МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЙ КОЖИ

(Методические указания)

Москва, 1980 г.

gost.e-ecolog.ru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЙ КОЖИ

(Методические указания)

Москва, 1980 г.

Указания подготовили:

НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. (**Е. Н. Марченко, Е. Г. Дымова, Н. Н. Молодкина, Н. Г. Иванов, Р. П. Родионова**).

Московский институт гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана (**Ю. Л. Егоров, М. А. Кропоткина, М. В. Малышева, В. А. Галицкая**).

Филиал института биофизики МЗ СССР (**В. А. Кондрашов**).

Филиал Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С. Орджоникидзе (**Л. Ф. Шашкина**).

Киевский институт гигиены труда и профессиональных заболеваний (**Н. Г. Гончаренко, Г. П. Рожковская**).

Институт биофизики МЗ СССР (**Н. Д. Сагайдак-Черняк, Е. В. Русских**).

Уфимский НИИ гигиены труда и профзаболеваний (**Г. Г. Максимов**).

НИИ гигиены, токсикологии и профпатологии г. Волгоград (**Н. И. Калинина**).

Московский филиал ВНИИХИМПРОЕКТ (**Т. К. Никитенко**).

НИИ резиновых и латексных изделий (**Н. И. Шумская**).

Министерствам здравоохранения союзных республик разрешается размножить методические указания в необходимом количестве.

«УТВЕРЖДАЮ»
ЗАМ. ГЛАВНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО САНИТАРНОГО ВРАЧА СССР
А. И. ЗАЙЧЕНКО
«1» ноября 1979 г.
№ 2102—79

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЙ КОЖИ.

(Методические указания)

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. В связи с широкой химизацией народного хозяйства, интенсивным использованием новых химических веществ, увеличением масштабов производства возросла опасность контакта и проникновения химических веществ через кожные покровы.

Каждое четвертое вещество, содержание которого нормировано в воздухе рабочей зоны имеет пометку «опасно при поступлении через кожу». Однако, до настоящего времени нет единого документа, который позволил бы:

— получать сравнимые данные по оценке реальной опасности возникновения острых и хронических проявлений воздействия химических веществ на кожные покровы в экспериментальных и производственных условиях;

— учесть возможность интоксикации при поступлении вредного вещества через кожу при клинико-гигиенической корректировке предельно допустимых концентраций веществ в воздухе рабочей зоны, особенно в тех случаях, когда концентрации вредных веществ не превышают гигиенических нормативов;

— регламентировать загрязнение кожных покровов работающих веществами, способными проникать через кожу;

— обосновать необходимость технологических и специальных защитных мероприятий, направленных на полное или мак-

симальное исключение контакта кожных покровов работающих с вредными веществами.

1.2. Настоящие указания позволяют унифицировать методы и подходы к изучению местного раздражающего и кожно-резорбтивного действия химических соединений и к установлению гигиенического норматива содержания их на кожных покровах.

1.3. Предельно допустимый уровень загрязнений кожи (ПДУ) устанавливается для всей поверхности кожных покровов. В отдельных случаях при загрязнении только кистей рук— нормативы устанавливаются для кистей рук. При этом необходимо подтверждение отсутствия загрязнений кожи различных участков тела работающих по результатам смывов.

1.4. Методические указания предназначены для специалистов научно-исследовательских институтов, врачей токсикологических лабораторий санитарно-эпидемиологических станций. С целью контроля за соблюдением ПДУ загрязнений кожи— для врачей СЭС и санитарно-химических лабораторий промышленных предприятий.

1.5. Гигиеническая регламентация загрязнения кожных покровов вредными химическими веществами позволит научно обосновать оздоровительные, лечебно-профилактические мероприятия по профилактике профессиональной заболеваемости и разработать эффективные средства индивидуальной защиты.

2. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ИЗУЧЕНИЮ МЕСТНОГО РАЗДРАЖАЮЩЕГО И КОЖНО-РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ.

2.1. Изучение местного раздражающего действия и резорбции вещества через кожу должно проводиться:

— для всех новых, внедряемых в производство химических соединений;

— для химических соединений, широко применяемых в промышленности, но не изученных при воздействии на кожные покровы.

Изучению подлежат вещества, находящиеся в жидком или твердом агрегатном состоянии. Устанавливать ПДУ для газообразных веществ не целесообразно, т. к. соблюдение ПДК вещества в воздухе рабочей зоны предохраняет организм от токсического воздействия при проникновении его через кожные покровы.

2.2. Перед проведением исследований необходим тщательный анализ физико-химических свойств соединений, параметров токсичности при других путях поступления вещества, некоторых специальных параметров (липофильность, коэффициент распределения октанол (вода, масло/вода), особенностей технологического процесса для построения рабочей гипотезы о наличии и степени раздражающего эффекта, возможности проникновения через кожу, особенностях его распределения и прогнозирования токсичности.

2.3. Изучение воздействия химических веществ на кожные покровы с последующим обоснованием гигиенических нормативов проводится в 4 этапа:

I. Исследование и оценка местного действия.

II. Ориентировочная оценка кожно-резорбтивного действия.

III. Количественная оценка кожной резорбции с установлением:

а) среднесмертельной дозы — $ДL_{50}$ и средне-эффектного времени гибели животных — TL_{50};

б) порога Lim_{ac}^{cut} и зоны Z_{ac}^{cut} острого действия;

в) коэффициента кумуляции — K_{cum}^{cut};

г) порога Lim_{ch}^{cut} и зоны Z_{ch}^{cut} хронического действия;

д) предельно допустимого уровня загрязнения кожи—ПДУ.

IV. Клинико-гигиеническое обоснование предельно допустимого уровня загрязнений кожи.

2.4. Выбор животных.

2.4.1. В качестве подопытных животных используются белые крысы с исходной массой 180—200 г., мыши (18—22 г.), морские свинки (200—300 г.), кролики (2,0—3,0 кг). Эксперимент проводят не менее, чем на двух видах животных, обязательными являются опыты на белых крысах.

Для изучения местного раздражающего действия в острых опытах кролики должны быть породы «Шиншилла», морские свинки — светлой масти.

2.4.2. Количество животных в группе не менее 8—10 особей. Среди животных одной группы максимальная разница в массе должна составлять не более 10%.

2.5. Подготовка животных к эксперименту.

2.5.1. Участок аппликации должен составлять 5% общей поверхности кожи животных, что соответствует 2/3 хвоста у крыс

и мышей, или участку кожи на спине крыс 4×4 см., кроликов 7×8 см, морских свинок 5×5 см.

2.5.2. За 1—2 дня до эксперимента тщательно выстригают ножницами или электромашинкой шерсть на спине. Применение депилятория не допустимо. В опыт пригодны животные с чистой здоровой кожей без механических повреждений. Для изучения местного действия шерсть выстригают на симметричных участках спины по обе стороны от позвоночника, оставляя шерстяной покров между ними в 2 см. Правый бок служит для аппликации изучаемого вещества, левый — для контроля.

Для изучения кожной резорбции исследуют один бок животного, при этом контролем служит другая группа животных.

2.5.3. На время экспозиции для исключения слизывания вещества с кожи и поступления его через органы дыхания животных фиксируют, фиксация должна осуществляться наиболее физиологичным способом. С этой целью применяют специальные станки, либо полужесткие воротники (из резины, пластика или линолеума); морских свинок и белых крыс помещают в индивидуальные домики.

2.5.4. Время экспозиции —4 часа для всех видов животных кроме мышей, контакт для которых составляет 2 часа. Время наблюдения после однократной и повторной аппликации — две недели.

2.6. Способ нанесения.

2.6.1. Исследуемое вещество наносится на 5% участок кожи животного в строго дозированных количествах из расчета на1 кг массы тела и на 1 см^2 поверхности кожного покрова, равномерно распределяя его на всей поверхности.

2.6.2. Изучаемые соединения наносят, как правило, в нативном виде. В случае невозможности нанесения вещества per se, а также при наличии выраженного раздражающего либо токсического эффекта применяют разведение химического вещества. В качестве растворителей и разбавителей следует использовать дистиллированную воду, модельную среду, имитирующую потовую жидкость (приложение 1). При невозможности разведения вещества в перечисленных выше растворителях допускается применение растительного и вазелинового масла, этилового спирта и ацетона.

2.6.3. Нанесение вещества осуществляется открытым способом при температуре окружающей среды 18—24°С. Для летучих веществ (температура кипения до 160°С) следует исполь-

зовать закрытый способ: компрессный метод Ведрова и Долгова, метод наклейки капсул и часовых стекол, применение камер КНИД-1 (приложение 2).

2.6.4. Контрольные животные должны находиться в одинаковых условиях. На соответствующие участки кожи им наносится растворитель или разбавитель, используемый в опыте. При изучении местного действия контролем служит противоположный участок кожи того же животного.

2.7. Способ смыва.

2.7.1. После окончания экспозиции необходимо остатки вещества удалить теплой водой с мылом, избегая грубых приемов и манипуляций, способных вызывать повреждение кожи.

2.7.2. Для установления количественных параметров токсичности при резорбции вещества через кожу необходимы сведения о количестве вещества, проникшего в организм. С этой целью следует определить остаточные количества вещества на коже. Определение вещества в смывах проводится сразу после экспозиции при установлении $ДЛ_{50}$, Lim_{ac}^{cut} и Lim_{ch}^{cut} (не менее 8 раз в течение хронического эксперимента).

2.7.3. Общие методические требования к проведению смывов с кожи животных сводятся к использованию специфического избирательного химического метода как для проведения смыва, так и анализа его. Жидкость, применяемая для смыва должна:

— обладать способностью растворять искомые вещества;

— быть безвредной как для кожи, так и целостного организма (например, этиловый спирт, слабая кислота, слабая щелочь).

2.7.4. Ватным тампоном, смоченным в жидкости, проводится смыв с участка кожи, на котором проводили аппликацию вещества. Манипуляцию повторяют не менее 2-х раз; последним сухим — промокают участок кожи. Все тампоны складывают в стаканчик с притертой пробкой.

2.7.5. Для малолетучих соединений количество веществ, проникшее в организм рассчитывают по формуле: $C = \frac{A-B}{M} \cdot 1000$ (1), где

C — количество вещества, проникшее в организм в мг/кг;
A — количество вещества, нанесенное на кожу в мг;
B — количество вещества в смыве в мг;
M — масса тела в г.

$$\text{или } C = \frac{A - B}{S} \text{ (II), где}$$

C — количество вещества, проникшее в организм в мг/см^2;
A — количество вещества, нанесенное на кожу в мг;
B — количество вещества в смывах в мг;
S — участок аппликации вещества на коже в см^2.

Для летучих соединений следует в формулы I и II вносить поправку на испарение (приложением № 3).

2.7.6. При наличии возможности определения вещества или его метаболитов в биосредах расчет проникшего в организм вещества производят, исходя из определяемых количеств.

3. ОЦЕНКА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА НА КОЖУ.

3.1. Исследования проводят в острых (однократных) опытах. На кожу первоначально наносится 20 мг/см^2 вещества. Реакция кожи регистрируется по окончании экспозиции, через 1 и 16 часов после однократной аппликации.

3.2. Функциональные нарушения кожи характеризуются появлением различной степени выраженности эритемы, отека, трещин, изъязвлений, изменением температуры и скорости проницаемости эпидермиса, снижением сопротивления кожи постоянному электрическому току, уменьшением ее нейтрализующей способности. Способность оценки функционального состояния кожи по выраженности эритемы и величине отека изложены в приложении № 4. Степень нарушения кожного покрова зависит от выраженности раздражающих свойств химического вещества, его концентрации и длительности воздействия. Оценка выраженности раздражающих свойств при однократной аппликации проводится по следующей классификации:

Классы	Средний суммарный балл выраженности эритемы и величины отека	Выраженность раздражающего действия
1	2	3
0	0	Отсутствие раздражающего действия.
1	0,1—2,0	Слабораздражающее действие.
2	2,1—4,0	Умеренное раздражающее действие.
3	4,1—6,0	Выраженное раздражающее действие.

1	2	3
4	6,1—8,0	Резко выраженное раздражающее действие. Чрезвычайно сильное раздражающее действие.
5		Неразбавленное вещество вызывает некроз
6		50% раствор вызывает некроз.
7		25% раствор вызывает некроз.
8		10% раствор вызывает некроз.
9		5% раствор вызывает некроз.
10		Растворы менее 5% вызывают некроз.

3.3. Для веществ, относящихся к 1—4 классам по степени выраженности раздражающего действия на кожу, необходимо установление минимального разбавления, вызывающего раздражающий эффект у 50% животных (порог однократного действия вещества), и минимального разбавления, не вызывающего раздражения кожи.

Вещества, относящиеся к 5—10 классам, изучению кожно-резорбтивного действия на подлежат.

3.4. Для веществ, относящихся к 4—10 классам по раздражающему действию на кожу, ставится пометка «местное действие» (м. д.), т. е. опасны при попадании на кожу и слизистые оболочки глаз.

4. ОЦЕНКА КОЖНО-РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ.

4.1. Ориентировочная оценка кожно-резорбтивного действия.

4.1.1. Задачей данного этапа исследований является получение альтернативного ответа о возможности развития интоксикации.

4.1.2. Проведение эксперимента следует начинать с погружения хвостов мышей и крыс в исследуемый продукт («пробирочный» метод, приложение 6), так как это дает возможность оценить воздействие на кожу максимально возможных количеств вещества.

4.1.3. Нанесение вещества на кожу спины начинают с 20 мг/см^2 при отсутствии местного раздражающего действия (класс 0). Для веществ 1—4 классов необходимо использовать минимальное разбавление вещества, не вызывающее раздражающего эффекта в острых опытах.

4.1.4. Для установления видовой чувствительности используют не менее 2-х видов лабораторных животных (крысы обязательны).

4.1.5. Учет реакции ведется по гибели животных или по развитию клинических признаков интоксикации.

4.1.6. В случаях отсутствия клинических признаков воздействия после однократной аппликации изучение кожной резорбции проводится в подостром эксперименте (20 аппликаций) в течение 4-х недель по 5 раз в неделю.

4.1.7. Изучение состояния подопытных животных проводится через 5, 10, 20 аппликаций с привлечением интегральных и специфических показателей, оказавшихся чувствительными при ингаляционном и пероральном путях поступления. Целесообразно проводить определение исследуемого вещества и его метаболитов в биосредах.

4.1.8. Если на данном этапе не выявлено резорбтивного действия вещества, дальнейшие исследования по изучению кожного воздействия прекращаются.

4.1.9. В случае гибели животных при однократном воздействии или при наличии изменений показателей, используемых в подостром эксперименте, выходящих за порог вредного действия, (приложение № 7), к ПДК вещества в воздухе рабочей зоны вносится пометка «Опасно при поступлении через кожу». Для указанной группы веществ должен устанавливаться ПДУ загрязнения кожи. С этой целью приступают к следующему этапу исследований — количественной оценке кожно-резорбтивного поступления вредных химических веществ в организм.

4.2. Количественная оценка кожно-резорбтивного действия.

4.2.1. Установление средне-смертельной дозы $ДЛ_{50}^{cut}$ и среднеэффективного времени гибели животных $ТЛ_{50}^{cut}$.

4.2.1.1. Для выбора начальных доз с целью определения $ДЛ_{50}$ следует использовать уравнения, учитывающие корреляционную связь между параметрами токсичности органических веществ при различных путях:

а) $\lg DL_{50}^{cut}$ крысы $= 0{,}79 \times \lg DL_{50}$ крысы в/ж $+ 0{,}77$ ($r = 0{,}84$, $n = 107$)

б) $\lg DL_{50}\,cut$ кролики $= 0{,}77 \times \lg DL_{50}\,cut$ крысы в/ж $+ 0{,}87$ ($r = 0{,}81$, $n = 60$)

в) $\lg CL_{50} = 1{,}39 \times \lg DL_{50}\,cut - 4{,}17$ ($r = 0{,}75$, $n = 60$)

4.2.1.2. Расчетные значения $ТЛ_{50}$ могут быть получены из формулы: $ТЛ_{50} = 1{,}19 \times \lg ДЛ_{50}\,cut - 1{,}78$ ($r = 0{,}80$, $G = 0{,}59$, $n = 11$)

Наиболее часто определяется следующая зависимость между DL_{50}^{cut} и TL_{50}^{cut}

DL_{50} cut в мг/кг	TL_{50} cut в мин.
50	5
51—300	3—15
301—2000	15—120
2000	120

4.2.1.3. Кроме смертельных эффектов следует учитывать клинические признаки интоксикации, время их появления, выраженность и другие объективные показатели.

4.2.1.4. Расчет DL_{50} проводится по методу Литчфилда и Уилкоксона в мг/кг, а также в мг/см^2.

Степень опасности химического вещества при кожном пути поступления по величинам DL_{50}^{cut} устанавливается в соответствии с ГОСТом 12.1.007.76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

4.2.2. Определение порога Lim_{ac}^{cut} и зоны Z_{ac}^{cut} острого действия.

4.2.2.1. В эксперименте для определения Lim_{ac}^{cut} должно быть исследовано не менее 3-х уровней. Разрыв между ними определяет степень токсичности вещества и его кумулятивные свойства.

4.2.2.2. Выбор показателей для определения воздействия вещества должен проводиться с учетом изменений, выявленных при ингаляционном и других путях поступления вещества.

4.2.2.3. Порог вредного действия устанавливается по интегральным и специфическим показателям.

4.2.2.4. Зона острого действия вычисляется по отношению:

$$Z_{ac}^{cut} = \frac{DL_{50}^{cut}}{Lim_{ac}^{cut}}.$$

4.2.3. Исследование кумулятивных свойств.

4.2.3.1. Изучение кумуляции вещества проводится при 20 кратном нанесении на кожу 1/5, 1/10, или 1/20 DL_{50}^{cut} в течение месяца.

4.2.3.2. Кумулятивные свойства вещества характеризуются

коэффициентом кумуляции: отношением DL_{50}^{cut} при многократном нанесении к DL_{50}^{cut} при однократной аппликации на кожу.

4.2.4. Определение порога Lim_{ch} хронического действия.

4.2.4.1. Опыты проводятся на белых крысах по 4 часа в день 5 раз в неделю на протяжении 4-х месяцев.

4.2.4.2. Выбор уровней воздействия должен основываться на знании свойств вещества (быстрое обезвреживание, метаболизирование, способность к кумуляции и др,). Исследования проводят не менее, чем на двух уровнях воздействия ниже Lim_{ac}^{cut}.

4.2.4.3. Для изучения проявлений воздействия необходимо применять комплекс функциональных, биохимических и морфологических показателей, связанных с характером биологического действия вещества. Наряду с применением интегральных и специфических показателей, характеризующих действие яда на организм, целесообразно изучение скорости всасывания вещества через кожу, кинетики и метаболизма его в организме. Исследование состояния животного необходимо проводить в динамике.

4.2.4.4. Зона хронического действия вычисляется по отношению

$$Z_{ch}^{cut} = \frac{Lim_{ac}^{cut}}{Lim_{ch}^{cut}}.$$

4.2.5. Обоснование ПДУ загрязнения кожи.

4.2.5.1. ПДУ загрязнений кожных покровов в мг/см^2 рассчитывается с учетом величины экспериментального порога хронического действия и коэффициента запаса.

4.2.5.2. Обоснование коэффициента запаса производится с учетом:

— среднесмертельной дозы DL_{50}^{cut}

— времени контакта с кожей, приводящей к 50% гибели— TL_{50}^{cut}

— порога (Lim_{ac}^{cut}) и зоны (Z_{ac}^{cut}) острого действия;

— коэффициента кумуляции — K_{cum}^{cut}

— порога (Lim_{ch}^{cut}) и зоны (Z_{ch}^{cut}) хронического действия.

Коэффициент запаса возрастает:

— с увеличением абсолютной токсичности;

— с уменьшением величины TL_{50} и увеличением скорости всасывания вещества через кожу;

— с уменьшением зоны острого действия;

— с увеличением кумулятивных свойств вещества;

— с увеличением зоны хронического действия.

Как правило, коэффициент запаса колеблется от 3 до 20.

4.2.5.3. При наличии сенсибилизирующего, бластомогенного и других специфических проявлений отдаленных последствий действия яда коэффициент запаса обосновывается в соответствии с методическими указаниями к постановке исследований для обоснования ПДК в воздухе рабочей зоны.

5. КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПДУ ЗАГРЯЗНЕНИЙ КОЖИ.

5.1. Данный этап проводится с целью корректировки полученных в эксперименте нормативов в конкретных производственных условиях. Для этого необходимо сопоставить количество вещества определяемое на кожных покровах с проявлением воздействия.

5.2. Отбирают группу работающих для изучения степени загрязнения кожи. В первую очередь это должны быть лица ведущих профессий, подвергающиеся по условиям производства наибольшему контакту с химическими веществами (например, в химической и нефтехимической промышленности — это аппаратчики и слесари, в машиностроительной и металлообрабатывающей промышленности — это станочники, работающие с растворителями). Число лиц в каждой группе — не менее 5 человек.

5.3. Общие методические требования к проведению смывов изложены в разделе 2.7 настоящих указаний и приложении № 6.

5.4. Стандартный участок кожи, с которого проводится смыв вещества, равен 10×10 см. Смывы следует проводить с различных участков тела, т. е. как с открытых, так и закрытых спецодеждой с учетом поверхности исследуемого участка. Смывы с кистей проводить обязательно. Общая площадь участков смыва должна составить 5% поверхности кожного покрова, которая для среднего взрослого человека составляет 800 $см^2$. Например, смывы с кистей, лица, груди, спины, бедер и др. Смывы проводят не менее двух раз в смену (через час от начала работы и в конце работы).

5.5. Допускается проведение смывов только с кистей рук при соблюдении положений, изложенных в п. 1.2.

5.6. Для малолетучих веществ из полученных результатов вычисляется среднее за смену значение загрязнения исследуемого участка кожи по формуле:

$$C_{\substack{\text{ср. см. станд.} \\ \text{участка кожи}}} = \frac{C_1 + C_2 + \ldots C_n}{n} \quad (3), \quad \text{где}$$

С — среднесменное количество вещества на стандартном участке кожи в мг/см^2;

C_1, C_2, C_n — количество вещества, определяемое в течение смены в смывах со стандартного участка в мг/см^2;

n — количество смывов.

Данные среднесменных загрязнений, определяемых на стандартном участке, пересчитываются на всю поверхность данного участка кожного покрова по формуле:

$$C\ \text{ср. см. исслед. участка} = C\ \text{ср. см. станд. участка} \times S \quad (4), \text{ где}$$

С ср. см. исслед. участка — количество вещества в мг, определяемое на всей площади исследуемого участка.

С ср. см. станд. участка — среднесменное количество вещества на стандартном участке кожи в мг/см^2.

S — площадь исследуемого участка.

5.7. Полученные результаты загрязнений кожных покровов с учетом площади исследуемых участков (приложение 8) позволяют определить загрязнение всей поверхности кожных покровов.

$$C\ \text{ср. см. общее} = \frac{C\ \text{ср. см}_1 + C\ \text{ср см.}_2 + \ldots C\ \text{ср. см}_n}{S_1 + S_2 + \ldots S_n} \times S\ \text{общая}$$

С ср. см. общее — среднесменное количество вещества на всей поверхности кожного покрова в мг.

$C_{\text{ср. см.}\ 1, 2, \ldots n}$ — среднесменное количество вещества на исследуемом участке (кисти рук, спина, грудь и др.) в мг.

S_1, S_2 ...S_n — площадь исследуемого участка в см^2.

S общая — площадь всей поверхности кожного покрова, в среднем равная 16120 см^2.

5.8. Для малолетучих и водонерастворимых веществ следует учитывать возможность воздействия вещества после смены.

С этой целью необходимо дополнительно проводить смывы вещества после душа.

5.9. Для определения реальной опасности вещества в условиях производства необходимо сопоставление экспериментально полученных пороговых доз с теми количествами вещества, которые могут попадать на кожу работающих в конкретных производственных условиях.

Показателями реальной опасности (ПО) острой и хронической интоксикации вещества в конкретных производственных условиях могут служить отношения количества вещества, попавшего на стандартный участок кожи к пороговым дозам при однократном и хроническом нанесении на кожу животных.

$$ПО_{ac} = \frac{C}{Lim_{ac}^{cut}}; \quad ПО_{ch} = \frac{C}{Lim_{ch}^{cut}}, \text{ где}$$

C — среднесменное количество вещества на стандартном участке в мг/см^2.

Чем больше единицы это соотношение, тем больше вероятность острого или хронического отравления.

5.10. Для клинического обоснования ПДУ загрязнений кожных покровов выбираются производства, где преимущественно имеет место кожный путь поступления вредного химического вещества. При наличии ингаляционного пути поступления концентрации химического вещества в воздухе рабочей зоны не должны превышать предельно допустимых уровней, либо работающие применяют средства индивидуальной защиты органов дыхания.

5.11. Для медицинского осмотра отбираются группы рабочих согласно пункту 5.2. Осмотр специалистами и исследование функционального состояния отдельных органов и систем проводится в зависимости от характера биологического действия вещества.

Приложение № 1

МОДЕЛЬ «ПОТОВОЙ» ЖИДКОСТИ»

1. Натрий хлористый	2 г
2. Калий хлористый	300 мг
3. Кальций хлористый	40 мг
4. Молочная кислота	1 г
5. Мочевина	400 мг
6. Аммоний сернокислый	350 мг
7. Нашатырный спирт	1 мл
8. Аспарагиновая кислота	200 мг
9. Фенол чистый	80 мг
10. Ацетон	30 мг

Перечисленные компоненты растворяются в 1 л дистиллированной воды и Рн доводится до 4,5.

Приложение № 2.

СПОСОБ НАНЕСЕНИЯ ВЕЩЕСТВ НА КОЖУ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ПОМОЩЬЮ КАМЕРЫ «КНИД-1»

Специальные затравочные камеры типа «КНИД-1» сделаны из нержавеющей стали, имеют продолговатую форму (два диффузора), общий объем 1,5 м^3, снабжены оборудованием, позволяющим автоматически регулировать температуру и влажность воздуха, оснащены вытяжной и приточной вентиляцией, имеют испаритель с регулятором температуры для создания концентраций паров жидких и твердых веществ, а также оборудованы приборами, регистрирующими содержание кислорода и углекислого газа. За время затравки отсос воздуха несколько превышает его подачу и внутри камеры слегка понижается давление, поэтому в случае нарушения герметичности вредные вещества не поступают в помещение. Снаружи к камерам присоединяются разборные боксы для регулирования внешней температуры и отсоса воздуха.

Кроме того, камеры снабжены установками, в которых фиксируются животные, что позволяет изучать изолированное поступление исследуемых веществ в организм как через кожу, так и через органы дыхания.

Приложение № 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ИСПАРИВШЕГОСЯ ЛЕТУЧЕГО ХИМИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА

После нанесения на выстриженную кожу спины животного, фиксированного в станке, точного количества изучаемого вещества, этот участок кожи покрывается раструбом обычной стеклянной воронки, имеющей по бокам специально сделанные 4 отверстия диаметром 2—3 мм. Воронка плотно фиксируется на теле животного резиновой лентой. Затем воронка соединяется с поглотителем Рихтера (или какими-либо другими поглотителями) при помощи изогнутой под прямым углом стеклянной трубки, концы которой соединены резиновыми муфтами с одной стороны с горловиной воронки, а с другой с входным концом трубки поглотителя. После этого при помощи аспиратора (например, двух 5-литровых бутылей с водой) или водоструйного насоса начинается отсос воздуха с парами исследуемого вещества из-под воронки при объемной скорости 10—50 мл воздуха в мин и т. д.

В зависимости от целей эксперимента и летучего вещества продолжительность отсасывания воздуха из-под воронки может быть до 4-х часов. В течение опыта поглотители можно несколько раз заменить на новые, если необходимо изучить динамику испарения вещества с поверхности кожи. Количество испарившегося вещества определяется в поглотительном растворе химико-аналитическими или какими-либо другими методами.

После окончания опыта производятся смывы с данного участка кожи, чтобы определить остаточное количество вещества. Из общей дозы, нанесенной на кожу, производится вычитание количества испарившегося вещества и оставшегося на коже. В итоге устанавливается количество вещества, поступившее в организм через кожу.

СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОЖИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВА

1. Оценка степени эритемы.

Выраженность эритемы измеряется визуально или предпочтительнее с помощью колориметрических линеек С. В. Суворова и оценивается в баллах.

Интенсивность эритемы визуально	Оценка эритемы по линейке С. В. Суворова (в баллах)
1. Отсутствие эритемы	0
2. Слабая (розовый тон)	1
3. Умеренно выраженная (розво-красный тон)	2
4. Выраженная (красный тон)	3
5. Резко выраженная (ярко-красный тон)	4

2. Оценка отека кожи животных.

Величина отека определяется путем измерения толщины кожной складки (в мм) при помощи толщиномера ТР-1-10.

Интенсивность отека (толщина кожной складки в мм)			Оценка отека в баллах)
	кролики	свинки	
Отсутствие	0	0	0
Слабая	до 0,5	до 0,3	1
Умеренная	0,6—1,0	0,4—0,6	2
Выраженная	1,1—2,0	0,7—1,0	3
Резко выраженная	2,0	1,0	4

Оценка степени эритемы и отека суммируются для каждого подопытного животного, после чего вычисляется средняя оценка выраженности раздражающего свойства вещества для группы экспериментальных животных.

Приложение № 5.

«ПРОБИРОЧНЫЙ МЕТОД»—ОЦЕНКА КОЖНО-РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ.

Опыты проводятся на мышах и крысах, которые помещаются в специальные домики с отверстиями для хвоста. Хвост погружается в неразведенную испытываемую жидкость на 2/3 длины. Для этого удобно применить стеклянную специальную пробирку с двумя отверстиями. В одно отверстие опускается хвост мыши с одетым на корень его отрезком резиновой трубки, которое закрывает отверстие как пробкой. Через второе отверстие в пробирку наливается вещество и отверстие закрывается обычной пробкой. Можно применить и обычную пробирку, если создать необходимую герметичность для исключения попадания вещества через дыхательные пути животного.

Приложение № 6

СПОСОБЫ СМЫВА ВЕЩЕСТВА С КОЖНОГО ПОКРОВА

1 способ —«полива»— используется 30 мл смываемой жидкости для смыва с открытых частей тела. При этом ватой на пинцете, политой этой жидкостью, постепенно медленно вытирают участок кожи сверху вниз. На вату каждый раз поступает новая порция жидкости, которая смывает загрязнение с кожных покровов (в лоток или чашечку). Содержимое лотка или чашки сливается в баночку, куда помещается и вата, с помощью которой производится смыв, который затем химически анализируется.

2 способ — обмыва — жидкость, которую используют для смыва, наливают в ФАРФОРОВУЮ ЧАШКУ или лоток.

Ватным тампоном, смоченным в смываемой жидкости, обмывают участок кожного покрова сверху вниз. При этом тампон несколько раз обмакивают в жидкость. В качестве держателя тампона используется пинцет или корнцанг.

3 способ — комбинированный, включает в себя как элементы «полива» и «обмыва». Смыв начинают обмывом и заканчивают «поливом».

Указанные 3 способа могут быть использованы для смыва с открытых участков кожи.

4 способ — заключающийся в том, что заранее приготовленным ватным тампоном, смоченным в смывающей жидкости производится смыв с участка кожи. На одном и том же участке кожи по очереди используются не менее 3-х тампонов, которые складываются в стаканчики с притертыми крышками и затем исследуются как одна проба. Вес ватного тампона— 0,3 г.

5 способ — капельный экспресс метод, который заключается в следующем: строится цветная колориметрическая шкала на фильтровальной бумаге. Кусочки бумаги, обработанные реактивом, избирательным для данного вещества и дающего цветную реакцию, прикладывают к участку кожного покрова. Сравнивают интенсивность и цвет пятна, полученного от контакта с загрязненным участком кожи со стандартной шкалой.

Приложение № 7
(справочное)

Порог вредного действия вещества (острого и хронического)— минимальная доза нанесенного на кожу вещества, которая вызвала в адекватной статистической группе животных изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или возникает скрытая (временно компенсированная) патология.

Порог вредного действия характеризуется следующими признаками:

— изменения достоверно ($p<0,05$) отличаются от контроля и выходят за пределы физиологических колебаний показателя для данного вида животных и данного времени года;

— достоверных ($p<0,05$) изменений по сравнению с контролем нет, но наблюдаются скрытые нарушения равновесия с внешней средой, выявляемые, в частности, при помощи функциональных нагрузок;

— изменения достоверно ($p<0,05$) отличаются от контроля, находятся в пределах физиологической нормы, однако стойко сохраняются в хроническом эксперименте на животных (более 1 месяца).

Приложение № 8

ДАННЫЕ РАЗМЕРОВ ОБЩЕЙ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА (ПО Б. Н. ПОСТНИКОВУ)

Наименование областей	Площадь в $см^2$	Процентное соотношение к общей поверхности тела	
Голова	500	3,12	
Лицо			6,1
волосистая часть головы	478	2,99	
Туловище			
шея спереди	240	1,50	
грудь и живот	2900	18,00	19,50
шея сзади	200	1,25	
спина	2560	16,00	17,25
Верхняя конечность			
плечо	625	3,90	
предплечье	450	2,80	8,95×2=
кисть	360	2,25	=17,9
Нижняя конечность			
Ягодица	400		
бедро с ягодичной областью	1625	10,15	
голень	1000	6,25	19,62×2=
стопа	515	3,22	=39,24

gost.e-ecolog.ru