МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ГЛАВНОЕ САНИТАРНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ

"УТВЕРЖДАЮ"

Зам. Главного Государственного
санитарного врача СССР

„07" декабря 1990 г.
№ 5205-90

БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

Методические рекомендации

Москва - 1990

gost.e-ecolog.ru

© Информационно-издательский центр
Госкомсанэпиднадзора России

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ГЛАВНОЕ САНИТАРНО-ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

Методические рекомендации

Москва - 1990 г.

В разработке методических рекомендаций принимали участие: Институт гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, Медицинский Научный Центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий МЗ РСФСР (Свердловск), Киевский НИИ гигиены труда и профзаболеваний, Центральный институт усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ), Харьковский институт гигиены труда и профзаболеваний, Уфимский НИИ гигиены труда и профзаболеваний, Грузинский НИИ гигиены труда и профзаболеваний, Ленинградский НИИ гигиены труда и профзаболеваний, Ленинградский институт усовершенствования врачей (ГИДУВ), Новосибирский [illegible], ВНИИ синтетических, натуральных и душистых веществ, ВНИИ ГИНТОКС.

Исполнители:

Саноцкий И.В., Уланова И.П., Авилова Г.Г., Карпухина Е.А., Крылова Е.Н., Каютина С.В., Курляндская Т.В., Ткачева Т.А.

Нацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Конышева Л.К., Неизвестнова Е.М., Константинова Л.И.

Трахтенберг И.М., Горбань Л.Н., Луковенко В.П.

Орджоникидзе Э.К.

Василенко Н.М.

Максимов Г.Г., Каримова Л.К.

Журули М.О.

Сидорин Г.И., Михеев Ю.И.

Копанев В.А., Федянина В.Н., Сперанский С.В.

Мальцева Н.М.

Каган Ю.С.

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящие методические рекомендации разработаны и должны использоваться в комплексе с другими методическими документами: "Методические указания к проведению исследований на производстве при обосновании, проверке и корректировке ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны". – М., 1984; "Контроль содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны". – М., 1985; "Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны". – М., 1980; "Обоснование ПДК аэрозолей в рабочей зоне". – М., 1983; "Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи". – М., 1980; "Критерии для постановки исследований по обоснованию ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны". – М., 1986.

Целью настоящих методических рекомендаций является унификация принципиальных подходов к разработке методов биологического контроля производственного воздействия вредных веществ для повышения надежности защиты здоровья работающих.

При составлении настоящих методических рекомендаций ориентировались на результаты теоретических и практических работ ученых ряда стран по установлению корреляций между уровнем вредного вещества в воздухе и содержанием его (или его метаболитов) в биологическом материале, а также уровнем биологического ответа наиболее поражаемой системы организма.

Концепция биологического контроля и общие положения по осуществлению его на производстве обобщены в ряде обзоров и монографий (I–II). Биологический контроль позволяет оценить интегральную дозу вредного вещества, попавшего в организм, независимо от пути поступления, либо это достаточно специфичный эффект этой дозы. Во многих странах (ЧССР, ПНР, ГДР, ФРГ, Финляндия, Франция, США и др.) существуют списки предельного содержания вредных веществ (или их метаболитов) в биологических средах или уровня биологического ответа. Сравнение результатов биологического контроля с рекомендованными предельными величинами соответствующего показателя позволяет гигиенистам, профпатологам и врачам медико-санитарных частей выявлять отдельных лиц или группы работающих, подвергающихся повышенной опасности и нуждающихся в принятии необходимых мер по предупреждению неблагоприятных эффектов. Опреде-

ленную роль биологический контроль играет и в диагностике профессиональных интоксикаций и особенно в тех случаях, когда диагностика интоксикации затруднена стертостью и (или) неспецифичностью симптомов, а наличие токсической экспозиции в анамнезе больного документально не отражено.

Методические рекомендации предназначены для НИИ, гигиенических кафедр медицинских институтов, токсикологических лабораторий различных ведомств, занимающихся установлением санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны и разработкой вопросов биологического контроля.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Экспозиция – мера воздействия вредного вещества. Данные методические рекомендации под этим подразумевают воздействие вредного вещества в производственных условиях. Экспозицию можно оценить:

– по данным характеристики производственной среды с учетом действующей концентрации (дозы), частоты и продолжительности воздействия;

– по содержанию вещества (метаболита) в организме или по биологическому эффекту, вызванному воздействием вредного вещества.

Второй подход основан на использовании тестов экспозиции.

Тест экспозиции (ТЭ) – содержание вредного вещества (метаболитов) в тканях или в выделениях организма, либо интенсивность эффекта, патогенетическая значимость которого четко доказана, соответствующие определенной экспозиции. На основе теста экспозиции для его гигиенической интерпретации устанавливаются так называемые "биологические ПДК".

Биологическая ПДК (БПДК) – уровень вредного вещества (или продуктов его превращения) в организме работающих (кровь, моча, выдыхаемый воздух, волосы и др.) или уровень биологического ответа наиболее поражаемой системы организма (например, содержание метгемоглобина, активность холинэстеразы и др.), при котором непосредственно в процессе воздействия или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений не возникает заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, определяемых современными методами исследования. Для веществ, являющихся естественными метаболитами организма, необходимо установить границы нормы (пределы нор-

мальных колебаний) для лиц, не подвергавшихся профессиональному воздействию данного вещества с учетом географического региона, условий питания, возраста, времени года и других факторов, которые могут оказать влияние на этот показатель. Установленные величины биологических ПДК не должны превышаться при поступлении вредных веществ в организм одним или несколькими путями (при вдыхании, через кожу, через рот).

Для оценки экспозиции по данным ТЭ осуществляется биологический контроль (биологический мониторинг).

Биологический контроль – регулярное проведение ТЭ на отдельных лицах или группах рабочих, сформированных с учетом профессии, стажа, производственного процесса и других конкретных условий.

Биологический контроль является дополнением к контролю за экспозицией по содержанию вредных веществ в различных объектах окружающей среды с учетом соответствующих гигиенических регламентов (ПДК, ОБУВ).

3. ВЫБОР ВЕЩЕСТВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСЛОВИЙ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТЕСТОВ ЭКСПОЗИЦИИ И ОБОСНОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПДК

Установление биологических ПДК целесообразно для веществ

– обладающим высокой опасностью развития хронической интоксикации;

– обладающим выраженной кожной резорбцией (для которых возможно установление LD_{50}, TE_{50} при трансдермальном пути поступления в эксперименте на животных);

– поступающим в воздух рабочей зоны в форме аэрозоля дезинтеграции, т.к. их поступление в организм может существенно зависеть от дисперсного состава пыли, который недостаточно оценивается при текущем санитарном контроле.

При выборе веществ для первоочередной разработки тестов экспозиции и установления БПДК должны учитываться следующие особенности условий их воздействия:

– работа в среде с резко колеблющимися концентрациями вещества в воздухе, особенно при наличии кратковременных пиков, с трудом поддающихся точному измерению;

– работа в условиях, способствующих загрязнению значительной поверхности кожи веществами, способными к проникновению через нее;

– работа в ограниченных пространствах, вынужденной позе и т.п., т.е. в условиях, затрудняющих непосредственное измерение концентрации в зоне дыхания рабочего;

– работа в респираторах или фильтрующих противогазах.

– наличие внепроизводственной (в т.ч. ингаляционной) экспозиции, когда значительный контингент работающих проживает в зоне существенного загрязнения объектов окружающей среды (атмосферный воздух, вода, почва, пищевые продукты) тем же химическим агентом, а также в соответствующих геохимических провинциях.

4. ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТЭ

4.1. Особенности процесса токсикокинетики

Устанавливать групповые значения ТЭ возможно лишь на одной и той же для всех индивидуумов фазе токсикокинетики, например, равновесия, т.к. по мере накопления вещества в организме соотношение между экспозицией и ТЭ может меняться. Для веществ с выраженной способностью к материальной кумуляции и не метаболизирующих (токсические металлы) временные характеристики процесса могут оказаться соизмеримыми со стажем работы. Недооценка показателей токсикокинетики может привести к ошибочному выводу о связи среднегрупповых значений ТЭ с уровнем экспозиции, тогда как, на самом деле, неодинаковые величины теста экспозиции будут обусловлены несовпадением токсикокинетических фаз у лиц с разным стажем работы, но попавших в одну группу.

4.2. Время воздействия

При разработке ТЭ веществ с выраженной материальной кумуляцией необходимо установить соотношение между уровнем поступившего вещества с текущей экспозицией и уровнем накопления его в мягких тканях и скелете за годы воздействия в прошлом.

Ориентировочную оценку накопленного организмом количества вещества в таких случаях может дать определение содержания вещества перед началом первой смены рабочей недели (т.е. после двухдневного перерыва текущей экспозиции), а ориентировочную оценку текущей экспозиции – разность показателей, полученных перед началом и после окончания той же смены. Кроме того, необходимо исследование динамики накопления вещества по дням рабочей недели (как до, так

и после работы) и т.д.

4.3. Условия предшествующей экспозиции

Показатели накопления вещества зависят от характера и режима предшествовавшей длительной экспозиции. Разделение периода воздействия на подпериоды с разными уровнями экспозиции снижают опасность развития интоксикации, но одновременно могут обусловить более высокий уровень накопления вещества на конец периода воздействия. Оценить опасность развития интоксикации с учетом как уровня экспозиции, так и ее протекания во времени можно по параметру "площадь под кривой выведения" или так называемому "интегралу действия" /I2, I3/.

4.4. Анатомо-функциональные особенности организма

Значения ТЭ могут существенно зависеть от особенностей дыхательной системы, вегетативного статуса, скорости протекания метаболических процессов и т.д. Весьма существенные индивидуальные различия выявляются как в отложении монодисперсных тест-аэрозолей в дыхательных путях, так и в скорости последующей элиминации отложившихся частиц в желудочно-кишечный тракт. Дополнительные различия могут вносить курение и респираторная патология.

Для того, чтобы оценить даже среднегрупповые показатели ТЭ в качестве гигиенического критерия экспозиции, необходимо обеспечить максимально возможную сопоставимость групп по названным выше факторам и такую их численную наполненность, которая позволяла бы рассчитывать на статистическую элиминацию межиндивидуальной токсикокинетической вариабельности.

4.5. Дополнительные трудности при разработке ТЭ

Следует иметь в виду, что упомянутые в п.п. 4.I; 4.2; 4.3 причины, обусловливающие нарушение корреляции между текущей (или даже недавней) токсической экспозицией и значением ТЭ, а также усложняющие связь между выявляемым с помощью ТЭ накоплением вещества в организме на данный момент и вероятностью развития хронической интоксикации им, могут настолько снизить информативность ТЭ, что установление БДК окажется невозможным и нецелесообразным. Такая ситуация чаще всего может возникнуть при хронической экспозиции к веществам с выраженной материальной кумуляцией. Однако в

каждом подобном случае отказ от установления ПДК (если потребность в ней диктуется соображениями, перечисленными в п.3) должен быть обоснован результатами соответствующих исследований или тщательным анализом литературных данных.

Дополнительные трудности могут возникнуть, когда речь идет о тех металлах, содержание которых в воздухе рабочей зоны регламентировано через установление так называемой групповой ПДК (например, "свинец и его неорганические соединения"). При такой гигиенической регламентации заведомо не принимаются во внимание различия токсикокинетики (а, следовательно, и токсиксметрические различия), связанные с неодинаковой растворимостью разных соединений, а также дисперсностью образуемых ими аэрозолей. Между тем, эти токсикокинетические различия приводят к тому, что при одном и том же содержании данного элемента в воздухе концентрация его в крови, тканях, экскретах будет существенно различаться в зависимости от того, в какой химической форме этот элемент загрязняет воздух данного производства. Так, например, по данным исследований разных авторов /14-22/, изучавших соотношение между экспозицией и элиминацией с мочой никеля в различных производственных условиях, даже в тех контингентах, где между ними удалось установить достаточно тесную корреляционную связь (что имело место лишь в 8 из изученных 25 случаев), указанное соотношение было совершенно различным.

Таким образом, установив на основании того или иного подхода ПДК рассматриваемого металла по данным одного производства, в котором соблюдение этого норматива и соблюдение ПДК металла в воздухе будут в целом совпадать, мы тем самым исключим возможность такого соответствия для ряда других производств.

Подобные ситуации требуют специального рассмотрения в каждом конкретном случае с учетом того, насколько велики подобного рода "ножницы" между экспозицией и ТЭ для тех соединений рассматриваемого элемента, которые реально встречаются в производственных условиях, требующих установления ПДК. Вероятно, в некоторых случаях может оказаться целесообразным пересмотр существующего гигиенического регламента (например, установление взамен одной - двух или более групповых ПДК с учетом токсикокинетических характеристик, как это принято для двух групп солей фтористоводородной кислоты).

5. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПДК (БПДК)

В соответствии с данным в разделе I определением БПДК является допустимым значением теста экспозиции. Следовательно, основным условием установления БПДК вещества, загрязняющих производственную среду, является наличие зависимости между содержанием вещества (его метаболитов) в биологическом материале[x] или интенсивностью специфического биологического эффекта[xx] и экспозицией в широком диапазоне экспозиции, включая уровни, близкие к ПДК при отсутствии комбинированного, комплексного и сочетанного действия. Существование указанной зависимости позволяет количественно определить значение ТЭ, соответствующее ингаляционному воздействию вредного вещества на уровне ПДК. Обоснование БПДК может производиться:

– путем анализа соответствующих данных литературы. Если установлены допустимые уровни содержания исследуемого вещества в биологическом материале работающих в других странах, необходимо тщательно рассмотреть соответствующие материалы, послужившие основанием для установления соответствующей величины;

– путем проведения ТЭ в производственных условиях с различными уровнями экспозиции для установления математических зависимостей между этими двумя параметрами, которые могут быть экстраполированы на уровень ПДК, но лишь с учетом общих ограничений подобных экстраполяций, особенно при использовании в качестве ТЭ содержания метаболитов или патогенетических эффектов (нелинейность зависимости значения ТЭ от внешней экспозиции);

– путем проведения теста экспозиции в производственных условиях, характеризующихся экспозицией на уровне ПДК;

– путем проведения исследований на добровольцах в лабораторных условиях при контролируемой экспозиции на уровнях ПДК и ниже ПДК;

Для обоснования БПДК вещества желательно, чтобы ПДК была установлена с учетом эпидемиологических данных, либо откорректирована при проведении эпидемиологических исследований. Материалы по такой корректировке возможно получить одновременно с проведением ис-

---

x) см. Приложение I

xx) см. Приложение 2

следования, обосновывающего ПДК.

В случае, если требуется обосновать ПДК для вещества, для которого ПДК была принята только по экспериментальным данным и для которого пока нет условий, позволяющих провести проверку надежности или корректировку этой ПДК по эпидемиологическим данным, обязательным условием такого обоснования является наличие данных литературы или специально полученных данных, подтверждающих принципиальное сходство метаболизма и распределение этого вещества у человека и тех видов лабораторных животных, на которых проводились токсикологические эксперименты при установлении ПДК.

Для веществ, обладающих выраженной материальной кумуляцией, на основе того ТЭ, который существенно зависит не только от недавней экспозиции, но и от накопления вещества (или эффекта) в связи с предшествующей хронической экспозицией, исследование на добровольцах, не подвергавшихся последней, не применимо. Если в качестве ПДК таких веществ может быть принято не абсолютное значение ТЭ, а его прирост от разовой рабочей экспозиции, то для ее обоснования может быть использовано соответствующее исследование на добровольцах из числа стажированных рабочих соответствующего производства (по возможности, имевших экспозицию в течение времени, достаточного для достижения токсикокинетического равновесия).

6. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К УСЛОВИЯМ ПРОВЕДЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Для обоснования ПДК и последующего контроля за его соблюдением необходимо учитывать следующие основные требования и условия.

6.1. Выбор биосубстрата

Выбор биосубстрата определяется следующими основными условиями:

- адекватностью (установлением корреляционной зависимости содержания самого вещества или его метаболитов именно в данном субстрате с уровнем экспозиции);

- доступностью и простотой (отбор проб биосубстрата не должен быть опасен для здоровья работающего);

- достаточной устойчивостью при хранении для возможности осуществления серийных анализов.

Наиболее широко используемым биологическим материалом, который отвечает всем указанным требованиям, является моча. Кроме этого, биосубстратом могут служить также волосы, ногти, слюна, выдыхаемый воздух, кровь[x] и т.д.

6.2. Сроки отбора проб биологического материала

Сроки отбора проб зависят от скорости выведения вещества, подлежащего контролю, т.е. от длительности периода его полувыведения[xx], от условий воздействия (колебаний концентраций в течение рабочего дня).

Рекомендовано несколько основных сроков отбора проб биосубстрата (чаще всего мочи) /23/:

- суточная проба, включающая всю мочу, выделенную в течение 24 часов с начала рабочей смены;

- посменная проба включает мочу, выделенную в течение рабочей смены;

- кратковременная проба представляет мочу, выделенную в течение последних двух часов рабочей смены, и может быть использована для контроля веществ со средним или длительным периодом полувыведения;

- выборочная проба - берется в конце 8-часовой смены при отсутствии сведений о предшествующем мочевыделении, также рекомендуется для веществ со средним или длительным периодом полувыведения;

- проба следующего утра - представляет мочу, собранную утром до начала смены, используется для веществ с длительным периодом полувыведения;

- пробы, которые берутся на протяжении 4 или 5 дневной рабочей недели ежедневно до и после работы, что включает и пробу после одного или двух выходных дней;

- проба после отпуска перед началом работы.

6.3. Подбор групп работающих

Для расчета средних сменных концентраций веществ используются индивидуальные пробоотборники автономного действия или индивидуального пассивного дозиметра.

В случае отсутствия указанных дозиметров среднесменные и мак-

---

x) Для взятия крови необходимо использовать только разовые иглы, без шприца

xx) см. Приложение 3

сиальные разовые концентрации исследуемого вещества (и основных загрязнителей) для работающих соответствующих профессий рассчитываются на основании хронометража основных профессий и данных по загрязнению воздушной среды основных производственных помещений и при основных операциях.

Формировать группы для оценки биологического параметра целесообразно по величине воздействующих концентраций. Если возможно распределять работающих по группам следующим образом: подвергающихся воздействию на уровне < ПДК, ПДК, > ПДК (с подразделением на уровни, превышающие ПДК в 2-3 и более раза и т.д.) в зависимости от состояния воздушной среды на конкретном производстве.

Разделение по стажу подразумевает деление на стажевые группы. Однако необходим также анализ без группировки, т.е. по индивидуальному стажу. На основе индивидуальных данных зависимости ТЭ от стажа решается вопрос о целесообразности разделения исследуемого контингента по отдельным стажевым группам.

При обосновании ЭПДК путем сопоставления значений ТЭ с уровнями производственной экспозиции необходимым условием должно считаться наличие у испытуемых такого стажа, при котором накопление вещества в исследуемой ткани или уровень его экскреции близки к равновесному. Это требует предварительного изучения токсикокинетических параметров данного вещества (период полувыведения, сроки достижения указанного равновесия) у человека, по возможности - в тех же производственных условиях (см. раздел 4).

Обязательно должна подвергаться исследованию контрольная группа, состоящая из лиц, не подвергавшихся воздействию исследуемого вещества, а также сопутствующих веществ. Все группы рабочих, в том числе и контрольная группа, должны быть сходны по возрасту, стажу работы, физической нагрузке, социально-бытовым условиям.

Необходимая численность группы должна обеспечивать возможность получения статистически значимых результатов.

6.4. Исследования на добровольцах

В соответствии с международными документами, допускается проведение таких работ при гарантии полной безопасности (концентрации вредного вещества в воздухе на уровне ПДК или ниже).

В отличие от исследований на работающих в условиях производства, где одновременно воздействует множество дополнительных факторов среды на организм, исследования в камеральных условиях позволяют выявить:

влияние тяжести труда;

– температуры и других дополнительных факторов среды на процессы поглощения и выведения вещества;

– индивидуальные различия в токсикокинетических характеристиках;

– оценить состояние организма по функциональным, биохимическим и другим показателям в условиях экспозиции;

– исследовать связь между указанными выше показателями и содержанием вещества (метаболитов) в биологическом материале.

Такие исследования могут использоваться для рекомендации ВДК при воздействии вещества, в концентрации, соответствующей ПДК для воздуха рабочей зоны, однако закономерности поглощения и выведения вещества при однократном и длительном воздействии могут быть различными. Такие исследования должны быть дополнены материалами производственных наблюдений.

6.5. Эксперименты на животных

В исследованиях по обоснованию ВДК экспериментам на животных отводится вспомогательная роль. Такие эксперименты позволяют уточнить в модельных условиях те или иные стороны токсикокинетики вещества в организме:

– параметры поглощения, распределения, метаболизма и выведения вещества из организма;

– определить основные метаболиты;

– выявить зависимость между уровнем воздействия вещества и содержанием вещества или продуктов его биотрансформации в биологическом материале;

– правильно выбрать биологический материал для проведения биологического контроля, что достигается использованием различных биосред;

– установить основные токсикокинетические параметры – константы накопления, выведения вещества, периоды полувыведения, площадь под токсикокинетической кривой и т.д. Целесообразно проводить математическую обработку результатов с вычислением перечисленных параметров и их ошибок.

В соответствии с конкретными задачами эксперимента используются различные пути и длительность воздействия вещества. Условия

проведения эксперимента на животных должны соответствовать "Методическим указаниям к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны" (М., 1980). Для новых веществ необходимо использовать различные виды животных с целью выявления сходства метаболизма у животных и человека, одним из видов лабораторных животных должны быть крысы, как наиболее часто используемая модель при обосновании величины ПДК вредных веществ.

В кратковременном (подостром) эксперименте на животных может быть установлено наличие зависимости между тем или иным функциональным сдвигом и кумулятивной дозой. Наличие такой зависимости указывает на возможность использования соответствующих сдвигов в качестве ТЭ и служит предпосылкой к проведению соответствующих наблюдений на работающем контингенте.

6.6. Требования к методам биологического контроля

Основным требованием является специфичность и чувствительность. Метод должен позволять определять вещество в биологическом материале на уровне, соответствующем ингаляционному воздействию вещества в концентрации 0,5 ПДК, а также фоновый уровень при анализе веществ, являющихся естественными метаболитами человека. Другие сопутствующие вещества в биологической пробе не должны мешать определению исследуемого вещества..

Метод анализа должен быть простым и достаточно быстрым для выполнения серийных анализов.

Объем пробы биологического материала должен быть достаточным, чтобы обеспечить соответствующую чувствительность метода определения.

Кровь, сыворотка и другие биологические жидкости обычно берутся в количестве I мл. Как уже указывалось в п.6.I. для взятия крови необходимо использовать только разовые иглы.

В случае мочи чаще всего подвергается анализу объем 5-I0 мл.

Для контроля экспозиции металлами могут использоваться волосы. Однако не всегда и не для всех металлов можно провести границу между различными путями накопления металла в волосах. Металлы могут поглощаться растущими волосами из циркулирующей крови (эндогенный путь). Экзогенный путь связан с загрязнением волос из окружающего воздуха, пыли, шампуня, тканей головных уборов, в которых присутству-

от микроколичества металлов. Последние в дальнейшем могут поглощаться волосами и связываться ими. Кроме того, металлы могут сорбироваться волосами вследствие выделения из сальных и потовых желез (экзоэндогенный путь).

Существенное значение имеет способ подготовки пробы волос. позволяющий эффективно удалять с поверхности волоса химически несвязанные металлы, а также сама процедура отбора образцов:место, (топография),длина волос и т.д. Волосы берутся в количестве I г. Для хранения используются полиэтиленовые пакетики.

Единицы измерения результатов анализа должны быть унифицированы, что позволит анализировать и сопоставлять результаты разных исследований.

Для жидких биологических сред – крови, мочи, чаще всего в качестве единиц измерения используются мг/л, мкг/л, мкмоль/л, для волос и др. твердых сред – мг/г, мкг/г. Для проб мочи единицы концентрации чаще всего корректируют на стандартный удельный вес мочи (I,020 г/мл при 20°С) или на креатинин (в мг на I г выделенного креатинина), что снижает вариабельность результатов по сравнению с исходными данными.

Литература.

Elkins H B Arch Ind Hyg. Occup. Med, -1954.- № 9. - p.212-220.

Chemical methods for the evaluation of biological material in industrial toxicology / J. Teisinger et all SZN, Prague, 1956. - 128 p.

Angerer J Scand J Work, Environ. and Health. - 1985. - v. II, Suppl. № I. - p. 45-52.

Biological monitoring of exposure to chemical organic compounds / Ed. H. Mat, D Kenneth / - New York, Chemster; Brisbane, Toronto, Singapure, 1987. - 352p.

Exposure tests in industrial toxicology / J. Teisinger, Z Bardodej, A David et al / - Praha : Avicenum, 1980.-367p.

Lauwerys R.R, Bernard A Scand J Work, Environ. Health. -1985.-v. II, № 3. - p.155-164.

Larry K. J of Occup Medic. - 1986-v. 28,№ 8. -p.578-582.

Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals / Ed. A Aho, V Riihimaki, H Tuppu-

Washington, N.Y., London: Hemisphere publish. corpor. I984. - 403 p.

9. Berlin A., Ljedbaken R., Logen B. Int. Arch Occup. Environ Health.- I982.- v. 50, № 2. - p.I97-207.

I0. Zielhues R. Int. Arch Occup. Health.-I986.- v. 57, № 4. - -p.249-257.

II. Basel R. Biological monitoring methods for industrial chemicals. Biomed. Publ Davis, Ca I980. - 30Ip.

I2. Кацнельсон Б.А.,Привалова Л.И., Байдосов В.А. Гиг. и санит.,- I986. - № I2, с. I2-I5.

I3. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика.(руководство). М, Медицина, I980. - 423 с.

I4. Adamsson C., Lind B., Nelsen B. Piscator M. // Nickel Toxicology: Proceed 2nd Int. Confer. - London, New York a.o.: Academic Press, I980. -p.I03-I06.

I5. Auto A. // Nickel in the Human Environment - Lyon: IARC, I984. - p.497-505.

I6. Bernacki S.F., Parsons C.C., Roy B.R. et al. // Ann. Clin. Lab. Sci.- I978.- v. 8, № 3.-p.I84-I89.

I7. Bernacki S.F., Zygarcz E., Sunderman F.W. (Jr.) // Ann. Clin Lab. Sci.-I980.-v. I0, № I.-p.33-39.

I8. Hogetveit A.C., Barton R.T., Host L.C.O. // Ann Occup Hyg. - -I978.-v. 2I, № I.-p.II3-I20.

I9. Morgan L.G., Reuge P.F. // Ann Occup Hyg. - I979.-v. 22, № 3. - p.3II-3I7.

20. Norseth T // Internat Congr. Occup. Health. - I975.-v. I8.- - p. 327.

2I. Rahkonen E., Funtella M.-L., Kattiomaki P.L et al. // Internat. Arch Occup. Environ. Health.-I983.-v. 52, № 2.- - p. 243-255.

22. Sola S., Kilpio F., Virtamo M. // J. Occup Med.-I979.- -v. 2I, № 3. - p.I84-I88.

23. Цикрт М. Биологическая оценка профвредностей. в сб. Профилактическая токсикология.,МРПТХВ, ч.I, Программа ООН по окружающей среде.,М, I984.- с.I65-I85.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение I

ОБОСНОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПДК ТОЛУОЛА (ПРИМЕР ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАСТОЯЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)

На основе многочисленных данных литературы и собственных исследований по клинико-гигиенической апробации ПДК толуола, проведенных в цехах глубокой печати издательства "Правда" ПДК толуола для воздуха рабочей зоны пересмотрена. Утверждена величина 50 мг/м^3, как средняя сменная, 150 мг/м^3 как максимальная разовая величина. (Дополнение 4 "ПДК вредных в-в в воздухе рабочей зоны" № 5149-89 от 15 ноября 1989 г.).

В указанном цехе толуол является основным и единственным источником химического загрязнения воздуха рабочей зоны. Кожный путь поступления толуола в организм практически отсутствует при нормальной работе печатающих машин.

Известно, что от 25 до 40% поступившего в организм количества толуола выводится с выдыхаемым воздухом, 60-75% превращается в бензойную кислоту, около 80% которой конъюгирует с глицином с образованием гиппуровой кислоты. Небольшая часть (1-2%) толуола окисляется до о- и р-крезолов, которые также, как и гиппуровая кислота выводятся из организма с мочой. Большинство опубликованных работ по исследованию связи между концентрацией толуола в воздухе и содержанием гиппуровой кислоты в моче свидетельствует о наличии такой связи, что позволяет использовать в качестве теста экспозиции толуола определение гиппуровой кислоты в моче рабочих в конце смены.

Гиппуровая кислота является естественным продуктом обмена веществ в организме, т.е. содержится в моче лиц, не имеющих контакта с толуолом, причем количество ее в моче в значительной мере подвержено влиянию факторов алиментарного характера. В последние годы появились публикации о том, что о-крезол является более специфичным метаболитом при воздействии толуола, чем гиппуровая кислота, причем определение содержания его в моче более чувствительный тест, с помощью которого может быть обнаружено воздействие толуола на минимальных уровнях.

Указанные метаболиты толуола и были использованы в качестве

контроля экспозиции толуола в наших исследованиях. Определение толуола в крови представляет некоторую опасность для здоровья работающих, связанную с получением образцов крови, поэтому в наших исследованиях не использовалось.

Для определения естественного содержания гиппуровой кислоты, о-, м- и р-крезолов в моче была взята контрольная группа, состоящая из мужчин цеха плоской печати того же издательства, но не имеющих контакта с толуолом (24 чел.). (аналогичных по возрасту с основной группой). Кроме того, проведено определение указанных метаболитов у лиц, находящихся на обследовании в клинике НИИ ГТиПЗ АМН СССР, практически здоровых, не принимающих лекарств в момент обследования и не имеющих контакта с толуолом по роду своей деятельности (94 чел.).

Определение гиппуровой кислоты в моче осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах "Silufol ", чувствительность метода 5×10^{-8} г в пробе.

Концентрации о-крезола и суммы м+р-крезолов определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе "Цвет-104", чувствительность метода определения о-крезола 0,2 мг/л, м+р-крезолов – 1 мг/л.

О-крезол в моче не был обнаружен ни в одном случае. Результаты по содержанию других метаболитов в моче представлены в таблице I.

Таблица I.

Содержание гиппуровой кислоты (ГК) и м+р-крезолов в моче лиц, не экспонированных толуолом

	Пол.	Возраст	ГК в моче		м+р-крезолы	
			г/л	мг/г креат.	мг/л	мг/г креат.
Печатн.	муж.	21–45 n = 24	0,68±0,08	0,34±0,02	138,0±25,0	71,0±11,0
Клинич. наблюдения	муж.	18–49 n = 19	0,52±0,04	0,31±0,02	56,0±7,81	30,0±4,0
	муж.	50–55 n = 26	0,51±0,03	0,46±0,03	39,3±5,15	40,0±7,0
	жен.	25–49 n = 16	0,53±0,03	0,48±0,06	53,6±12,0	35,0±6,0
	жен.	50–66 n = 33	0,54±0,03	0,53±0,04	55,37±3,9	45,6±6,1

Полученные результаты хорошо согласуются с данными зарубежных авторов. Так, среднее количество ГК (г/л) колеблется в следующих пределах: 0,2-0,3 (I-4), 0,29-0,34-0,36 (5-9), 0,4-0,5-0,6 (I0, II), 0,72-0,79 (I2), 0,80-0,9-I,0-I,2 (I3).

Содержание о-крезола (мг/л) колеблется от 0,I6 до нуля, т.е. ниже предела обнаружения (5, I2, I4, I5, I6). Практически не обнаружено разницы в содержании гиппуровой кислоты в зависимости от возраста и пола, хотя при выражении в г/г креатинина отмечается тенденция к повышению с возрастом.

Обращает на себя внимание высокий коэффициент вариабельности в содержании ГК (при выражении в г/л вариабельность составляет 24-3I-33-35-37%; в г/г креатинина 29-32-45-50-6I%); были установлены границы физиологической нормы содержания ГК по собственным материалам: n = II3 чел. $\bar{x} \pm m$ = 0,55±0,02 г/л; верхняя граница в пределах $\bar{x} + I,5\sigma$ = 0,78 г/л, $\bar{x} + 2\sigma$ = 0,99 г/л или соответственно 0,80 и 0,92 г/г креатинина. Поскольку значимость суммы орто-крезолов в метаболизме толуола неясна, указанные изомеры в дальнейшем не учитывались.

Для установления зависимости содержания ГК и о-крезола в моче от концентрации толуола в воздухе были собраны и проанализированы соответствующие сведения литературы (табл. 2).

Таблица 2.

Сведения литературы о содержании ГК и о-крезола в моче лиц, подвергавшихся воздействию толуола в разных концентрациях

Конц. толуола мг/м³	ГК (г/л)	о-крезол (мг/л)	Автор
9	–	0,27	9
86	2,45	I,I	I4
I50	I,69	0,48	I7
I69	0,66	–	3
I88	0,0	–	I3
	2,I6	0,53	8
259	I,59	–	3
376	2,76	–	9
	–	I,0	I5
	3,38	I,47	I6
	3,35	0,9	5
525	5,03	3,I	II
752	4,2	I,6	I8
	5,78	–	9
	–	I,8	I5
2000	–	3,54	I8

Анализ данных литературы, приведенных в таблице 2, позволил установить зависимость содержания гиппуровой кислоты в моче (г/л) от уровня воздействия толуола (мг/м^3) и описать ее следующим уравнением линейной регрессии: $y = 0{,}007\,x + 0{,}76$, где y – количество ГК, X – концентрация толуола в воздухе, n = 17, $r = 0{,}87$ $p < 0{,}001$. Концентрации толуола 50 мг/м^3 соответствовало содержание ГК 1,1 г/л.

Однако, как видно из таблицы 2, практически не представлены уровни воздействия ниже 100 мг/м^3, поэтому экстраполяция данных литературы на более низкие уровни требовала осторожности. С этой целью проведены собственные исследования в цехах глубокой печати.

У работающих основной группы содержание ГК и о-крезола в моче определяли в конце смены и в отдельных случаях в начале – до начала работы.

Формировали группы работающих в соответствии со средней сменной концентрацией толуола в воздухе, установленной по разовым измерениям и данным хронометража отдельных процессов, и результатам, полученным при использовании индивидуальных пассивных дозиметров, вычислялось среднее значение. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание ГК и о-крезола в моче рабочих цехов глубокой печати в конце смены

Средн. смен. конц. толуола (мг/м^3)	ГК в моче		о-крезол в моче	
	г/л	г/г креат.	мг/л	мг/г креат.
25,6 ± 2,2	1,27 ± 0,14 n = 15	0,89 ± 0,08	0,067±0,058	0,042±0,042
52,0 ± 2,1	1,33± 0,16 n = 15	1,06 ± 0,10	0,18 ± 0,08	0,13±0,05
79,5 ± 1,9	1,59 ± 0,11 n = 33	1,11 ± 0,11	0,20±0,06	0,18±0,07
121,3±4,3	1,65±0,12 n = 17	1,79±0,35	0,54±0,18	0,39±0,13

Полученные наши данные по содержанию в моче ГК довольно близки к линии регрессии, построенной по данным литературы. Уравнение зависимости содержания ГК в моче от концентрации толуола в воздухе, выведенное на основании данных литературы и с учетом собственных результатов, имеет следующий вид: $y = 0{,}007\,x + 0{,}93$; $r = 0{,}89$; $p < 0{,}0001$. Указанная зависимость представлена на рис. I.

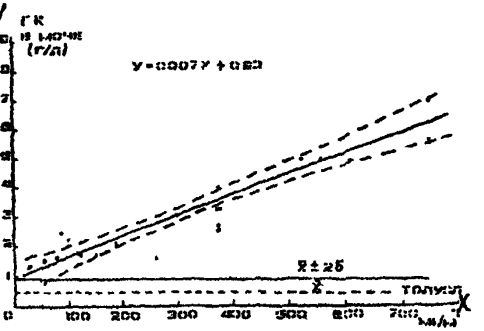

Рис. I. Зависимость содержания гиппуровой кислоты в моче работающих от концентрации толуола в воздухе.

- • – данные литературы
- o – собственные данные

Следует подчеркнуть, что в данном цехе нет других химических соединений, которые могли бы изменить кинетику выведения метаболитов толуола с мочой; практически в процессе работы отсутствует кожный путь поступления толуола. Как правило, биологические пределы соответствуют ПДК вещества в воздухе рабочей зоны, поэтому рассчитанное по уравнению регрессии или графически безопасный уровень теста экспозиции (биологическая ПДК) составляет I,2 г/л или I,08 г/г креатинина. Указанные величины можно рекомендовать для контроля интенсивности воздействия толуола на различных производствах, особенно там, где существует возможность его поступления через кожу. Лица, работающие в контакте с толуолом, у которых содержание ГК в конце смены превышает рекомендованный безопасный уровень, требуют к себе повышенного внимания и более тщательного осмотра для выяснения причины установленного факта и принятия соответствующих мер.

Аналогичным образом исследована зависимость содержания о-кре-

зола в моче от концентрации толуола в воздухе. Уравнение, выведенное с учетом собственных результатов и данных литературы, имеет вид: y = 0,0037x + 0,082, z = 0,81; где y – содержание о-крезола в мг/л, а x – концентрация толуола в мг/м^3 (рис. 2).

Уровню толуола 50 мг/м^3 соответствует 0,26 мг/л о-крезола в моче.

Сравнение способа выражения содержания метаболитов в весовых частях на л мочи или на г креатинина показало, что коэффициент вариабельности несколько ниже в пересчете на л, чем на г креатинина. Так, для гиппуровой кислоты он составляет соответственно 42% и 78%, а для о-крезола – 220%. Возможно, в определенной степени, такая высокая вариабельность уровня крезола обусловлена вредными привычками – курением, приемом алкоголя. Хотя мы в своих исследованиях учитывали вредные привычки работающих степень их выраженности никак объективно не оценивалась. Рекомендовать в качестве биологического контроля воздействия толуола – содержание о-крезола можно лишь как дополнительный метод к определению гиппуровой кислоты.

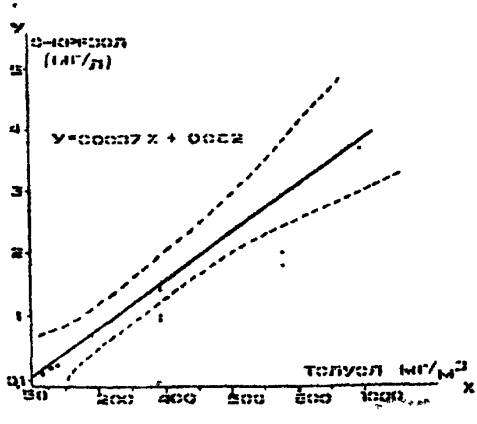

Рис. 2. Содержание о-крезола в моче работающих в зависимости от концентраций толуола в воздухе

• – данные литературы

○ – собственные данные

Определение метаболитов толуола в моче печатников до начала смены показало, что на уровне ПДК толуола содержание ГК и о-крезола укладывается в границы физиологической нормы (n = 24; ГК – 0,74±0,05 г/л; о-крезола – 0,12±0,07 мг/л), что подтверждает отсутствие материальной кумуляции толуола. Период полувыведения ГК с мочой 7,4±3,8 часа, о-крезола – 7,4±2,3 часа (IS).

Биологические пределы воздействия толуола в ЧССР и ГДР при концентрации 200 мг/м^3 рекомендованы по гиппуровой кислоте на уровне 2,5 г/л, в США при концентрации 375 мг/м^3 – 2,5 г/г креатинина. В Финляндии и ФРГ контроль рекомендовано вести по содержанию толуола в крови.

Литература.

1. Ogata M, Shimaoka Y, Kamiya H, Hoshimoto S et al Ind Health – 1981 – v 19 – p 155–161.
2. Soltus M, Jakubowska W, Lenart E. Med pr. – 1986. – v. 37, №2. – p. 113–119
3. Shujima S, Hasegawa K, Ishihara N. And. Health. – 1983. – v 21, №2. – p. 123–126
4. Kawai T, Horiguchi S., Teramoto K J Sci. Lab – 1984. – v. 6, №3, part 2 – p. 23–29.
5. Hansen H, Dossing M J. Chromatography – 1982. – v 229. – p. 141–142
6. Ikeda M, Ohtsuji H Brit. J. Int. Med – 1969 – v. 26. – p 244–246
7. Imamura T, Ikeda M Brit J Ind. Med – 1973 – v 30. – p. 289–299
8. Kono K., Yoschioka Y, Yamagata H, Watanabe M. et al. Ind. Health. – 1985. – v 23 – p 37–45
9. Ogata M, Kira Y., Shimaoka, Ohsaki H. et al. Acta Med Okayma. – 1980. – v 34, №6 – p 361–366
10. De Rosa E., Brugnone F, Perbellini L, Cocheo V. et al. Int. Arch Occup Environ. Health. – 1982. –

- v 50 - p 153-168
11. Angerer J Int Arch Occup Environ Health - 1985 - - v 56 - p 323-328
12. Woiwode W, Wodaz R, Drysch K, Weichardt H Arch. Toxicol. - 1979 - v 43 - p 93-98
13. Szadkowski D, Borkamp A, Lehnert G Int Arch. Occup Environ Health - 1980 - v 45 - p 141-152
14. Angerer J Int. Arch Occup Environ. Health - 1979 - - v 43 - p 63-67
15. Pfaffli P, Savolainen H, Kalliomaki P, Kalliokoski P Scand J Work Environ Health. - 1979 - v 5 - p 286-289
16. Hasegawa K, Shiojima S, Koizumi A, Akeda M Int Arch Occup Environ Health - 1983 - v 52 - p 197-202
17. Apostoli P, Brugnone F, Perbellini L, Cocheo V et al Int. Arch Occup Environ Health - 1982 - v 50 - p 153-168
18. Woiwode W, Drysch K Brit J Ind Med - 1981 - v 32 - p. 194-197

Приложение 2

Тест-экспозиции и биологически безопасный уровень воздействия антихолинэстеразных веществ

В народном хозяйстве (пестициды, лекарства) применяется ряд веществ (фосфорорганические соединения, карбаматы), механизм действия которых связан с инактивацией ферментов, обеспечивающих нормальное функционирование нервной системы – холинэстераз.(ацетилхолинэстераза КФ 3.1.1.7; бутирилхолинэстераза КФ 3.1.1.8). Функция холинэстераз состоит в каталитическом гидролизе медиатора нервного возбуждения – ацетилхолина. Инактивация холинэстераз приводит к накоплению в синапсах центральной и вегетативной нервной системы избыточных количеств ацетилхолина и возникновению холинергических симптомов отравления.

Многочисленные эксперименты на лабораторных животных и наблюдения на людях при отравлениях фосфорорганическими и карбаматными инсектицидами позволили установить определенную связь между степенью ингибирования активности холинэстераз крови и наличием, а также тяжестью острых отравлений. Так, при понижении активности холинэстеразы крови на 25-30% симптомы отравления антихолинэстеразными веществами обычно не возникают.

При ингибировании активности холинэстераз на 50-70% возникает отравление легкой степени.

При отравлении средней тяжести активность холинэстеразы крови быстро снижена на 80-90% (остаточная активность 10-20% нормы), а при тяжелой форме отравления (возникновение приступов клонических и тонических судорог, мышечные фибрилляции, расстройства дыхания, коматозное состояние) активность холинэстеразы крови может быть полностью угнетена /1-3/. Наличие определенных корреляций между степенью угнетения активности холинэстераз крови (эритроцитов и плазмы) и нарушениями функции, позволяет использовать контроль за активностью этих ферментов как тест экспозиции для отдельных лиц, а также групп людей, подвергавшихся воздействию фосфорорганических соединений и карбаматов. В связи с тем, что понижение активности холинэстераз крови на 25% обычно не сопровождается патологическими сдвигами, этот уровень предложен в качестве безопасного при оценке экспозиции фосфорорганических соединений и карба-

матов. При понижении активности холинэстеразы крови более, чем на 25% лица, работающие с ФОС и карбаматами подлежат отстранению от контакта с ними до полного восстановления активности фермента в крови /4/. При принятии решения не следует ограничиваться однократным определением активности фермента в крови.

Методические вопросы, связанные с определением активности холинэстеразы освещены в методических рекомендациях, изданных ВНИИГИНТОКС: "Методы определения активности холинэстеразы в цельной крови, плазме и тканях". (Киев, 1984).

Литература

1. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. – М.: Медицина, 1977. – 298 с.
2. Намба Т. // Бюллетень ВОЗ. – 1972. – Т. 44, № 1-3. – С. 304-324.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1982.
4. Справочник по пестицидам. – Киев: Урожай, 1986.

Приложение 3.

Классификация веществ по периодам полувыведения из организма (T I/2). (*Express tests in industrial toxicology, Praha, Avicenum, 1980, 367p.*)

Ядовитые вещества характеризуются периодом полувыведения, т.е. периодом времени, необходимым для снижения количества вещества в организме до половины посредством экскреции.

I. Вещества с коротким периодом полувыведения
   Фенол ($T_{I/2}$ = 3,4 часа)
   Хинолы ($T_{I/2}$ метилгипп. к-ты = 3,8 часов)
   Толуол ($T_{I/2}$ гипп. к-ты = 6,3 часа)
   Стирол ($T_{I/2}$ минд. к-ты = 7,8 часов)

2. Вещества со средним периодом полувыведения
   Трихлорэтилен (сумма треххлористых метаболитов $T_{I/2}$ = 4I час)
   Перхлорэтилен (сумма треххлористых метаболитов $T_{I/2}$ = I44 часа)

3. Вещества с длительным периодом полувыведения
   Ртуть ($T_{I/2}$ = 5 недель)
   Свинец ($T_{I/2}$ = 6 месяцев)

Приложение 4.

Использование токсикокинетических моделей

Наиболее широко используемым методом теоретического анализа взаимосвязи между поступлением токсического вещества в организм и его содержанием в тканях и экскретах является математическое моделирование токсикокинетики, чаще всего с использованием так называемых "камерных" ("частевых", "компартментальных") моделей (I-4). Такая модель представляет организм как систему взаимосвязанных объемов (камер), обменивающихся потоками вещества. Математически камерная модель описывается системой линейных дифференциальных уравнений вида:

$$\dot{x} = \kappa x + f(t) \qquad (I)$$

где $x = [x_1(t), x_2(t) \dots x_n(t)]^T$; $x_i(t)$ – содержание вещества в i-ой камере в момент времени t; K – матрица системы ("камерная матрица"), компонентами которой являются так называемые "коммуникационные константы", или "константы скорости переноса" k_{ij}, означающие ту долю вещества, содержащегося в j-ой камере, которая за единицу времени перетекает в i-ую камеру; $f(t) = [f_1(t), f_2(t) \dots f_n(t)]^T$, $f_i(t)$ – скорость поступления вещества из внешней среды в i-ую камеру; $\dot{x}$ – производная x по времени; знак T означает транспонирование.

Важнейшим этапом построения камерной модели является подбор ее параметров по данным токсикологического эксперимента или наблюдений над людьми. Для многокамерных моделей эта задача решается с помощью ЭВМ и специальных программ; наиболее адаптирована к решению токсикокинетических задач профилактической токсикологии программа *Compart*, написанная на языке АЛГОЛ для ЭВМ ЕС-1033 (Институт экологии животных и растений и Институт математики и механики Уральского отделения АН СССР). Однако во многих случаях для решения задачи установления связи между поступлением, задержкой и экскрецией вещества при хронической экспозиции оказывается вполне достаточным описание кинетики этого вещества в организме однокамерной моделью (рис. I).

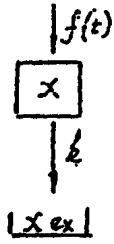

Рис. I. Блок-схема однокамерной токсикокинетической модели. x – содержание вещества в организме; x_{ex} – содержание вещества в продуктах экскреции; $f(t)$ – скорость поступления вещества в организм; k – константа скорости экскреции (доля содержащегося в организме вещества, экскретируемая за единицу времени).

При ингаляционном поступлении хорошо растворимых веществ в тех случаях, когда колебаниями концентрации в воздухе можно пренебречь, скорость поступления его в организм определяется как:

$$f(t)=\begin{cases}\omega, & \text{в загрязненной среде}\\ 0, & \text{вне загрязненной среды}\end{cases} \qquad (2)$$

причем $\omega = V \cdot C$, где V – легочная вентиляция, C – концентрация вещества во вдыхаемом воздухе. В таблице I приведены формулы, по которым можно рассчитать x и $x_{ex}^{сут.}$ (суточную экскрецию), если известны ω и параметр модели k . Как видно из этих формул, в рассматриваемых случаях содержание вещества в организме и его экскреция пропорциональны либо концентрации в воздухе, либо вводимой дозе. Формулы позволяют рассчитать x и $x_{ex}^{сут.}$, ожидаемые при допустимом поступлении вещества (ПДК, ПДД).

Хотя реальные производственные и экспериментально-токсикологические экспозиции всегда являются прерывистыми, для длительных экспозиционных периодов их можно представить как постоянные, но несколько более высокого уровня поступления. При $k \leq 0{,}05$ сут$^{-1}$ адекватными заменами прерывистых экспозиций постоянными будут такие, при которых

$$\omega = \omega \cdot \frac{\delta}{T};\ \bar{\omega} = \frac{5}{7}\omega\frac{5}{T};\ \bar{\omega} = \frac{\mathcal{D}}{kT};\ \bar{\omega} = \frac{5}{7}\frac{\mathcal{D}}{kT};\ldots \qquad (3)$$

где $\bar{\omega}$ – скорость поступления яда при постоянном воздействии, ω – то же во время экспозиции при реальном прерывистом воздействии, $\mathcal{D}$ – разовая доза (в случае парентерального введения яда), δ – время пребывания организма в загрязненной ядом среде (как доля суток), T – единица времени (сутки, неделя и т.п.), множитель

Таблица 1.

Формулы для расчета содержания яда в организме на заданный момент экспозиции ($X(t)$) и суточной экскреции ($X_{ex}^{сут.}$) по однокамерной токсикокинетической модели

Режим экспозиции	$X(t)$	$X_{ex}^{сут}$
Постоянная ингаляционная	$\frac{\omega}{k}\cdot(1-e^{-k(n+1)T}$	$\frac{\omega}{k}\cdot\left[kT+e^{-k(n+1)T}\cdot(e^{kT}-1)\right]$
Ежедневная ингаляционная	$X[nT+\delta]=\frac{\omega}{k}\cdot(1-e^{-k\delta})\frac{1-e^{-(n+1)kT}}{1-e^{-kT}}$ $X[(n+1)T]=\frac{\omega}{k}(1-e^{-k\delta})\cdot$ $\cdot\frac{1-e^{-(n+1)kT}}{1-e^{-kT}}\cdot e^{-k(T-\delta)}$	$\frac{\omega}{k}\left[k\delta+e^{-k(n+1)T}\right.$
Ингаляционная в рабочие дни недели	На конец m-ой рабочей недели: $\frac{\omega}{k}\cdot\frac{1-e^{-k\delta}}{1-e^{-kT}}\cdot\frac{1-e^{-5kT}}{1-e^{-7kT}}\cdot$ $\cdot(1-e^{-7k(m+1)T})$ К началу $(m+1)$-ой рабочей недели (после 2 выходных дней) $\frac{\omega}{k}\cdot\frac{1-e^{-k\delta}}{1-e^{-kT}}\cdot\frac{1-e^{-5kT}}{1-e^{-7kT}}\cdot$ $\cdot(1-e^{-7k(m+1)T})\cdot e^{-k(3T-\delta)}$	За 2 выходных дня после m-ой рабочей недели $X_{ex}^{2вых}=\frac{\omega}{k}\cdot\frac{1-e^{-k\delta}}{1-e^{-kT}}\cdot$ $\cdot\frac{1-e^{-5kT}}{1-e^{-7kT}}\cdot(1-e^{-7(m+1)}$ $\cdot e^{-k(T-\delta)}\cdot(1-e^{-2kT})$
Ежедневная парентеральная	$\frac{\mathcal{D}}{e^{kT}-1}\cdot(1-e^{-k(n+1)T})$	$\frac{\mathcal{D}}{k(e^{kT}-1)}\cdot\left[T_k-(1-e^{-kT})e^{-k\pi}\right.$
Парентеральная в рабочие дни недели	На конец m-ой рабочей недели: $\mathcal{D}\cdot\frac{1}{e^{kT}-1}\cdot\frac{1-e^{-5kT}}{1-e^{-7kT}}\cdot(1-e^{-7k(m+1)T})$ К началу $(m+1)$-ой рабочей недели (после 2 выходных дней): $\mathcal{D}\cdot\frac{1}{e^{kT}-1}\cdot\frac{1-e^{-5kT}}{1-e^{-7kT}}\cdot$ $\cdot(1-e^{-7k(m+1)T})\cdot e^{-2kT}$	За последние сутки m-ой недели $\mathcal{D}\cdot\frac{1-e^{-5kT}}{1-e^{-7kT}}\cdot(1-$ $-e^{-k(m+1)7T})$ За 2 выходных дня после m-ой недели $\mathcal{D}\cdot e^{-kT}\cdot\frac{1-e^{-5kT}}{1-e^{-7kT}}\cdot$ $\cdot(1-e^{-7k(m+1)T})\cdot(1+e^{-kT}$

Примечания: δ – доля суток, приходящаяся на пребывание в среде, загрязненной ядом; n – число суток, проведенных под экспозицией; m – число недель, проведенных под экспозицией; ω – скорость поступления яда в организм во время пребывания в загрязненной среде; T – [illegible] (сутки).

5/7 необходим в случае проведения затравок в режиме рабочей недели.

Нередко камерные модели строятся по данным прослеживания экскреции вещества и содержания его в крови и тканях в течение относительно короткого периода после однократного введения (чаще всего, внутривенного). Однако полученные таким способом параметры модели не могут быть использованы для математического описания токсикокинетики при длительном поступлении яда в организм, поскольку показано, что они могут существенно изменяться во времени.

Построение многокамерных моделей и их анализ в целях, рассматриваемых данными рекомендациями, требуют сотрудничества с профессиональными математиками.

Наиболее разработана проблема переноса параметров моделей, построенных по экспериментальным данным, на человека. Некоторые подходы к таким переносам даны (5-6). Дальнейшее их совершенствование (как путем углубления теории, так и на основе сопоставления экспериментальных и доступных "человеческих" данных) является одной из актуальных задач исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пютровски Д. Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии. // М.: Медицина - 1976. - 195 с.

2. Новосельцев В.Н. Теория управления и биосистемы. // М. Наука. - 1978. - 319 с.

3. Беллман Р. Математические методы в медицине. // М.: Мир - - 1987 - 200 с.

4. Anderson D.H. Compartmental Modelling and Tissue Kinetics // Berlin e.a.: Springer Verlag. - 1983 - 302p.

5. Сканузль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. // М.: Наука - 1977. - 416 с.

6. Dedrick R.L. // Pharmacology and Pharmacokinetics // New York, London. - 1974. - p. 117-145.

gost.e-ecolog.ru