02; \quad (60)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = \lg DL_{50} + 0,04 - 2,13; \quad (61)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,46 \cdot \lg DL_{50} + 0,06 \cdot \lg DL_{50}^K + 0,04 \cdot C_{cum} - 2,12. \quad (62)$$

Расчет ПДК для фосфорорганических пестицидов ведут по уравнениям

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,52 \cdot \lg DL_{50} - 1,6; \quad (63)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,3 \cdot \lg DL_{50} + 0,25 \cdot \lg DL_{50}^K - 1,93; \quad (64)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,46 \cdot \lg DL_{50} + 0,04 \cdot C_{cum} - 1,89; \quad (65)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,2 \cdot \lg DL_{50} + 0,24 \cdot \lg DL_{50}^K + 0,035 \cdot C_{cum} - 2,09. \quad (66)$$

Для высокотоксичных и высоколетучих фосфорорганических пестицидов рекомендуются уравнения

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,47 \cdot \lg CL_{50} - 1,36; \quad (67)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,38 \cdot \lg CL_{50} + 0,035 \cdot C_{cum} - 1,47; \quad (68)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,74 \cdot \lg \text{Lim}_{ac} - 0,74; \quad (69)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,15 \cdot \lg \text{Lim}_{ac} + 0,79 \cdot \lg \text{Lim}_{ch} - 0,69; \quad (70)$$

$\lg \text{Lim}_{ch}$  рассчитывается по уравнению

$$\lg \text{Lim}_{ch} = 0,52 \cdot \lg \text{Lim}_{ac} + 0,09 \cdot C_{cum} - 0,88. \quad (71)$$

Расчет ПДК<sub>P.3</sub> для хлорорганических пестицидов по уравнениям

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,97 \cdot \lg DL_{50} - 3,06; \quad (72)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,74 \cdot \lg \text{DL}_{50} + 0,22 \cdot \lg \text{DL}_{50}^{\text{K}} - 3,13; \quad (73)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,9 \cdot \lg \text{DL}_{50} + 0,06 \cdot C_{\text{cum}} - 3,21; \quad (74)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,77 \cdot \lg \text{DL}_{50} + 0,12 \cdot \lg \text{DL}_{50}^{\text{K}} + 0,66 \cdot C_{\text{cum}} - 3,25. \quad (75)$$

Для пестицидов – **производных карбаминовой, тио- и ди-тиокарбаминовой кислот** – по уравнениям

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,2 \cdot \lg \text{DL}_{50} - 0,81; \quad (76)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,01 \cdot \lg \text{DL}_{50} + 0,28 \cdot \lg \text{DL}_{50}^{\text{K}} - 1,18; \quad (77)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,14 \cdot \lg \text{DL}_{50} + 0,02 \cdot C_{\text{cum}} - 0,81; \quad (78)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,12 \cdot \lg \text{DL}_{50} + 0,23 \cdot \lg \text{DL}_{50}^{\text{K}} + 0,013 C_{\text{cum}} + 0,013. \quad (79)$$

3. Определение  $\text{ПДК}_{\text{P.3}}$  **продуктов микробиологического синтеза, обладающих сенсibiliзирующими свойствами**, проводится по уравнению

$$\lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} = 0,3 \lg \text{DL}_{50} + 0,9 \cdot \lg \text{Lim}_{\text{al}} - 1,66. \quad (80)$$

Определение  $\text{Lim}_{\text{al}}$  – порога аллергенного действия при ингаляции – продуктов микробиологического синтеза проводится в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования ПДК гидролитических ферментных препаратов микробиологического синтеза в воздухе рабочей зоны» (№ 2339 – 81).

Определение  $\text{ПДК}_{\text{P.3}}$  веществ, для которых установлены ПДК в атмосферном воздухе населенных мест или в воде водоемов санитарно-бытового водопользования, проводится по уравнениям:

$$\text{ПДК}_{\text{P.3}} = (-1,69 + 0,481 \text{ПДК}_{\text{M.P}})^2; \quad (81)$$

$$\text{ПДК}_{\text{P.3}} = (-1,68 + 1,53 \sqrt{\text{ПДК}_{\text{cc}}})^2; \quad (82)$$

$$\text{ПДК}_{\text{P.3}} = -13 + 97 \text{ПДК}_{\text{B}} \text{ (при } \text{ПДК}_{\text{B}} \geq 0,16); \quad (83)$$

$$\text{ПДК}_{\text{P.3}} = (0,499 + 4,45 \sqrt{\text{ПДК}_{\text{B}}})^2. \quad (84)$$

$\text{ПДК}_{\text{B}}$  в формуле (84) измеряется в мг/л.

Определение ПДК органических веществ, обладающих раздражающими свойствами, проводится по уравнениям

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 2,09 + 1,03 \cdot \lg \text{ПДК}_{\text{СС}}; \quad (85)$$

$$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 1,56 + 47,9 \text{ ПДК}_{\text{МР}}. \quad (86)$$

#### 10.4. Расчет ПДК<sub>Р.З</sub> по физико-химическим константам

При отсутствии данных о токсичности химических соединений расчет ориентировочных значений ПДК может быть произведен по их физико-химическим константам. Оценка формул, рассчитанных по этим показателям, показывает большее несоответствие последних с узаконенными величинами ПДК, чем при расчете по токсикологическим показателям. Следует отметить, что производить расчеты по формулам (87)–(93) можно лишь для тех органических веществ, физико-химические константы которых укладываются в следующие границы:

Молекулярная масса М от 30 до 300

Плотность  $\rho$ , г/см<sup>3</sup> от 0,6 до 2,0

Температура кипения  $t_{\text{кип}}$ , °С от -100 до +300

Температура плавления  $t_{\text{пл}}$ , °С от -190 до +180

Показатель преломления  $n_D$  от 1,3 до 1,6

В основании формул (87)–(93) находится одна из физико-химических констант:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -0,058 \sigma + 1,12 + \lg M; \quad (87)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -10 n_D + 14,2 + \lg M; \quad (88)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -0,012 t_{\text{пл}} - 1,2 + \lg M; \quad (89)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -0,01 M + 0,4 + \lg M; \quad (90)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -0,01 t_{\text{кип}} + 0,6 + \lg M; \quad (91)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 0,48 \lg P - 1,0 + \lg M; \quad (92)$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -2,2 \rho + 1,6 + \lg M. \quad (93)$$

Для получения более достоверных результатов необходимо произвести расчет по нескольким показателям, а затем найти среднее логарифмическое значение ПДК<sub>Р.З</sub>. В качестве исходных переменных величин целесообразно брать поверхностное натяжение  $\sigma$  и температуру плавления  $t_{\text{пл}}$ . Менее точные значения ПДК<sub>Р.З</sub> получаются при учете поверхностного натяжения  $\sigma$  и плотности  $\rho$  и, наконец, еще менее точные – при использовании плотности  $\rho$  и температуры плавления  $t_{\text{пл}}$ .



Для веществ с резко выраженными специфическими и неспецифическими свойствами ориентировочные значения ПДК<sub>р.з</sub> значительно отклоняются от узаконенных. Для веществ неспецифического действия, т. е. обладающих, как правило, низкой химической активностью, расчетные величины оказываются заниженными, а у веществ с преимущественно специфическим действием и выраженной химической активностью рассчитанные ПДК<sub>р.з</sub> оказываются подчас весьма завышенными. Последнее обстоятельство наиболее опасно, так как может ориентировать исследователей на принятие значений ПДК, представляющих опасность для работающих.

Приведем поправки, которые необходимо вносить при расчете ПДК<sub>р.з</sub> для некоторых групп химических соединений

	lg ПДК <sub>р.з</sub>
Насыщенные алифатические углеводороды	+0,5
Насыщенные кетоны, спирты, простые и сложные эфиры жирного ряда	+0,5
Циклические насыщенные углеводороды с бензольным кольцом (за исключением бензола и первых членов ряда)	+0,5
Соединения с тройной связью в прямой цепи	-0,5
Амины жирного ряда	-1,0
Анилин и его производные	-1,0
Ангидриды кислот	-1,0
Циклические соединения, содержащие в боковой цепи группу NO <sub>2</sub>	-1,0
Соединения с группой ONO <sub>2</sub> в прямой цепи	-1,0
Соединения с двойной или тройной связью вместе с активными элементами или группой (Cl, Br, F, NO <sub>2</sub> , OH) в прямой цепи	-1,0
Вещества, содержащие эпоксигруппу	-1,5
Фосфорорганические соединения	-1,5
Альдегиды	-1,5
Соединения, отщепляющие группу CN	-2,0

### Пример расчета ПДК<sub>р.з</sub>.

Пары оксида этилена. Физические константы имеют следующие значения:

$$M = 44; \rho = 0,887 \text{ г/см}^3; t_{\text{кип}} = 10,7^\circ\text{C}.$$

Расчет производим по формулам (90), (91), (93):

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -0,01 \cdot M + 0,4 + \lg M = -0,01 \cdot 44 + 0,4 + 1,64 = 1,60;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -0,01 t_{\text{кип}} + 0,6 + \lg M = -0,01 \cdot 10,7 + 0,6 + 1,64 = 2,13;$$

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = -2,2 \cdot \rho + 1,6 + \lg M = -2,2 \cdot 0,887 + 1,6 + 1,64 = 1,29.$$

$$\text{Средний } \lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = (1,60 + 2,13 + 1,29) : 3 = 1,67$$

Для соединений, содержащих эпоксигруппу, предусмотрена поправка, равная 1,5:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 1,67 - 1,5 = 0,17;$$

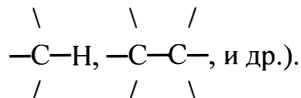
$$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 1,48 \approx 1,5 \text{ мг/м}^3 \text{ (узаконенная } \text{ПДК}_{\text{Р.З}} = 1 \text{ мг/м}^3 \text{)}.$$

### 10.5. Расчет $\text{ПДК}_{\text{Р.З}}$ по биологической активности химических связей

Для расчета ПДК веществ, находящихся в одних и тех же гомологических рядах с уже нормированными веществами, Г. Н. Заева предложила применять математическую зависимость. Предложенное уравнение учитывает гомологический ряд соединения, его молекулярный вес и биологическую активность  $J_i$  (в л/μМ) химических связей атомов в молекуле нормируемого вещества:

$$\text{ПДК}_{\text{Р.З}} = \frac{M}{\sum J_i} \cdot 1000 \quad (94)$$

В табл. 16 приведены значения  $J$  для разных рядов соединений, вычисленные как средние величины из данных по нормированным гомологам. Для определения  $\sum J_i$  нормируемого соединения необходимо наряду с использованием связи конкретного гомологического ряда включать и связи, общие для многих гомологических рядов (например



Наличие дифференцированных величин  $J$  в различных рядах (даже и для одних и тех же связей) позволяет учитывать специфику действия веществ.

Значения биологической активности химических связей  
нормированных соединений различных гомологических рядов

Химические связи	$J_i$ , л/μМ	Ряды соединений
$\backslash$ $C-H$ $//$	0,8	Предельные, непредельные, циклические, нециклические углеводороды
$\backslash$ / $C-C$ $//$ \\	51,4	Предельные нециклические углеводороды
$\backslash$ / $C=C$ $/$ \ (сопряженная связь)	242,4	Непредельные нециклические углеводороды
$\backslash$ / $C=C$ $/$ \ (связь обычная)	451,8	То же
$-C \equiv C-$	2097,1	Непредельные углеводороды с тройной связью
$\backslash$ / $C-C$ $//$ \\	173,7	Предельные циклические углеводороды
$\backslash$ / $C=C$ $/$ \ 	1126,5	Незамещенные ароматические углеводороды
$\backslash$ / $C=C$ $/$ \ 	507,9	Замещенные ароматические углеводороды с одной и двумя боковыми цепями
$\backslash$ / $C=C$ $/$ \ 	7057,9	Замещенные ароматические углеводороды с неправильной боковой связью
$N=O$	2230,3	Оксиды азота
$\backslash$ $N=O$ $/$	4460,6	Оксиды азота

$\begin{array}{c} \backslash \quad // \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	-6242,7	Нитросоединения алифатического ряда (одна связь у углерода)
$\begin{array}{c} \backslash \quad // \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	154446,3	Нитросоединения алифатического ряда (четыре связи у углерода) из тетранитрометана
$\begin{array}{c} \backslash \quad // \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	119027,8	Циклические моонитросоединения
$\begin{array}{c} \backslash \quad // \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	27970,0	Ароматические моонитросоединения
$\begin{array}{c} \backslash \quad // \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	77851,5	Ароматические динитросоединения
$\begin{array}{c} \backslash \quad // \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	66442,0	Ароматические тринитросоединения
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{N} - \text{H} \\ / \end{array}$	283,8	Аммиак
$-\text{C} \equiv \text{N}$	97856,8	Цианиды
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	6113,5	Первичные алифатические амины
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	1565,7	Вторичные алифатические амины
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	3266,2	Третичные алифатические амины
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	35914,6	Алифатические диамины
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	97551,4	Циклические амины

$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	33302,0	Ароматические амины
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	16680,8	Амиды
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{N} - \text{N} \\ / \quad \backslash \end{array}$	318864,8	Неорганические амины
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \end{array}$	4817,6	Гетероциклические соединения
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} = \text{N} - \\ / \end{array}$	9635,2	То же
$\text{C} = \text{O}$	1400,0	Оксид углерода
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} = \text{O} \\ / \end{array}$	213,8	Предельные кетоны
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} = \text{O} \\ / \end{array}$	8753,8	Циклические предельные кетоны
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} - \text{H} \\ // \end{array}$	21273,9	Предельные альдегиды (у карбонильной группы)
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} = \text{O} \\ / \end{array}$	-12517,8	Предельные альдегиды (у карбонильной группы)
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} - \text{O} - \\ // \end{array}$	21987,7	Нециклические оксиды
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} - \text{O} - \\ // \end{array}$	2465,7	Гетероциклические оксиды
$-\text{O}-\text{H}$	8507,9	Органические кислоты
$-\text{O}-\text{H}$	-21648,2	Одноатомные предельные спирты

$\begin{array}{c} \text{—O—H} \\ \text{—O—H} \end{array}$	10023,6	Непредельные спирты
$\begin{array}{c} \text{—O—H} \\ \text{—O—H} \end{array}$	-5214,5	Ароматические спирты
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C—O—} \\ // \end{array}$	68,1	Алифатические простые эфиры
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C—O—} \\ // \end{array}$	6535,3	Сложные эфиры предельных спиртов
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C—O—} \\ // \end{array}$	10306,9	Сложные эфиры непредельных спиртов
$\begin{array}{c} / \\ \text{—N=C} \\ \backslash \end{array}$	1644538,3	Алифатические изоцианиды
$\begin{array}{c} / \\ \text{—N=C} \\ \backslash \end{array}$	139778,4	Ароматические изоцианиды

## **11. РАСЧЕТ ПДК ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ**

Существующий в настоящее время принцип нормирования атмосферных загрязнений предусматривает установление двух типов ПДК – максимальных разовых и среднесуточных. Если расчет максимальных разовых ПДК опирается на значение порогов рефлекторного действия, то среднесуточные концентрации учитывают главным образом пороги резорбтивные. В том случае, когда порог токсического действия оказывается менее чувствительным, чем порог рефлекторный, ведущим в обосновании среднесуточных ПДК является порог рефлекторного воздействия. В подобных случаях среднесуточные и максимальные разовые ПДК, естественно, совпадают. Среди установленных в настоящее время ПДК атмосферных загрязнений для 66 химических соединений максимальная разовая равняется среднесуточной. Для 32 веществ максимальная разовая превышает среднесуточную в 2-10 раз. Подобное различие объясняется тем, что порог рефлекторного воздействия для некоторых веществ менее чувствительная величина, нежели токсический (например, для дивинила, малеинового ангидрида, сероуглерода, трихлорэтилена, оксида этилена и др.). Другое объяснение состоит в том, что при установлении среднесуточной ПДК коэффициент запаса был больше – с учетом возможного более выраженного токсического действия данного вещества (например, для анилина, бензола, метанола, толуолendiизоцианата, хлорофоса и др.). В то же время имеется группа веществ, у которых отсутствует порог рефлекторного действия (марганец, мышьяк, ртуть, свинец и его соединения и др.) или он выражен недостаточно четко (пятиоксид ванадия).

Для ряда веществ отсутствует среднесуточная ПДК атмосферных загрязнений. Это прежде всего соединения, для которых резорбтивный порог в настоящее время не представляется достаточно ясным (ацетальдегид, бутан, бутиловый спирт, диметилсульфид, диметилдисульфид, метафос, трикрезол).

### **11.1. Расчет максимальных разовых ПДК**

В результате математической обработки Ю. А. Кротов вывел формулы простой линейной регрессии, позволяющие на основании знания порогов обонятельного ощущения, изменений световой чувствительности глаза или биоэлектрической активности

коры головного мозга рассчитывать ориентировочные значения максимальных разовых ПДК атмосферных загрязнений. В формуле (96) в качестве исходной переменной величины были привлечены данные о порогах обонятельного ощущения:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{м.р}} = 0,96 \lg x_1 - 0,51, \quad (95)$$

где  $x_1$  – порог обоняния для наиболее чувствительных лиц, мг/м<sup>3</sup>.

Формула (97) учитывает световую чувствительность глаза:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{м.р}} = 0,93 \lg x_2 - 0,45, \quad (96)$$

где  $x_2$  – порог световой чувствительности глаза, мг/м<sup>3</sup>.

Формула (98) выведена при сравнении пороговых данных, полученных в результате изменения биоэлектрической активности коры головного мозга:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,97 \lg x_3 - 0,23, \quad (97)$$

где  $x_3$  – порог действия на биоэлектрическую активность коры головного мозга (в мг/м<sup>3</sup>).

Данные, полученные при сопоставлении наиболее чувствительного из порогов (обоняния, световой чувствительности глаза или биоэлектрической активности головного мозга), позволили вывести следующее уравнение:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{МР}} = 0,97 \lg x_4 - 0,23, \quad (98)$$

где  $x_4$  – пороговые данные по наиболее чувствительному рефлекторному тесту, мг/м<sup>3</sup>.

Приведенные выше формулы дают достаточно точные значения максимальных разовых ПДК атмосферных загрязнений. Для математически точной оценки выведенных уравнений следует применять статистический показатель  $S_{yx}$ . С этой целью необходимо установить, насколько значения максимальных разовых ПДК, вычисленных по уравнениям, отличаются от узаконенных значений ПДК (величина  $z$ ). Затем производится расчет среднеквадратичной ошибки по формуле

$$S_z = \sqrt{\frac{\sum z^2}{n}}.$$

Определив  $S_z$ , можно установить также  $S_{yx}$  – стандартную ошибку расчетных величин для всей совокупности сопоставляемых величин:

$$S_{yx} = \sqrt{\frac{n \cdot S_z^2}{n - 2}}.$$



Полученный статистический показатель  $S_{yx}$ , выраженный в логарифмах, указывает, в каких максимальных пределах могут отклоняться расчетные ПДК от их узаконенных данных в 66,6 % случаев использования данного уравнения. Таким образом, чем меньше  $S_{yx}$ , тем ближе расчетные величины к их принятым значениям. Так, по уравнению (96)  $S_{yx} = \pm 0,249$ . Следовательно, ПДК для 2/3 всех сопоставимых веществ, рассчитанных по этому уравнению, не будут отличаться от узаконенных более чем на  $\pm 0,249$  по логарифму, т. е. не более чем в 1,8 раза. По формуле (97)  $S_{yx} = \pm 0,276$ , т. е. отношение расчетных ПДК к узаконенным составляет 1,9. По формуле (98)  $S_{yx} = \pm 0,105$ , т. е. отношение расчетных ПДК к узаконенным не превышает 1,25 раза. По формуле (27)  $S_{yx} = \pm 0,139$ , т. е. отклонение от узаконенных ПДК находится в пределах 1,38 раза.

Для выведения расчетных значений максимальных разовых ПДК можно рекомендовать любую из приведенных выше формул. Все они дают высокий коэффициент корреляции  $r$ , достоверность которого для всех формул составляет менее 0,001.

Учитывая простоту установления порога обонятельного ощущения и достаточно высокую точность рассчитанных на его основе максимальных разовых ПДК, можно рекомендовать более широкое использование порогов запаха в качестве основания при вычислении ориентировочных значений ПДК по формуле (24).

## 11.2. Расчет среднесуточных ПДК

Среднесуточная ПДК атмосферных загрязнений должна опираться на порог токсического действия, т. е. она должна предусмотреть такие концентрации вредных веществ в атмосферном воздухе, которые будут безвредны при условии их круглосуточного вдыхания с воздухом. Однако подобное положение не всегда оправдано, так как среднесуточная ПДК не может быть выше максимальной разовой, а максимальная разовая опирается на порог рефлекторный. Таким образом, значительная часть среднесуточных ПДК по сути дела повторяет величину максимальной разовой ПДК. Учитывая это обстоятельство, для малотоксичных веществ, обладающих выраженным рефлекторным действием,

вполне применимо использование простого линейного уравнения, имеющего в качестве переменной величины порог обонятельного ощущения ( $r = +0,91$ ):

$$\lg \text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,86 \lg x - 0,79, \quad (99)$$

где  $x$  – порог обонятельного ощущения.

Полученные по этой формуле расчетные значения ПДК имеют весьма небольшие отклонения от узаконенных. Так, например, статистический показатель  $S_{yx} = 0,395$ , т. е. 2/3 всех рассчитанных показателей отличались от узаконенных не более чем в 2,5 раза, и лишь ПДК<sub>СС</sub> четырех веществ, рассчитанных по этой формуле, имели отклонения в 5-7 раз, а для пятиоксида ванадия отклонение было более чем в 10 раз. Однако применять эту формулу следует с осторожностью, в особенности в тех случаях, когда нормируются вещества, относящиеся к 1 и 2 классам токсичности.

Для вычисления ПДК атмосферных загрязнений желательно использовать значения ПДК вредных веществ в воздухе производственных помещений.

Е. И. Спыну и Л. Н. Иванова провели анализ ПДК вредных веществ в рабочей зоне и ПДК атмосферных загрязнений для 30 веществ, главным образом пестицидов, и предложили следующую формулу:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,88 \lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} - 2,16. \quad (100)$$

Предложенная формула имеет достаточно высокий коэффициент корреляции ( $r = +0,69$ ).

В работе А. О. Лойта, М. М. Кочанова и С. Д. Заугольников также рассматривается возможность использования нормативных значений ПДК воздушной среды рабочей зоны для расчета среднесуточных значений ПДК атмосферных загрязнений. Они сопоставили значения ПДК для 40 веществ. Коэффициент корреляции  $r = +0,65$ .

В работе Ю. А. Кротова для регрессионного анализа были привлечены нормативные данные ПДК<sub>Р.З</sub> и ПДК<sub>СС</sub> для 75 веществ различных классов опасности ( $r = +0,7$ ). В результате математической обработки выведена следующая формула:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,62 \lg \text{ПДК}_{\text{Р.З}} - 1,77. \quad (101)$$

При использовании данной формулы статистический показатель  $S_{yx} = \pm 0,692$ , т. е. 2/3 рассчитанных по этой формуле значений не более чем в 5 раз отличались от узаконенных. Анализ наибольших отклонений показывает, что для 17,3 % веществ эта величина превышает 10-кратную. В большинстве случаев она зависит от значительного преобладания чувствительности порога рефлекторного действия по сравнению с порогом токсическим.

Расчеты, произведенные по формуле (102), дают несколько меньшие отклонения от узаконенных среднесуточных значений ПДК. Так, например, при сравнении ориентировочных значений ПДК атмосферных загрязнений оказалось, что для 56 % веществ, рассчитанных по формуле (102), они оказались более точными, для 16 % равными и для 28 % худшими.

В тех случаях, когда нет более достоверных данных для включения их в расчетные уравнения, можно использовать данные по **среднесмертельным концентрациям**. Были отобраны данные, характеризующие 59 веществ. Выведенная формула (103) имела коэффициент корреляции  $r = + 0,68$ :

$$\lg \text{ПДК}_{\text{CC}} = 0,58 \lg \text{CL}_{50} - 1,6. \quad (102)$$

Статистический показатель для формулы (102)  $S_{yx} = 0,68$ , т. е. 2/3 расчетных величин имеет отклонения от узаконенных значений в пределах 5-кратного. Однако следует отметить, что имеется 15,3 % веществ, отклоняющихся от узаконенных более чем в 10 раз.

В следующей формуле в множественную корреляцию были включены данные о **порогах обонятельного ощущения** и значения ПДК воздушной среды производственных помещений. В результате получено уравнение

$$\lg \text{ПДК}_{\text{CC}} = 0,72 \lg x_1 + 0,22 \lg \text{ПДК}_{\text{P.3}} - 1,05, \quad (103)$$

где  $x_1$  – порог обонятельного ощущения.

Приведенная формула имеет достаточно высокий статистический показатель:  $S_{yx} = \pm 0,324$ . Таким образом, 2/3 расчетных среднесуточных ПДК имеют отклонения от узаконенных в пределах 2-кратного. Рассчитанные по этой формуле ориентировочные значения ПДК дают значительно лучшие показатели, нежели формулы (99), (100) и (101).

В следующей формуле наряду с **порогом обонятельного ощущения** используются материалы о **среднесмертельной концентрации** сравниваемых веществ. Выведено уравнение множественной линейной регрессии:

$$\lg \text{ПДК}_{\text{СС}} = 0,81 \lg x_1 + 0,1 \lg \text{CL}_{50} - 0,86, \quad (104)$$

где  $x_1$  – порог обонятельного ощущения.

Статистический показатель этой формулы  $S_{yx} = 0,370$ , т. е. 2/3 веществ укладываются в отклонения, не превышающие 2,3 раза от узаконенных величин ПДК. Однако следует отметить относительно малую значимость коэффициента у  $\text{CL}_{50}$  [в формуле (103) он равен 0,22], т. е. удельный вес показателя токсичности здесь значительно меньший. Такое положение вполне объяснимо: коэффициент корреляции между  $\text{CL}_{50}$  и  $\text{ПДК}_{\text{СС}}$ , полученный при использовании формулы (102), относительно мал, что и привело к снижению значимости  $\text{CL}_{50}$  при включении ее в расчет множественной линейной регрессии.

Применение формулы (104) может быть рекомендовано в тех случаях, когда отсутствуют материалы по ПДК для воздушной зоны производственных помещений.

Использование уравнений множественной линейной регрессии, опирающихся как на токсикологические, так и на рефлекторные показатели, дает значительно большее приближение расчетных значений ПДК к узаконенным [формулы (103) и (104)].

Значения среднесмертельной концентрации и среднесмертельной дозы вредных веществ, а также некоторые физико-химические константы, необходимые для расчета по приведенным формулам, приведены в [18].

**КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ  
И  
ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ**

**Классификация вредных веществ и отравлений**

1. Токсикокинетика и токсикодинамика – разделы токсикологии
  - а) теоретической;
  - б) профилактической;
  - в) клинической.
2. Классификация вредных веществ по назначению насчитывает
  - а) 6 групп;
  - б) 4 группы;
  - в) 8 групп.
3. Бензол относится к
  - а) неорганическим соединениям;
  - б) органическим соединениям;
  - в) элементарноорганическим соединениям.
4. Дыхательные пути – основной путь поступления ядов в организм
  - а) при стихийных бедствиях;
  - б) в быту;
  - в) на производстве.
5. Мутагенные, канцерогенные, сенсибилизирующие вредные вещества – группы из классификации
  - а) по степени опасности;
  - б) по избирательной токсичности;
  - в) по характеру действия на организм.
6. Наибольшую опасность представляют вещества
  - а) 1-го класса опасности;
  - б) 4-го класса опасности;
  - в) 5 класса опасности.

7. Классификация вредных веществ по степени опасности насчитывает
- а) 4 класса;
  - б) 6 классов;
  - в) 3 класса.
8. Гербициды предназначены для уничтожения
- а) растений;
  - б) личинок насекомых;
  - в) сорных видов рыб.
9. Аттрактанты предназначены для
- а) привлечения насекомых;
  - б) отпугивания насекомых;
  - в) уничтожения насекомых.
10. Для удаления листьев с растений используют
- а) репелленты
  - б) дефолианты;
  - в) ихтиоциды.
11. Пестициды, разлагающиеся в течение 15 дней, относятся к
- а) малостойким;
  - б) стойким;
  - в) очень стойким.
12. Период полураспада стойких пестицидов
- а) 1-2 года;
  - б) 1-6 мес.;
  - в) 6 мес. - 1 год.
13. Алкогольная интоксикация относится к отравлениям
- а) случайным;
  - б) преднамеренным;
  - в) криминальным.

14. Среди бытовых отравлений преобладают
- а) пероральные;
  - б) ингаляционные;
  - в) перкутантные.
15. При перкутантных отравлениях вредные вещества попадают в организм через
- а) желудочно-кишечный тракт;
  - б) кожу;
  - в) дыхательные пути.
16. Какой из названных критериев не используется для классификации пестицидов?
- а) тератогенность;
  - б) эмбриотоксичность;
  - в) фиброгенность.

## КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ № 2

### Параметры и основные закономерности токсикометрии

1. Какой из приведенных параметров токсикометрии не относится к экспериментальным?
- а)  $CL_{50}$ ;
  - б)  $DL_{100}$ ;
  - в)  $Z_{ch}$ .
2. Степень токсичности – величина, обратная
- а) средней смертельной дозе;
  - б) абсолютно смертельной дозе;
  - в) коэффициенту кумуляции.
3. Какой параметр имеет наибольшее значение для одного и того же вещества?
- а)  $CL_{50}$ ;
  - б)  $CL_{100}$ ;
  - в)  $Lim_{Ch}$ .



4. Какой параметр имеет наименьшее значение для одного и того же вещества?
- а)  $\text{Lim}_{\text{Ch}}$ ;
  - б)  $\text{Lim}_{\text{ac}}$ ;
  - в)  $\text{DL}_{50}$ .
5. О выраженной способности вещества к кумуляции свидетельствует коэффициент кумуляции
- а) от 1 до 3;
  - б) от 3 до 5;
  - в) более 5.
6. Коэффициент кумуляции менее 1 свидетельствует о способности вещества к кумуляции
- а) выраженной;
  - б) слабой;
  - в) сверхкумуляции.
7. Укажите правильную формулу
- а)  $\text{КВИО} = \text{CL}_{50} / \text{C}_{20}$ ;
  - б)  $\text{КВИО} = \text{C}_{20} / \text{CL}_{50}$ ;
  - в)  $\text{КВИО} = \text{C}_{20} / \text{CL}_{100}$ .
8. Чем больше  $Z_{\text{ch}}$ , тем
- а) больше опасность развития хронического отравления;
  - б) меньше опасность развития острого отравления;
  - в) больше опасность развития острого отравления.
9. Чем уже  $Z_{\text{ac}}$ , тем
- а) больше опасность развития хронического отравления;
  - б) больше опасность развития острого отравления;
  - в) меньше опасность развития острого отравления.
10.  $Z_{\text{biol}}$  позволяет судить
- а) о способности к кумуляции;
  - б) об опасности развития хронического отравления;
  - в) об опасности развития острого отравления.

11. При увеличении КВИО коэффициент запаса
- а) увеличивается;
  - б) уменьшается;
  - в) остается неизменным.
12. ПДК рассчитывают по
- а)  $\text{Lim}_{\text{Ch}}$ ;
  - б)  $\text{CL}_{50}$ ;
  - в)  $\text{Lim}_{\text{ac}}$ .
13. Для определения класса опасности используют
- а) 8 показателей;
  - б) 7 показателей;
  - в) 5 показателей.
14. ПДК в воздухе рабочей зоны
- а) больше, чем в воздухе населенных мест;
  - б) меньше, чем в воздухе населенных мест;
  - в) равна ПДК в воздухе населенных мест.
15. ОБУВ – это
- а) обязательный безопасный уровень выбросов;
  - б) ориентировочно безопасный уровень воздействия;
  - в) оценка базового уровня выбросов.
16. При установлении класса опасности определяющим является
- а) показатель, свидетельствующий о наибольшей опасности;
  - б)  $\text{CL}_{50}$ ;
  - в)  $\text{ПДК}_{\text{р.з.}}$ .

## КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ № 3

### Токсикокинетика

1. Токсикокинетика изучает
- а) действие вещества на организм;
  - б) действие организма на вещество;
  - в) пути поступления веществ в организм.

2. Какой вид транспорта веществ через мембраны не требует затрат энергии?
- а) пиноцитоз;
  - б) диффузия;
  - в) активный транспорт.
3. Скорость диффузии
- а) прямо пропорциональна площади мембраны;
  - б) обратно пропорциональна площади мембраны;
  - в) не зависит от площади мембраны.
4. Ингаляционный путь поступления ядов в организм наиболее часто встречается
- а) на производстве;
  - б) в быту;
  - в) при стихийных бедствиях.
5. При работе в атмосфере нереагирующих газов скорость насыщения крови ядом
- а) сначала велика, затем падает;
  - б) сначала мала, затем возрастает;
  - в) постоянна.
6. При работе с реагирующими газами опасность развития отравления
- а) тем больше, чем дольше длится работа;
  - б) тем меньше, чем дольше длится работа;
  - в) не зависит от времени.
7. Всасывание ядов происходит в основном в
- а) полости рта;
  - б) желудке;
  - в) тонком кишечнике.
8. Чем больше летучесть, тем
- а) меньше яда всасывается через кожу;
  - б) больше яда всасывается через кожу;
  - в) меньше опасность развития ингаляционного отравления.

9. Наиболее важным средством транспортировки ядов в организме является
- а) лимфа;
  - б) кровь;
  - в) моча.
10. Количество внеклеточной жидкости
- а) больше, чем внутриклеточной;
  - б) меньше, чем внутриклеточной;
  - в) равно количеству внутриклеточной.
11. Растворимость неэлектролитов в жирах
- а) способствует проникновению в клетки;
  - б) затрудняет проникновение в клетки;
  - в) не влияет на проникновение в клетки.
12. Реакции биотрансформации происходят в основном в присутствии
- а) витаминов;
  - б) ферментов;
  - в) эритроцитов.
13. Основным местом биотрансформации являются клетки
- а) почек;
  - б) печени;
  - в) мозга.
14. Реакции 1 фазы биотрансформации не включают
- а) гидролиз;
  - б) конденсацию;
  - в) окисление.
15. Главный орган выведения вредных веществ – это
- а) почки;
  - б) печень;
  - в) легкие.

16. Чем меньше коэффициент растворимости в воде летучего вещества,

- а) тем быстрее происходит его выделение через легкие;
- б) тем медленнее происходит его выделение через легкие;
- в) тем быстрее происходит его выделение через почки.

## КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ № 4

### Факторы, определяющие развитие отравлений

1. Видовая чувствительность, половая принадлежность, влияние биоритмов относятся к факторам
  - а) основным, относящимся к ядам;
  - б) основным, характеризующим пострадавшего;
  - в) дополнительным, влияющим на пострадавшего.
2. Температура, влажность, шум, вибрация относятся к факторам
  - а) основным, относящимся к ядам;
  - б) дополнительным, относящимся к «токсической ситуации»;
  - в) дополнительным, влияющим на пострадавшего.
3. К основным факторам, относящимся к ядам, не принадлежат
  - а) физико-химические свойства;
  - б) способ и скорость поступления яда в организм;
  - в) возможность развития аллергии и токсикомании.
4. Наибольшим наркотическим действием обладает
  - а)  $C_5H_{12}$ ;
  - б)  $C_6H_{14}$ ;
  - в)  $C_8H_{18}$ .
5. Наркотическое действие усиливается в ряду
  - а)  $C_2H_5(OH)$ ,  $C_3H_7(OH)$ ,  $C_4H_9(OH)$ ;
  - б)  $C_4H_9(OH)$ ,  $C_3H_7(OH)$ ,  $C_2H_5(OH)$ ;
  - в)  $C_4H_9(OH)$ ,  $C_2H_5(OH)$ ,  $C_3H_7(OH)$ .

6. Наибольшей биологической активностью обладает
- $\text{CH} \equiv \text{CH}$ ;
  - $\text{CH}_3 - \text{CH}_3$ ;
  - $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$ .
7. С увеличением кратности связей наркотическое действие
- уменьшается;
  - возрастает;
  - не меняется.
8. Введение в нитросоединения бензола атома хлора
- увеличивает токсичность;
  - уменьшает токсичность;
  - не влияет на токсичность.
9. Привыкание
- возникает только к отдельным ядам;
  - возникает в какой-то мере ко всем ядам;
  - к ядам не возникает никогда.
10. Наиболее благополучное состояние организма характерно для
- начальной фазы хронического отравления;
  - второй фазы хронического отравления;
  - третьей фазы хронического отравления.
11. Какая теория не относится к объяснению механизма привыкания?
- ферментативная;
  - метаболическая;
  - оккупационная.
12. При аддитивном действии токсичных веществ суммарный эффект
- больше суммы эффектов действующих компонентов;
  - равен сумме эффектов действующих компонентов;
  - меньше суммы эффектов действующих компонентов.

13. При потенцированном действии токсичных веществ суммарный эффект

- а) больше суммы эффектов действующих компонентов;
- б) меньше сумме эффектов действующих компонентов;
- а) равен сумме эффектов действующих компонентов.

14. Суммарный эффект меньше суммы эффектов действующих компонентов при

- а) потенцированном действии;
- б) независимом действии;
- в) антагонистическом действии.

15. При аддитивном действии должно соблюдаться условие

$$\text{а) } \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{\text{ПДК}_i} \leq 1; \quad \text{б) } \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{\text{ПДК}_i} \geq 1; \quad \text{в) } \sum_{i=1}^n \frac{\text{ПДК}_i}{C_i} \leq 1.$$

16. При сочетанном действии шум и вибрация

- а) усиливают токсичное действие вредных химических веществ;
- б) уменьшают токсичное действие вредных химических веществ;
- в) не влияют на силу действия вредных химических веществ.

## «Определение класса опасности вредных веществ»

Практическое занятие предназначено для освоения теоретических знаний и получения навыков по определению класса опасности вредных веществ в соответствии с ГОСТ 12.1 007-76.

Перед началом работы внимательно изучить разделы 2.1., 2.2, 2.3. учебного пособия и ознакомиться с содержанием ГОСТа 12.1 007-76. Затем приступить к решению задач.

Каждый студент выполняет задание по своему варианту. Номер варианта выдается преподавателем и состоит из двух цифр. Первая цифра соответствует номеру первого вещества из таблицы с исходными данными, вторая – номеру второго вещества. Для этих двух веществ следует:

- 1) определить класс опасности по показателям токсикометрии и назвать определяющий показатель;
- 2) указать название и единицы измерения приведенных показателей токсикометрии;
- 3) определить порог однократного действия  $Lim_{ac}$ ;
- 4) подсчитать порог хронического действия  $Lim_{ch}$ ;
- 5) определить летучесть;
- 6) определить зону биологического действия  $Z_{biol}$ ;
- 7) указать, какое вещество более опасно в плане развития острых и хронических заболеваний.

Исходные данные для расчетов приведены в табл. 17

*Таблица 17*

Исходные данные для расчетов

№ вещества	ПДК <sub>р.з.</sub>	DL <sub>50</sub> <sup>Ж</sup>	DL <sub>50</sub> <sup>К</sup>	CL <sub>50</sub>	Z <sub>ac</sub>	Z <sub>ch</sub>	КВНО
1	0,15	26	90	100	3	30	216
2	20	14	400	1700	14	6	58
3	14	48	520	620	16	8	75
4	17	225	2200	3000	5	7	32
5	0,06	200	50	5500	18	4	318
6	800	1500	3000	60000	58	2,5	2,4
7	0,02	360	240	400	13	3	340
8	1	4500	160	4800	65	1	26
9	3	380	690	456	79	27	2,0
10	0,8	50	45	720	4	31	1,0



### **«Определение среднесменной концентрации расчетным методом»**

Целью практического занятия является расчет среднесменной концентрации вещества в воздухе рабочей зоны.

Среднесменная предельно допустимая концентрация – ПДК<sub>СС</sub> – предельная концентрация, усредненная за 8-часовую рабочую смену.

Контроль содержания вредных веществ проводится при сравнении умеренных концентраций с их предельно допустимыми значениями.

Среднесменные концентрации необходимы для расчета индивидуальной экспозиции, выявления связи изменения состояния здоровья работающих с их профессиональной деятельностью.

При выделении в воздушную среду нескольких химических веществ или сложной смеси известного и относительно постоянного состава контроль загрязнений воздуха допускается проводить как по ведущим (определяющим клинические проявления интоксикации), так и по наиболее характерным для данной смеси компонентам.

Контроль за соблюдением среднесменной ПДК проводится применительно к определенной профессиональной группе или конкретному работнику. Для характеристики профессиональной группы среднесменную концентрацию определяют не менее чем у 10 % работников данной профессии. Среднесменные концентрации измеряют как для рабочих основных профессий, так и для вспомогательного персонала, который по характеру работы может подвергаться действию вредных веществ (слесари, ремонтники, электрики и др.).

Измерение среднесменных концентраций приборами индивидуального контроля проводится при непрерывном или последовательном отборе в течение всей смены, но не менее 75 % ее продолжительности, при условии охвата всех производственных операций, включая перерывы (нерегламентированные), пребывание в операторных и др. При этом количество отобранных за

смену проб зависит от концентрации вещества в воздухе и определяется методом контроля. Для достоверной характеристики воздушной среды необходимо получить данные не менее чем по трем сменам.

Среднесменную концентрацию можно определить на основе отдельных измерений с учетом всех технологических операций (основных и вспомогательных) и перерывов в работе. Количество проб при этом зависит от числа технологических операций, их длительности, но, как правило, должно быть не менее пяти. В этом случае среднесменная концентрация рассчитывается как концентрация средневзвешенная во время смены.

Для расчета заполняем табл. 18, в которую вносятся все операции технологического процесса, их длительность, длительность отбора каждой пробы и соответствующие ей концентрации.

Если работник в течение смены выходит из помещения или находится на участках, где заведомо нет контролируемого вещества, то в графе 2 отмечают, чем он был занят, а в графе 5 ставят «0».

Далее подсчитывают среднюю концентрацию ( $K_0$ ) для каждой операции:

$$K_0 = \frac{K_1 \cdot t_1 + K_2 \cdot t_2 + \dots + K_n \cdot t_n}{t_1 + t_2 + \dots + t_n}$$

где  $K_1, K_2, \dots, K_n$  – концентрации вещества;  $t_1, t_2, \dots, t_n$  – время отбора пробы.

Результаты заносим в графу 6.

По значениям средних концентраций за операцию ( $K_0$ ) и длительности операций ( $T$ ) рассчитывают среднесменную концентрацию ( $K_{CC}$ ) как средневзвешенную величину за смену.

$$K_0 = \frac{K_{01} \cdot T_1 + K_{02} \cdot T_2 + \dots + K_{0n} \cdot T_{0n}}{\Sigma T}$$

где  $K_{01}, K_{02}, \dots, K_{0n}$  – средняя концентрация за операцию;  $T_1, T_2, \dots, T_{0n}$  – продолжительность операций.

В графу 7 вносят статистические показатели, характеризующие процесс загрязнения воздуха рабочей зоны в течение смены.

*Минимальная концентрация* – определенная в течение всей рабочей смены.

*Максимальная концентрация* – средневзвешенная концентрация, определенная в течение всей рабочей смены.

Определение среднесменной концентрации расчетным методом  
Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Профессия \_\_\_\_\_

Предприятие \_\_\_\_\_

Цех, производство \_\_\_\_\_

Наименование вещества \_\_\_\_\_

Наименование и краткое описание этапа произв. процесса	Длительность операции, Т, мин.	Длительность отбора пробы, t, мин.	Концентрация вещества в пробе, $K$ , мг/м <sup>3</sup>	Произведение Концентрации на время, $K \cdot t$	Средняя концентрация за операцию, $K_0$ , мг/м <sup>3</sup>	Статистические показатели, характеризующие содержание вредного вещества в воздухе раб. зоны в течение смены
1	2	3	4	5	6	7
						Среднесменная концентрация ( $K_{cc}$ ), мг/м <sup>3</sup>
						Максимальная Концентрация в течение смены ( $K_{max}$ ), мг/м <sup>3</sup>
						Минимальная концентрация в течение смены ( $K_{min}$ ), мг/м <sup>3</sup>
						Медиана ( $Me$ )
						Стандартное геометрическое отклонение ( $\sigma_g$ )

*Медиана (Me)* – безразмерное среднее геометрическое значение концентрации вредного вещества, которая делит всю совокупность концентраций на две равные части: 50% проб выше

значения медианы, а 50% – ниже. Медиана рассчитывается по формуле:

$$\ln Me = \frac{t_1 \ln K_1 + t_2 \ln K_2 \dots t_n \ln K_n}{\Sigma t}$$

$$Me = e^{\ln Me}$$

где  $K_1, K_2, \dots, K_n$  – концентрации вещества;  $t_1, t_2 \dots t_n$  – время отбора пробы.

*Стандартное геометрическое отклонение ( $\sigma_g$ )*, характеризующее пределы колебаний концентраций, рассчитывается по формуле:

$$\sigma_g = e^{\sqrt{2 \ln \frac{K_{cc}}{Me}}},$$

где  $K_{cc}$  – среднесменная концентрация;  $Me$  – медиана.

Стандартное геометрическое отклонение, не превышающее 3, свидетельствует о стабильности концентраций в воздухе рабочей зоны и не требует повышенной частоты контроля;  $\sigma_g$  более 6 указывает на значительные колебания концентраций в течение смены и необходимость увеличения частоты контроля среднесменных концентраций для данной профессиональной группы.

## ЗАДАНИЕ

Определить среднесменную концентрацию и сравнить ее с ПДК. Исходные данные приведены в табл. 19. Жирная черта разделяет некоторые этапы производственного процесса.

Конкретные данные выбираются в соответствии с шифром, состоящим из четырех цифр. Первая цифра – номер вредного вещества, вторая – длительность операции, третья – длительность отбора пробы, четвертая – концентрация вещества в пробе.

Сделать выводы о стабильности концентраций в воздухе рабочей зоны.

Данные о ПДК вредных веществ взять из справочной литературы или из приложения В данного учебного пособия.

Таблица 19

## Исходные данные для расчета

Вещество	Длительность операции, Т, мин.			Длительность отбора разовой пробы, t, мин.			Концентрация вещества в пробе, К, мг/м <sup>3</sup>		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1. Аммиак 2. Серы диоксид 3. Бензол	65	75	50	3	8	10	28,3	15,3	4,3
				7	10	5	20,0	28,2	8,7
				10	12	8	18,3	30,1	7,2
				5	3	7	26,9	19,4	4,5
	184	192	147	15	12	7	29,1	26,2	8,6
				13	10	18	32,4	19,3	9,2
				28	25	20	27,5	21,5	4,2
				30	24	15	25,6	22,7	7,1
				10	8	10	24,0	27,0	5,0
	50	55	23	3	6	5	27,2	25,0	3,6
				5	4	4	24,8	24,6	8,2
				4	3	3	28,2	29,1	4,7
				7	4	5	22,0	27,3	7,0
	181	158	260	40	35	30	20,1	17,2	5,0
				10	5	12	17,3	16,0	6,3
				16	25	28	19,9	14,3	4,8

Пример расчета дан в табл. 20.

Определение среднесменной концентрации расчетным методом

Ф.И.О. Сидоров Иван Петрович

Профессия Оператор компрессорной установки

Предприятие Мясокомбинат

Цех, производство Холодильный цех

Наименование вещества Аммиак

Наименование и краткое описание этапа произв. процесса	Длительность операции, Т, мин.	Длительность отбора пробы, t, мин.	Концентрация вещества в пробе, К, мг/м <sup>3</sup>	Произведение концентрации на время, К · t	Средняя концентрация за операцию, К <sub>ср</sub> , мг/м <sup>3</sup>	Статистические показатели, характеризующие содержание вредного вещества в воздухе раб. зоны в течение смены
1	2	3	4	5	6	7
Этап 1	70	10	40,5	405,0	91,9	Среднесменная концентрация  К <sub>сс</sub> = 27,9 мг/м <sup>3</sup>
		7	59,5	416,5		
		5	173,3	866,5		
		10	110,6	1106,0		
		5	121,1	605,5		
Этап 2	193	21	18,8	394,8	20,2	Максимальная концентрация в течение смены К <sub>max</sub> = 173,3 мг/м <sup>3</sup>
		38	17,8	676,4		
		13	29,9	388,7		
		15	20,0	300,0		
Этап 3	150	10	39,4	394,0	21,5	Минимальная концентрация в течение смены К <sub>мин</sub> = 4,0 мг/м <sup>3</sup>  Медиана Me = 18,4
		30	14,2	426,0		
		11	23,7	260,7		
		10	23,3	233,0		
Этап 4	67	15	21,5	322,5	9,5	Стандартное геометрическое отклонение σ <sub>г</sub> = 2,6
		16	11,8	188,8		
		40	4,0	160,0		

### **«Комбинированное действие вредных веществ»**

Целью данного занятия является изучение условий безопасности в случае одновременного присутствия в воздухе рабочей зоны нескольких вредных химических веществ. В реальных условиях производства такая ситуация встречается наиболее часто.

Порядок выполнения работы.

1. Изучить раздел учебного пособия «Комбинированное действие вредных веществ».
2. Решить предложенные задачи по определению фактических и предельно допустимых концентраций веществ. Номер варианта соответствует номеру студента в списке.

#### **ЗАДАЧА № 1.**

В воздухе рабочей зоны одновременно присутствуют три вредных вещества однонаправленного действия. Даны фактические концентрации ( $C_1$  и  $C_2$ ) первых двух из этих веществ. Определить, какой должна быть фактическая концентрация третьего вещества, чтобы соблюдались условия безопасности. ПДК вредных веществ выбрать из справочной литературы или приложения В. Исходные данные приведены в табл. 21.

Таблица 21

№ варианта	Комбинации веществ с эффектом суммации	C <sub>1</sub> , мг/м <sup>3</sup>	C <sub>2</sub> , мг/м <sup>3</sup>
1	Азота диоксид, гексан, углерода оксид	0,6	20
2	Азота диоксид, гексан, серы диоксид	0,8	60
3	Углерода оксид, азота диоксид, гексан	5	1
4	Азота диоксид, серы диоксид, углерода оксид,	1	3
5	Азота диоксид, серы диоксид, фенол	0,5	4
6	Аммиак, гидросульфид (сероводород), формальдегид	5	1,5
7	Аммиак формальдегид и гидросульфид (сероводород)	4	0,6
8	Формальдегид, аммиак и сероводород	0,25	3
9	Озон, азота диоксид и формальдегид	0,03	1
10	1,2-дихлорпропан, 1,2,3-трихлорпропан и тетрахлорэтилен	2	1
11	Сернокислые медь, кобальт и серы диоксид	0,2	0,005
12	Сернокислые медь, кобальт, никель	0,3	0,002
13	Сернокислые кобальт, никель и серы диоксид	0,003	0,1
14	Кислоты соляная, серная и азотная	2	0,4
15	Кислоты серная, соляная и азотная	0,3	1
16	Кислоты азотная, соляная и серная	0,9	1,5
17	Фурфурол, метиловый и этиловый спирты	0,1	2
18	Метиловый и этиловый спирты, фурфурол	1	200
19	Фурфурол, этиловый и метиловый спирты	0,2	300
20	Серы диоксид, углерода оксид и пыль кварцсодержащая	3	7

## ЗАДАЧА № 2.

В цехе соблюдаются условия безопасности по требованиям к воздуху рабочей зоны. Известны концентрации двух веществ аддитивного действия, присутствующих в воздухе, и ПДК одного из них. В каких пределах находится ПДК второго вещества? Соответствует ли полученный результат требованиям нормативных документов? Исходные данные приведены в табл. 22.



Таблица 22

№ варианта	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	ПДК <sub>1</sub>
1	25	40	50
2	4	11	12
3	18	0,5	40
4	30	0,6	100
5	24	120	150
6	0,8	15	1
7	4	0,8	10
8	8	15	20
9	17	82	50
10	0,7	13	1
11	0,03	10	0,5
12	36	2	50
13	0,9	5	2
14	94	6	1000
15	1	0,2	4
16	2	1	5
17	5	56	10
18	34	12	50
19	63	48	100
20	7	9	15

### ЗАДАЧА № 3.

Даны два вещества одностороннего действия и их фактические концентрации. Выяснить, выполняются ли требования безопасности к воздуху рабочей зоны. Исходные данные приведены в табл. 23. ПДК веществ взять из нормативной литературы или из приложения В.

Таблица 23

№ вари- анта	Названия веществ	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
1	Гидросульфид (сероводород) и углерод дисульфид (сероуглерод)	2	2
2	Аммиак и формальдегид	9	0,3
3	Мышьяка триоксид и германий	0,007	1
4	Аммиак и гидросульфид (сероводород)	18	1
5	Ацетальдегид и этенилацетат (винилацетат)	2	3
6	Бензол и ацетофенон	4	0,1
7	Бромметан и сероуглерод	3	2
8	Гидросульфид (сероводород) и аммиак	0,6	10
9	Гидросульфид (сероводород) и формальдегид	0,7	0,3
10	Диванадия пентоксид и серы диоксид	0,2	3
11	Азота диоксид, углерода оксид	1	16
12	Серы диоксид и никель металлический	7	0,04
13	Серы диоксид и серная кислота	6	4
14	Циклогексан и бензол	40	2,5
15	Серы диоксид и фенол	6	0,1
16	Серы диоксид, углерода оксид	8	12
17	Уксусная кислота и ацетангидрид	3	1
18	Фенол и метилфенилкетон (ацетофенон)	0,2	4
19	Формальдегид и гидрохлорид (соляная кислота)	0,4	2
20	Гексан, углерода оксид	28	9

#### ЗАДАЧА № 4.

В воздухе рабочей зоны одновременно присутствуют диоксид азота и оксид углерода. Фактическая концентрация одного вещества известна. Определить, какой должна быть концентрация другого, чтобы соблюдались условия безопасности. Указать, каким видом комбинированного действия обладают эти вещества. Исходные данные приведены в табл. 24.

Таблица 24

№ варианта	Концентрация NO <sub>2</sub>	Концентрация CO
1	3,0	-
2	1,5	-
3	2,0	-
4	0,7	-
5	0,5	-
6	0,6	-
7	4,0	-
8	4,5	-
9	3,5	-
10	2,5	-

№ варианта	Концентрация NO <sub>2</sub>	Концентрация CO
11	-	10
12	-	11
13	-	15
14	-	5
15	-	4
16	-	12
17	-	7
18	-	8
19	-	16
20	-	18

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 4

### Определение класса опасности промышленных отходов

Одним из обязательных требований для предприятия является оформление лицензии на природопользование. Лицензия предполагает расчет лимита на захоронение отходов. Для выполнения этого расчета требуется определить класс опасности отходов. Существующие классификаторы позволяют определить этот класс без дополнительных расчетов. Но на практике встречаются вещества, данные о которых отсутствуют в классификаторах. Кроме того, отходы чаще всего не сортируются, что затрудняет решение задачи. В этом случае следует руководствоваться методическими рекомендациями по расчетному определению класса токсичности промышленных отходов, утвержденных Минздравом 13.05.87, № 4286-87.

Определение класса опасности промышленных отходов делается в целях их раздельного сбора, затаривания, погрузки на транспорт, доставки на полигон для раздельного захоронения в соответствии с классом опасности. Класс опасности определяется токсичностью промышленных отходов.

Токсичные отходы – это отходы, содержащие особо вредные для здоровья населения и природы вещества.

## 1. Определение класса опасности при наличии предельно допустимой концентрации в почве (ПДК<sub>п</sub>)

Определение класса опасности отходов производится в соответствии с нормативными материалами «Предельное содержание токсичных соединений в промышленных отходах, обуславливающее отнесение этих отходов к категории по токсичности» № 3170-84.

Для определения класса опасности отходов необходимо знать предельно допустимые концентрации в почве (ПДК<sub>п</sub>).

ПДК<sub>п</sub> – это такая концентрация химического вещества (в мг на 1 кг почвы) в пахотном слое почвы, которая не вызывает прямого или косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой окружающую среду и здоровье человека, а также не ухудшает способность почвы к самоочищению.

Существует четыре разновидности ПДК<sub>п</sub> в зависимости от пути миграции химических веществ в сопредельные среды:

ТВ – транслокационный показатель, характеризующий переход химического вещества из почвы через корневую систему в зеленую массу и плоды растений;

МА – миграционный воздушный показатель, характеризующий переход химического вещества из почвы в атмосферу;

МВ – миграционный водный показатель, характеризующий переход из почвы в подземные грунтовые воды и водоисточники;

ОС – общесанитарный показатель, характеризующий влияние химического вещества на самоочищающую способность почвы и микробоценоз.

Расчет индекса опасности ведут по формуле:

$$K_i = \frac{\text{ПДК}_i}{(S_i + C_{B_i})}, \quad (1)$$

где ПДК<sub>i</sub> – предельно допустимая концентрация в почве для данного химического вещества, содержащегося в смеси, мг/кг; i – порядковый номер данного компонента; S<sub>i</sub> – коэффициент растворимости в воде; C<sub>B<sub>i</sub></sub> – содержание данного компонента в общей массе отходов.

ПДК<sub>п</sub> находят по спискам № 3210-85 и № 2546-82 Министерства здравоохранения, либо по ГОСТ 17.4.02-83, ПДК<sub>п</sub> для отдельных веществ приведены в табл. 25.

Таблица 25

Предельно допустимые концентрации вредных веществ в почве,

ПДК<sub>п</sub>

№ п/п	Вещество	ПДК <sub>п</sub> , мг/кг	№ п/п	Вещество	ПДК <sub>п</sub> , мг/кг
1	Амибен	0,5	9	Мезоранил	0,1
2	Бензол	0,3	10	Мышьяк	2
3	Гетерофос	0,05	11	Никель	4
4	Глифосфат	0,15	12	Олово	4,5
5	Дигидрел	0,5	13	Плондрел	0,15
6	Дропп	0,05	14	Ртуть	2,1
7	Железо	10	15	Сапрол	0,03
8	Карагард	0,4	16	Хостаквик	0,2

Для определения коэффициента растворимости  $S_i$  с помощью справочников[23,25] находят растворимость данного химического вещества или соединения в воде в граммах на 100 г воды при температуре 25 °С и делят найденную величину на 100. В большинстве случаев коэффициент растворимости находится в пределах от 0 до 1.

Для ряда веществ растворимость приведена в таблице 26.

Таблица 26

Растворимость различных веществ в воде

№ п/п	Вещество	Растворимость, г/100 г воды	№ п/п	Вещество	Растворимость, г/100 г воды
1	Алюминия оксид	н.р.	23	Метилпропилкетон	6
2	Амибен	0,07	24	Метилциклогексилкетон	н.р.
3	Ангидрид фталевый	н.р.	25	Мышьяк	н.р.
4	Бензол	0,179	26	Никель	н.р.
5	Бутил хлористый	0,066	27	Олово	н.р.
6	Гексахлорсилол	н.р.	28	Перфтордиэтилметиламин	н.р.

7	Гетерофос	н.р.	29	Плондрел	0,0133
8	Глифосфат	н.р.	30	Ртуть	н.р.
9	Дивинил	н.р.	31	Ртуть хлористая	6,59
10	Дигидрел	50	32	Сапрол	0,0029
11	Диметилвинилкарбонал	17,7	33	Свинец хлористый	0,064
12	Диметилэпоксипропан	97,7	34	Спирт циклогексильный	5,37
13	Дихлортолуол	0,1	35	Стирол	н.р.
14	Дропп	0,053	36	Тетрахлорбутадиен	0,013
15	Железо	н.р.	37	Толуол	0,057
16	Изопрен	н.р.	38	Трифтортолуол	0,09
17	Иодбензол	0,034	39	Трихлорбутадиен	0,22
18	Кальция оксид	0,13	40	Фурфурол	8,3
19	Карагард	0,013	41	Хлоракрилонитрил	н.р.
20	Каунтер	0,0015	42	Хлормефос	0,006
21	Кремния диоксид	н.р.	43	Хостаквик	0,22
22	Мезоранил	0,74	44	Хрома оксид	166

$S_v$  находят делением массы данного вещества на общую массу смеси.

Подсчитанную величину  $K_i$  округляют до 1-го знака после запятой.

Рассчитав  $K_i$  для отдельных компонентов, выбирают 1-3 ведущих компонента, имеющих минимальное значение  $K_i$ . При этом должны выполняться условия:

$$K_1 < K_2 < K_3 \text{ и } 2K_1 \leq K_3 \quad (2)$$

Затем определяют суммарный индекс опасности  $K$  по формуле:

$$K_{\Sigma} = \frac{1}{n^2} \cdot \sum_{i=1}^n K_i, \quad (3)$$

где  $n \leq 3$  – количество ведущих компонентов.

По  $K_{\Sigma}$  определяют класс опасности с помощью вспомогательной табл. 27.

Таблица 27

Классификация опасности химических веществ на основе их ПДК в почве

Расчетная величина $K_{\Sigma}$ по ПДК в почве	Класс опасности	Степень опасности	Примеры веществ, принимаемых в качестве ведущих компонентов
менее 2	I	Чрезвычайно опасные	Сулема, хром (IV), бенз(а)пирен
от 2 до 16	II	Высокоопасные	Медь хлористая, свинец азотнокислый
от 16,1 до 30	III	Умеренно опасные	Свинца оксид, никель сернокислый
более 30	IV	Малоопасные	Диоксид марганца

## 2. Определение класса опасности при отсутствии ПДК в почве

Расчет индекса опасности в этом случае ведут для каждого компонента смеси по формуле

$$K_{\Sigma} = \frac{\lg(LD_{50})_i}{(S_i + 0,1 \cdot F_i + C_{bi})}, \quad (4)$$

где  $LD_{50}$  – смертельная доза препарата в мг действующего вещества на 1 кг живого веса, вызывающего гибель 50% подопытных животных,  $F_i$  – коэффициент летучести данного компонента,  $S_i$  и  $C_{bi}$  – то же что и в формуле (1).

При наличии в справочниках нескольких величин  $LD_{50}$  для различных видов теплокровных животных выбирают для расчета индекса опасности наименьшее значение  $LD_{50}$ . Значения  $LD_{50}$  приведены в [2], а для некоторых веществ в табл. 28.

Для определения коэффициента летучести  $F_i$  с помощью справочника [24] или табл. 29 находят давление насыщенного пара индивидуальных компонентов в смеси (имеющих температуру кипения при 760 мм рт. ст. не выше 80 °C) в мм рт. ст. для температуры 25 °C, полученную величину делят на 760.

Таблица 28

Средняя смертельная доза, вызывающая гибель 50 %

подопытных животных, LD<sub>50</sub>

№ п/п	Вещество	LD <sub>50</sub> , мг/кг живого веса	№ п/п	Вещество	LD <sub>50</sub> , мг/кг живого веса
1	Бутил хлористый	2,2	9	Метилцикло- гексилкетон	6,8
2	Гексахлоркси- лол	1,37	10	Перфторди- этилметиламин	2,3
3	Диметилвинил- карбонол	1,39	11	Спирт цикло- гексильовый	1,6
4	Диметилэпок- сипропан	2,6	12	Тетрахлорбу- тадиен	421
5	Дихлортолуол	2,4	13	Трифторхлор- толуол	1,3
6	Йодбензол	1,85	14	Трихлорбута- диен	0,68
7	Каунтер	1	15	Хлоракрило- нитрил	128
8	Метилпропил- кетон	1,39	16	Хлормефос	7

Таблица 29

Давление насыщенных паров Р и температура Т<sub>кип</sub> веществ

№	Вещество	Т <sub>кип</sub>	р, мм рт.ст.
1	Алюминия оксид	3500	0
2	Ангидрид фталевый	284,5	0,0005
3	Бутил хлористый	78,44	102,33
4	Гексахлорксилол	318	1,99
5	Дивинил	10,3	2102,98
6	Диметилвинилкарбонол	97,3	31
7	Диметилэпоксипропан	73	22
8	Дихлортолуол	197	0,62
9	Изопрен	34,07	671,98
10	Йодбензол	188,3	0,82
11	Кальция оксид	2850	0
12	Каунтер	69	0,0015



13	Кремния диоксид	2600	0
14	Метилпропилкетон	97,3	38
15	Метилциклогексилкетон	72	1,28
16	Перфтордиэтилметиламин	46,5	634,6
17	Ртуть хлористая	302	0,0001
18	Свинец хлористый	1290	0
19	Спирт циклогексильный	95,7	38
20	Стирол	145,2	0,169
21	Тетрахлорбутадиен	159	1,7
22	Толуол	110,6	28,83
23	Трифторхлортолуол	159	5,8
24	Трихлорбутадиен	152	2,3
25	Фурфурол	161,7	3,52
26	Хлоракрилонитрил	78	45,7
27	Хлормефос	80	0,057
28	Хрома диоксид	300	0

Величина  $F_i$ , как правило, находится в интервале от 0 до 1.

Величину  $K_i$  для отдельных компонентов в смеси выбирают несколько (не более трех) ведущих компонентов, имеющих наименьшее значение  $K_i$ , так чтобы выполнялось условие (2).

Затем ведут расчет суммарного индекса  $K_i$  для смеси из двух или трех компонентов по формуле (3), после чего определяют класс опасности с помощью вспомогательной табл. 30.

Таблица 30

Классификация опасности химических веществ по  $LD_{50}$

Величина $K_{\Sigma}$ , полученная на основе $LD_{50}$	Класс опасности	Степень опасности	Примеры веществ, при- нимаемых в качестве ведущих компонентов
менее 1,2	I	Чрезвычайно опасные	Сулема, хром (IV), цианистый калий
от 1,2 до 2,2	II	Высокоопасные	Медь хлористая
от 2,2 до 10	III	Умеренно опасные	Ацетофенон, четырех- хлористый углерод
более 10	IV	Малоопасные	Кальций хлористый

### 3. Определение класса опасности при отсутствии ПДК в почве и LD<sub>50</sub>

При отсутствии ПДК в почве и LD<sub>50</sub>, но при наличии величин классов опасности в воздухе рабочей зоны, для некоторых компонентов смеси в уравнение (4) подставляют условные величины LD<sub>50</sub>, ориентировочно определяемые по величине класса опасности в воздухе рабочей зоны с помощью вспомогательной табл. 31.

*Таблица 31*

Классы опасности в воздухе рабочей зоны и соответствующие им условные величины LD<sub>50</sub>

Класс опасности в воздухе рабочей зоны	Эквивалент LD <sub>50</sub> , мг/кг
I	15
II	150
III	5000
IV	более 5000

Классы опасности вредных веществ определяют по [8] или берут из табл. 32.

*Таблица 32*

Классы опасности вредных веществ в рабочей зоне

№ п/п	Вещество	Класс опасности	№ п/п	Вещество	Класс опасности
1	Алюминия оксид	IV	7	Ртуть хлористая	I
2	Ангидрид фталевый	II	8	Свинец хлористый	I
3	Дивинил	IV	9	Стирол	III
4	Изопрен	IV	10	Толуол	III
5	Кальция оксид	III	11	Фурфурол	III
6	Кремния оксид	III	12	Хрома оксид	III

#### 4. Определение содержания токсичных веществ в общей массе промышленных отходов

Определение содержания токсичных веществ  $C_{\text{ПД}}$  ведут по формуле

$$C_{\text{ПД}} = \left[ \lg (LD_{50})_1 \cdot \frac{\Sigma_{ai}}{n^2} \cdot K \right] \cdot (S_1 + 0,1 \cdot F_1) , \quad (5)$$

где  $\lg (LD_{50})_1$  – логарифм значения  $LD_{50}$  для того компонента смеси, величина которого  $K_i$ , определяемая по формуле (4), является минимальной, т.е. для  $K_1$ ,  $\Sigma_{ai}$  – сумма отношений  $K_1, K_2, K_3$  к минимальной величине  $K$ , т.е.

$$\Sigma_{ai} = 1 + \frac{K_2}{K_1} + \frac{K_3}{K_1} , \quad (6)$$

$S_1$  – коэффициент растворимости компонента, соответствующего  $K_1$ ,  $F_1$  – коэффициент летучести данного компонента.

#### ЗАДАНИЕ.

Рассчитать класс опасности отходов и определить предельное содержание токсичных отходов в общей массе. Дать соответствующие рекомендации по их хранению, транспортировке и захоронению. Исходные данные приведены в табл. 33.

Таблица 33

Исходные данные для практического задания

№ варианта	Вещества (№ из таблицы 26)	Масса отходов				
		$m_1$	$m_2$	$m_3$	$m_4$	$m_5$
1	2, 7, 8, 10, 14	100	300	50	78	63
2	4, 15, 25, 26, 27	28	55	100	250	18
3	7, 8, 10, 14, 19	8	100	20	52	64
4	7, 8, 10, 29, 32	66	65	21	12	5
5	7, 8, 10, 32, 43	6	70	20	30	100
6	8, 10, 14, 32, 43	500	300	400	20	100
7	4, 25, 26, 27, 30	600	20	15	17	8
8	7, 10, 19, 22, 25	5	24	39	45	101
9	22, 29, 30, 32, 43	118	21	15	9	56
10	19, 22, 29, 32, 43	52	67	8	99	84
11	5, 6, 24, 34, 36	55	128	340	655	121
12	5, 6, 17, 24, 36	136	51	72	61	450
13	5, 6, 11, 12, 13	120	61	79	350	309

14	5, 6, 11, 12, 17	502	122	83	123	450
15	20, 24, 28, 41, 42	422	70	51	77	60
16	23, 34, 36, 38, 39	321	79	202	190	8
17	12, 17, 24, 28, 41	9	109	22	77	96
18	11, 20, 28, 41, 42	51	59	61	222	120
19	1, 18, 21, 33, 44	105	63	73	203	150
20	3, 16, 35, 37, 40	105	71	230	324	122
21	3, 16, 21, 37, 40	8	5	124	51	46
22	3, 9, 16, 35, 37	44	59	308	660	380
23	9, 16, 35, 37, 40	480	6	127	77	55
24	18, 21, 31, 33, 44	168	73	193	103	9
25	3, 9, 35, 37, 40	7	505	520	9	11
26	1, 18, 21, 31, 44	300	200	500	70	1000

**Пример.** Рассчитать класс опасности веществ по варианту № 26.

В состав твердых отходов входят (см. табл. 26):

- 1) алюминия оксид – 300 кг;
- 2) кальция оксид – 200 кг;
- 3) кремния оксид – 500 кг;
- 4) ртуть хлористая – 70 кг/г
- 5) хрома оксид – 1000 кг.

Данных о ПДК в почве и средней смертельной дозе  $LD_{50}$  для данных веществ нет, поэтому расчет ведем в соответствии с пунктом 3.

Величину  $LD_{50}$  ориентировочно определяем по классу опасности в воздухе рабочей зоны (см. табл. 31 и табл. 32).

Данные по растворимости берем из табл. 26, по давлению насыщенных паров – из табл. 29.

Для удобства сведем все цифры в таблицу.

Вещество	Класс опасности	Эквивалент $LD_{50}$ , мг/кг	Растворимость, г/100г	Давление насыщенных паров, мм рт.ст.
Алюминия оксид	IV	> 5000	н.р.	0
Кальция оксид	III	5000	0,13	0
Кремния диоксид	III	5000	н.р.	0
Ртуть хлористая	I	15	6,59	0,0001
Хрома оксид	III	5000	166	0

Летучесть в данном случае принимаем равной нулю для всех веществ.

Рассчитываем индекс опасности для каждого вещества.

Для *оксида алюминия* принимаем:  $LD_{50} = 5000$  мг/кг.

Коэффициент растворимости  $S_1 = 0$ .

Коэффициент летучести  $F_1 = 0$ .

Содержание этого компонента в общей массе отходов:

$$C_B = \frac{300}{300 + 200 + 500 + 70 + 1000} = 0,145.$$

Таким образом, индексы опасности, рассчитываемые по формуле (4) равны:

1) для оксида алюминия  $K_1 = \frac{\lg 5000}{0,145} = 0,145$

2) для оксида кальция  $K_2 = \frac{\lg 5000}{0,0013 + 0,1} = 37$

3) для оксида кремния  $K_3 = \frac{\lg 5000}{0,24} = 15$

4) для хлористой ртути  $K_4 = \frac{\lg 15}{0,0659 + 0,03} = 12$

5) для оксида хрома  $K_5 = \frac{\lg 5000}{1,66 + 0,48} = 2$

В качестве ведущих компонентов выбираем *оксид хрома, хлористую ртуть и диоксид кремния* (согласно формуле 2).

Определяем суммарный индекс опасности по формуле (3):

$$K_{\Sigma} = 2 + 12 + 15 \cdot \frac{1}{3^2} = 3,2.$$

По  $K_{\Sigma}$  из табл. 30 определяем класс опасности – III.

## Санитарно-гигиеническое нормирование

Целью работы является изучение принципов гигиенического нормирования и разновидностей ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны и в окружающей природной среде.

Порядок работы.

1. Изучить раздел учебного пособия 2.4. «Санитарно-гигиеническое нормирование».

2. Выписать все виды ПДК для различных сред.

3. Пользуясь нормативной литературой, сравнить ПДК одного и того же вещества для воздуха рабочей зоны, атмосферного воздуха населенных мест, воды и почвы. Объяснить их различия.

4. Решить задачу по определению ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны расчетными методами. Для решения использовать формулы, приведенные в разделе 10.1.3. «Расчет ПДК<sub>Р.З</sub> по физико-химическим константам» данного учебного пособия.

ПДК<sub>Р.З</sub> определить для трех веществ. Номер варианта выдается преподавателем и состоит из двух цифр. Номер первого из трех веществ соответствует двум последним цифрам шифра. Два других вещества – следующие по порядку в таблице за первым.

№ п/п	Название	Формула	Молекулярная масса, М	Показатель преломления	Плотность, г/см <sup>3</sup>	Температура плавления, °С	Температура кипения, °С
01	Азотная кислота	HNO <sub>3</sub>	81,03	1,397	1,502	- 42	86
02	Гидразин	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	32,05	-	1,012	1,5	113,5
03	Водород цианистый	HCN	27,03	1,268	0,699	-13,3	25,6
04	Оксид азота	NO	30,01	-	1,226	-163,7	-151,8
05	Боразол	B <sub>3</sub> N <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	80,50	-	0,824	-58	53
06	Алюминий	Al	26,98	-	2,7	660,1	2486

07	Германий хлористый	$\text{GeCl}_4$	214	1,464	1,874	-49,6	83,1
08	Железо серно-кислое	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	278,01	1,471	1,898	64	100
09	Кадмий йодистый	$\text{CdI}_2$	366,21	-	5,67	388	900
10	Кобальт хлористый	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	237,93	-	1,924	86	110
11	Магний серно-кислый	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	246,48	1,433	1,636	150	200
12	Висмут бромистый	$\text{BiBr}_3$	448,71	-	5,7	200	453
13	Медь уксусно-кислая	$\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	199,64	1,545	1,882	115	240
14	Натрий-калий виннокислый	$\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	282,23	1,493	1,79	70	215
15	Висмут хлористый	$\text{BiCl}_3$	315,34	-	4,75	230	447
16	Натрий уксусно-кислый	$\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	136,08	1,416	1,45	58	120
17	Никеля карбонил	$\text{Ni}(\text{CO})_4$	170,75	-	1,32	-25	43
18	Марганец кремнекислый	$\text{Mn}_2\text{SiO}_4$	131,02	1,733	3,72	1272	-
19	Сера хлористая	$\text{S}_2\text{Cl}_2$	135,03	1,666	1,678	-80	136,8
20	Пиросульфурил фторохлористый	$\text{S}_2\text{O}_5\text{FCl}$	198,58	1,449	1,797	-65	100
21	Натрий хлористый	$\text{NaCl}$	58,44	1,54	2,165	800	1413
22	Сульфурил хлористый	$\text{SO}_2\text{Cl}_2$	134,97	1,444	1,667	-54,1	69,1
23	Сероуглерод	$\text{CS}_2$	76,14	1,629	1,261	-112	46,25
24	Фосфор изоцианатофтористый	$\text{PF}(\text{NCO})_2$	134,01	1,468	1,475	-55	98,7
25	Тиофосфорил хлористый	$\text{PSCl}_3$	169,4	1,463	1,635	-35	125

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безопасность жизнедеятельности: Учеб. пособие / Под ред. С. В. Белова. – М.: Высш. шк., 1999. – 378 с.
2. Вредные вещества в промышленности: Органические вещества. Справочник / Под общ. ред. Э. Н. Левиной, И. Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1985. – 461 с.
3. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей: Т.3. Неорганические и элементарноорганические соединения. / Под общ. ред. Лазарева Н. В и Гадаскиной И. Д. – Л.: Химия, 1977. – 607 с.
4. Вредные химические вещества: Неорганические соединения элементов I-IV групп: Справочник / А.Л. Бадман, Г.А. Гудзовский, Л.С. Дубейковская и др. – Л.: Химия, 1988. – 512 с.
5. Вредные химические вещества: Неорганические соединения элементов V-VIII групп: Справочник / А.Л. Бадман, Н.В. Волкова, Т.Д. Грехова и др. – Л.: Химия, 1989. – 592 с.
6. Вредные химические вещества: Радиоактивные вещества: Справочник / В.А. Баженов, Л.А. Булдаков, И.Я. Василенко и др. – Л.: Химия, 1990. – 463 с.
7. Гигиенические критерии оценки и классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса: Руководство Р 2.2.755 – 99. – М.: НПК «Апрохим», 2000. – 162 с.
8. ГОСТ 12.1.005-88. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. – М.: Изд-во стандартов, 1988.
9. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. – М.: Изд-во стандартов, 1976.
10. ГОСТ 17.4.1.02-83. Охрана природы. Почвы. Классификация химических веществ для контроля загрязнения. – М.: Изд-во стандартов, 1983.
11. Закутинский Д. И. и др. Справочник по токсикологии радиоактивных изотопов. – М.: Медгиз, 1962. – 115 с.
12. Краткий курс радиохимии: Учебник / Под ред. А.В. Николаева. – М.: Высш. шк., 1969. – 334 с.
13. Лужников А. П. Клиническая токсикология: Учеб. пособ. – М.: Медицина, 1982. – 262 с.



14. Мазур И.И., Молдаванов О. И., Шишов В.Н. Инженерная экология. Общий курс. В 2 т.: Учеб. пособ. для вузов / Под ред. И.И. Мазура. – М.: Высш. шк., 1996. – 637 с. ил.
15. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99) СП 2. 6.1.758-99 – М.: НПК «Апрохим», 2000. – 110 с.
16. Охрана труда в химической промышленности / В. Г. Макаров, А. Я. Васин, Л. К. Маринина и др. – М.: Химия, 1989. – 496 с.
17. Покровский В.А. Гигиена. – М.: Медицина, 1979. – 466 с.
18. Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе и воде. Изд. 2-е, пер. и доп. – Л.: «Химия», 1975. – 456 с.
19. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.5.686-98. – М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России, 1998. – 208 с.
20. Предельно допустимые уровни (ПДУ) загрязнения кожных покровов вредными веществами. ГН 2.2.5.563-96. – М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России, 1998. – 58 с.
21. Протасов В.Ф., Молчанов А.В. Экология, здоровье и природопользование в России. – М.: Финансы и статистика. 1995.
22. Руководство к лабораторным работам по гигиене труда: Учеб. пособ./ Под ред. В. Ф. Кириллова. – М.: Медицина, 1983. – 336 с.
23. Справочник химика / Под ред. М. Г. Перельмана. – М.: Высш. шк., 1963. – 649 с.
24. Справочник химика / Под ред. Б. Н. Никольского. 2-е изд., т. 2 – М-Л.: Химия, 1964. – 1164 с.
25. Справочник по растворимости / Составители: В.Б. Коган, В. М. Фридман и В.В. Кафаров. т. 1, кн. 1, – М-Л.: Издательство Академии Наук СССР, 1961. – 960 с.
26. Химия окружающей среды: Пер. с англ. / Под ред. Дж. О. М. Бокриса. – М.: Химия, 1982. – 671 с.
27. Энциклопедия по безопасности и гигиене труда: Пер. с англ. – М.: Профиздат, 1985-1988. т. 1-4.

**ПЕРЕЧЕНЬ ВЕЩЕСТВ  
ОДНОНАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ.  
КОМБИНАЦИИ ВЕЩЕСТВ С ЭФФЕКТОМ СУММАЦИИ**

1	Азота диоксид, гексан, углерода оксид, формальдегид
2	Азота диоксид и серы диоксид
3	Азота диоксид, гексен, серы диоксид, углерода оксид
4	Азота диоксид, серы диоксид, углерода оксид, фенол
5	Акриловая и 2-метилпроп-2-еновая (метакриловая) кислоты
6	Акриловая, 2-метилпроп-2-еновая (метакриловая) кислоты, бутилакрилат, бутил-2-метилпроп-2-еноат (бутилметакрилат), метилакрилат, метил-2-метилпроп-2-еноат (метилметакрилат)
7	Аммиак и гидросульфид (сероводород)
8	Аммиак и формальдегид
9	Аммиак, гидросульфид (сероводород), формальдегид
10	Ацетальдегид и этилацетат (винилацетат)
11	Бензол и ацетофенон
12	Бромметан и сероуглерод
13	(1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ , 5, 6 $\beta$ )-Гекса (1,2,3,4,5,6) хлорциклогексан ( $\gamma$ -гексахлоран) и S-(2,3-Дигидро-3-оксо-6-хлорбензоксазол-3-илметил)-0,0-диэтилфосфат (фозалон)
14	Гидросульфид (сероводород) и динил
15	Гидросульфид (сероводород) и углерод дисульфид (сероуглерод)
16	Гидросульфид (сероводород) и формальдегид
17	Гидрофторид (фтористый водород) и соли фтористоводородной кислоты
18	Диванадия пентоксид и марганца оксиды
19	Диванадия пентоксид и серы диоксид
20	Диванадия пентоксид, хрома триоксид
21	1,2-Дихлорпропан, 1,2,3-трихлорпропан и тетрахлорэтилен
22	2,3-Дихлор-1,4-нафтохинон и 1,4-нафтохинон
23	Изопропилбензол (кумол) и изопропилбензола гидроперекись

24	Мышьяка триоксид и германий
25	Мышьяка триоксид и свинца ацетат
26	0-(4-Нитрофенил)-0,0-диэтилтиофосфат (тиофос) и диэтил [(диметокси-фосфинотиоил)-тио] бутандиоат (карбофос)
27	Озон, азота диоксид и формальдегид
28	Пентановая (валериановая), гексановая (капроновая) и бутановая (масляная) кислоты
29	Пропан-2-он (ацетон) и крезол (изомеры)
30	Пропан-2-он (ацетон) и метилфенилкетон (ацетофенон)
31	Пропан-2-он (ацетон) и фенол
32	Пропан-2-он (ацетон), 2-фурфуральдегид (фурфурол), формальдегид и фенол
33	Пропан-2-он (ацетон), проп-2-ен-1-аль (акролеин), фталевый ангидрид
34	Свинца оксид и серы диоксид
35	Сернокислые медь, кобальт, никель и серы диоксид
36	Серы диоксид и гидросульфид (сероводород)
37	Серы диоксид и гидрофторид (фтористый водород)
38	Серы диоксид и никель металлический
39	Серы диоксид и серная кислота
40	Серы диоксид и серы триоксид
41	Серы диоксид и фенол
42	Серы диоксид, серы триоксид, аммиак и окислы азота
43	Серы диоксид, углерода оксид, фенол и пыль кварцсодержащая
44	Сильные минеральные кислоты (серная, соляная и азотная)
45	Углерода оксид и пыль цементного производства
46	Углерода оксид, азота диоксид, формальдегид и гексан
47	Уксусная кислота и ацетангидрид (уксусный ангидрид)
48	Уксусная кислота, фенол и уксусной кислоты этиловый эфир (этилацетат)
49	Фенол и метилфенилкетон (ацетофенон)
50	Формальдегид и гидрохлорид (соляная кислота)
51	Фурфурол, метиловый и этиловый спирты
52	Циклогексан и бензол

# КЛАССИФИКАЦИЯ РАДИОИЗОТОПОВ ПО ГРУППАМ РАДИОТОКСИЧНОСТИ

Группа радиотоксичности	Радиоактивные изотопы	Предельно допустимая активность, не требующая разрешения СЭС, Бк
А (особо высокая радиотоксичность)	$^{210}\text{Pb}$ , $^{210}\text{Po}$ , $^{211}\text{At}$ , $^{226}\text{Ra}$ , $^{227}\text{Ac}$ , $^{228}\text{Th}$ , $^{230}\text{Th}$ , $^{231}\text{Pa}$ , $^{232}\text{U}$ , $^{237}\text{Np}$ , $^{238}\text{Pu}$ , $^{239}\text{Pu}$ , $^{240}\text{Pu}$ , $^{242}\text{Pu}$ , $^{244}\text{Pu}$ , $^{241}\text{Am}$ , $^{242}\text{Cm}$ , $^{252}\text{Cf}$ и др.	$3,7 \cdot 10^6$
Б (высокая радиотоксичность)	$^{90}\text{Sr}$ , $^{106}\text{Ru}$ , $^{124}\text{Sb}$ , $^{126}\text{I}$ , $^{124}\text{Ce}$ , $^{210}\text{Bi}$ , $^{223}\text{Ra}$ , $^{224}\text{Ra}$ , $^{227}\text{Th}$ , $^{230}\text{Pa}$ , $^{235}\text{U}$ , $^{241}\text{Pu}$ и др.	$3,7 \cdot 10^7$
В (средняя радиотоксичность)	$^{22}\text{Na}$ , $^{24}\text{Na}$ , $^{32}\text{P}$ , $^{35}\text{S}$ , $^{36}\text{Cl}$ , $^{45}\text{Ca}$ , $^{47}\text{Sc}$ , $^{52}\text{Mn}$ , $^{54}\text{Mn}$ , $^{59}\text{Fe}$ , $^{57}\text{Co}$ , $^{60}\text{Co}$ , $^{63}\text{Ni}$ , $^{65}\text{Zn}$ , $^{72}\text{Ga}$ , $^{73}\text{As}$ , $^{82}\text{Br}$ , $^{89}\text{Sr}$ , $^{90}\text{Y}$ , $^{95}\text{Zr}$ , $^{95}\text{Nb}$ , $^{99}\text{Tc}$ , $^{110}\text{Ag}$ , $^{133}\text{I}$ , $^{137}\text{Cs}$ , $^{140}\text{Ba}$ , $^{140}\text{La}$ , $^{141}\text{Ce}$ , $^{182}\text{Ta}$ , $^{181}\text{W}$ , $^{185}\text{W}$ , $^{203}\text{Pb}$ , $^{206}\text{Bi}$ и др.	$3,7 \cdot 10^8$
Г (малая радиотоксичность)	$^7\text{Be}$ , $^{14}\text{C}$ , $^3\text{Cl}$ , $^{51}\text{Cr}$ , $^{55}\text{Fe}$ , $^{64}\text{Cu}$ , $^{69}\text{Zn}$ , $^{71}\text{Ge}$ , $^{97}\text{Zr}$ , $^{136}\text{Cs}$ , $^{191}\text{Pt}$ , $^{197}\text{Hg}$ , $^{200}\text{Tl}$ и др.	$3,7 \cdot 10^9$
Д (крайне малая радиотоксичность)	$^3\text{H}$	$3,7 \cdot 10^{10}$

Примечание.

*Активность* – мера количества радиоактивного вещества, выраженная числом актов ядерных превращений в единицу времени.

Единица измерения активности – беккерель (Бк). 1 Бк = 1 расп/с.

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВРЕДНЫХ  
ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

№ п/п	Наименование вещества	Формула	Величина ПДК (мг/м <sup>3</sup> )
1	Азота диоксид	NO <sub>2</sub>	2
2	Азотная кислота	HNO <sub>3</sub>	2
3	Аммиак	NH <sub>3</sub>	20
4	Ацетальдегид	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	5
5	Ацетангидрид	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	3
6	Ацетофенон (метилфенилкетон)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O	5
7	Бензол	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	5
8	Бромметан	CH <sub>3</sub> Br	1
9	Винилацетат (этениацетат)	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	10
10	Гексан	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	300
11	Германий	Ge	2
12	Гидросульфид (сероводород)	H <sub>2</sub> S	3
13	Гидрохлорид (соляная кислота)	HCl	5
14	Диванадия пентоксид	V <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0,5
15	1,2-дихлорпропан	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub>	10
16	Мышьяка триоксид	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,01
17	Никель	Ni	0,05
18	Озон	O <sub>3</sub>	0,1
19	Пыль кварцосодержащая		4
20	Свинца оксид	PbO	0,005
21	Сернокислая медь	CuSO <sub>4</sub>	0,5
22	Сернокислый никель	NiSO <sub>4</sub>	0,005
23	Сернокислый кобальт	Co <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	0,01

24	Сероуглерод	$\text{CS}_2$	3
25	Серы диоксид	$\text{SO}_2$	10
26	Серы триоксид	$\text{SO}_3$	1
27	Серная кислота	$\text{H}_2\text{SO}_4$	1
28	Соляная кислота	$\text{HCl}$	5
29	Спирт метиловый	$\text{CH}_3\text{OH}$	5
30	Спирт этиловый	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	1000
31	Тетрахлорэтилен	$\text{C}_2\text{Cl}_4$	10
32	1,2,3-трихлорпропан	$\text{C}_3\text{H}_3\text{Cl}_3$	2
33	Углерода оксид	$\text{CO}$	20
34	Уксусная кислота	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$	5
35	Фенол	$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$	0,3
36	Формальдегид	$\text{CHON}$	0,5
37	Фурфурол	$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}$	0,5
38	Циклогексан	$\text{C}_6\text{H}_{12}$	80

# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	3
Введение.....	4
<b>ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ</b>	
1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ.....	7
1.1. Предмет и задачи токсикологии.....	7
1.2. Классификация вредных веществ.....	9
1.3. Классификация промышленных ядов.....	13
1.4. Классификация пестицидов.....	14
1.5. Классификация отравлений.....	17
2. ПАРАМЕТРЫ И ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТОКСИКОМЕТРИИ .....	20
2.1. Экспериментальные параметры токсикометрии.....	20
2.2. Производные параметры токсикометрии.....	22
2.3. Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии.....	25
2.4. Санитарно-гигиеническое нормирование.....	27
2.5. Методы определения параметров токсикометрии.....	33
2.6. Методы исследования функционального состояния экспериментальных животных.....	37
3. СПЕЦИФИКА И МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙ- СТВИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ.....	41
3.1. Понятие о «химической травме».....	41
3.2. Теория рецепторов токсичности.....	42
4. ТОКСИКОКИНЕТИКА.....	46
4.1. Структура и свойства биологических мембран.....	46
4.2. Транспорт веществ через мембраны.....	49
4.3. Пути проникновения вредных веществ в организм человека.....	50
4.4. Транспорт токсичных веществ.....	58
4.5. Распределение и кумуляция.....	60

4.6. Биотрансформация чужеродных веществ.....	65
4.7. Пути выведения чужеродных веществ.....	73
5. ВИДЫ ВОЗМОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЯДОВ.....	77
5.1. Острые и хронические отравления.....	79
5.2. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений.....	81
5.3. Токсичность и структура.....	83
5.4. Математическая зависимость «структура - токсичность».....	85
5.5. Способность к кумуляции и привыкание к ядам.....	88
5.6. Комбинированное действие ядов.....	90
5.7. Влияние биологических особенностей организма.....	92
5.8. Влияние факторов производственной среды.....	97
6. ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА.....	100
7. АНТИДОТЫ.....	105
7.1. Антидоты физического действия.....	106
7.2. Антидоты химического действия.....	106
7.3. Антидоты биохимического действия.....	112
7.4. Антидоты физиологического действия.....	113

## **ЧАСТЬ 2. ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

8. ТОКСИКОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ..	114
8.1. Водород и его соединения.....	114
8.2. Циановодород.....	115
8.3. Бериллий и его соединения.....	117
8.4. Ртуть и ее соединения.....	119
8.5. Свинец и его соединения.....	123
8.6. Оксид углерода (II).....	127
8.7. Хлор.....	132
8.8. Хлороводород.....	134
8.9. Фтор.....	135



8.10. Водород фтористый.....	136
8.11. Сероводород.....	137
8.12. Сероуглерод.....	139
8.13. Сернистый ангидрид.....	143
8.14. Оксиды азота (нитрогазы).....	143
8.15. Водород мышьяковистый (арсин).....	144
8.16. Аммиак.....	145
9. ОРГАНИЧЕСКИЕ ЯДЫ.....	147
9.1. Акролеин.....	147
9.2. Ацетальдегид.....	148
9.3. Бензол.....	148
9.4. Гидразин и его производные.....	150
9.5. Метил бромистый.....	152
9.6. Метил хлористый.....	154
9.7. Нитрил акриловой кислоты.....	155
9.8. Оксид этилена.....	156
9.9. Тетраэтилсвинец.....	157
9.10. Формальдегид.....	158
9.11. Хлорпикрин.....	159

### **ЧАСТЬ 3. РАСЧЕТНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПДК ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ**

10. РАСЧЕТ ПДК ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ.....	162
10. 1 Основные обозначения и единицы измерения.....	162
10.2. Расчет ПДК <sub>р.з</sub> по показателям токсичности.....	163
10.3. Определение ПДК <sub>р.з</sub> веществ, относящихся к изу- ченным в токсикологическом плане классам или груп- пам химических соединений.....	169
10.4. Расчет ПДК <sub>р.з</sub> по физико-химическим константам...	173
10. 5. Расчет ПДК <sub>р.з</sub> по биологической активности хими- ческих связей.....	175

11. РАСЧЕТ ПДК ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕ- РОМ ВОЗДУХЕ.....	180
11.1. Расчет максимальных разовых ПДК.....	180
11.2. Расчет среднесуточных ПДК.....	182

#### **ЧАСТЬ 4. КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ**

##### **ЗАНИЯТИЯ**

Контрольный тест № 1.....	187
Контрольный тест № 2.....	189
Контрольный тест № 3.....	191
Контрольный тест № 4.....	194
Практическое занятие № 1.....	197
Практическое занятие № 2.....	198
Практическое занятие № 3.....	204
Практическое занятие № 4.....	208
Практическое занятие № 5.....	219
Библиографический список.....	221
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	223
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	225
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	226