

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Л.П. Волкотруб, Т.В. Андропова**

**ГИГИЕНА ТРУДА НА ПРЕДПРИЯТИЯХ  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

**Учебно-методическое пособие**

Томск  
Издательство СибГМУ  
2016

УДК 613.6 (075.8)  
ББК 51.245я73  
В 678

В 678 **Волкотруб Л.П., Андропова Т.В.** Гигиена труда на предприятиях химико-фармацевтической промышленности: учебно-методическое пособие. – Томск: Издательство СибГМУ, 2016. – 164 с.

Пособие подготовлено по дисциплине «Общая гигиена» в соответствии с ФГОС высшего профессионального образования и предназначено для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальности Фармация.

В пособие включены основные темы практических занятий по разделу «Гигиена труда на предприятиях химико-фармацевтической промышленности»: гигиеническое значение, методы исследования и оценка промышленных ядов, пыли, шума.

Последнее занятие, представленное в пособии, подготовлено для проведения семинарского занятия, внимание уделено гигиенической характеристике условий труда в производстве синтетических лекарственных средств, антибиотиков, экстракционных препаратов, лекарств в ампулах, в производстве таблеток и драже. Кроме того, рассматриваются современные требования (гигиенический аспект) к производству качественной и безопасной продукции медицинского назначения, в частности, лекарственных средств, по правилам GMP.

При изложении материала использованы действующие в настоящее время нормативные документы – СанПиНы, СНИПы.

УДК 613.6 (075.8)  
ББК 51.245я73

**Рецензент:**

**Сафронова О.В.**, канд. мед. наук, доцент ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

*Утверждено и рекомендовано к печати Центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 03.02. 2016 г.).*

© Издательство СибГМУ, 2016  
© Волкотруб Л.П., Андропова Т.В., 2016

# ЗАНЯТИЕ 1

## **Пыль как вредный фактор производственной среды. Профилактика воздействия производственной пыли на организм работающих**

### **Цель занятия:**

1. Изучить гигиеническое значение производственной пыли и влияние её на организм.
2. Ознакомиться с мероприятиями по снижению пылевого загрязнения воздуха производственных помещений.

Практические навыки: научить студентов давать заключение о степени загрязнения воздуха производственной пылью и разрабатывать профилактические мероприятия, предупреждающие развитие профессиональных заболеваний пылевой этиологии.

### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Производственная пыль: понятие, источники образования, классификация.
2. Физико-химические свойства пыли, имеющие гигиеническое значение.
3. Действие пыли на организм: фиброгенное, раздражающее, токсическое, аллергенное, канцерогенное, фотосенсибилизирующее, ионизирующее.
4. Профессиональные пылевые заболевания органов дыхания: пневмокониозы, хронический пылевой бронхит, бронхиальная астма, рак лёгких и др.
5. Мероприятия по борьбе с пылью на производстве.

### **Теоретическая часть**

Пыль обладает рядом негативных свойств. Она уменьшает прозрачность атмосферы, способствует туманообразованию, снижает солнечную радиацию, угнетает рост растений, ухудшает санитарно-бытовые условия жизни населения. Пыль может вызвать порчу оборудования, зданий, исторических памятников, может быть причиной взрывов. Воздействию производственной пыли подвергаются большие контингенты работающих, у которых могут развиваться разнообразные заболевания, в том

числе профессиональные пылевые заболевания органов дыхания (ПЗОД).

В различных отраслях промышленности и сельском хозяйстве многие производственные процессы связаны с образованием пыли. Это горнорудная, угледобывающая промышленность; металлургические, металлообрабатывающие и машиностроительные предприятия; производство строительных материалов; электросварочные работы; текстильные предприятия; обработка сельскохозяйственных продуктов (зерна, хлопка, льна), пищевая промышленность и др.

Пыль является одним из распространенных вредных производственных факторов и одной из основных причин профессиональных заболеваний, большая часть которых (60 %) диагностируется на поздних стадиях, когда требуется переводить работающих на инвалидность (табл. 1).

Таблица 1

*Удельный вес профессиональной патологии от воздействия основных вредных производственных факторов*

| Группы заболеваний   | Удельный вес (%) |        |        |
|--|------------------|--------|--------|
|  | 2011г.           | 2012г. | 2013г. |
| Заболевания, связанные с воздействием физических факторов                                      | 46,25            | 47,40  | 46,65  |
| Заболевания, связанные с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем | 20,81            | 22,92  | 23,71  |
| Заболевания, связанные с воздействием промышленных аэрозолей                                   | 20,59            | 17,34  | 18,25  |
| Заболевания, связанные с воздействием химических веществ                                       | 3,76             | 3,89   | 6,43   |

Многие производственные процессы сопровождаются выделением в воздух помещений пыли, различной по своему химическому составу, физическим свойствам, биологической активности. В аптечных учреждениях и на предприятиях химико-фармацевтической промышленности (ХФП) работники чаще всего подвергаются воздействию пыли лекарственных веществ.

Наиболее значительное загрязнение воздуха рабочей зоны происходит при взвешивании, транспортировке сырья, загрузке и выгрузке ингредиентов, расфасовке лекарственных средств и др.

Характер воздействия пыли на организм в условиях аптек многогранен и определяется, прежде всего, ее свойствами и химическим составом. Так, пыль ряда антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, витаминов, гормонов в зависимости от пути поступления в организм может оказывать общетоксическое, кожно-резорбтивное, раздражающее, аллергенное и другие виды воздействия.

На предприятиях ХФП загрязнение воздуха рабочей зоны пылью наблюдается в основном на подготовительном и заключительном этапах получения лекарственных веществ. Главными источниками пылевыделения на подготовительном этапе являются доставка исходного сырья из складских помещений в производственные цеха, а также операции, связанные с дроблением, измельчением, просеиванием, транспортировкой, загрузкой и т.п. Значительное количество пыли наблюдается на рабочих местах при измельчении растительного сырья, дроблении исходных компонентов синтетических средств, при этом концентрации пыли могут в 3–5 и более раз превышать допустимые. В заключительной стадии получения лекарств наиболее часто высокие уровни загрязнения воздуха пылью готового лекарственного препарата наблюдаются в процессе таблетирования, дражирования, сушки, размола, просеивания смесей, фасовки и упаковки лекарств. При ручной фасовке концентрация пыли в зоне дыхания работающих может достигать  $100 \text{ мг/м}^3$ .

### **Понятие и гигиеническая классификация производственной пыли**

Пыль – это физическое состояние вещества в виде мельчайших твердых частиц. Производственной пылью называют совокупность тонко диспергированных частиц твердого вещества, образующихся в процессе производства и находящиеся продолжительное время во взвешенном состоянии в воздушной среде.

Пыль – дисперсная система, в которой дисперсной фазой являются частицы твердого вещества, а дисперсионной средой –

воздух. Она характеризуется совокупностью свойств, определяющих ее поведение в воздухе, возможность и уровень проникновения в дыхательные пути, превращения в организме и воздействие на него.

С позиций гигиены труда производственные пылевые аэрозоли классифицируют по характеру воздействия на организм – нетоксичные (аэрозоли преимущественно фиброгенного действия) и токсичные (промышленные яды), и по способу их образования, происхождению и размеру частиц (дисперсности) (табл. 2).

В настоящее время в связи с развитием производства всё больше людей подвергаются воздействию наночастиц, имеющих размеры от 1 до 100 нанометров ( $1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$ ). Существуют природные наночастицы (молекулы ДНК, некоторые вирусы), целенаправленно искусственно созданные, и антропогенные, являющиеся побочными продуктами человеческой деятельности. Содержащиеся в выхлопе дизельных двигателей, в плавильных аэрозолях наночастицы представляют пока неопределенную угрозу для здоровья людей, особенно контактирующих с ними профессионально. Пока не разработаны стандарты безопасного содержания наноматериалов в окружающей среде, средства защиты работников и методы безопасного обращения с ними, поэтому они рассматриваются только как потенциально опасные для здоровья.

Таблица 2

*Гигиеническая классификация производственной пыли*

|                        |  |
|------------------------|--|
| По способу образования | <p>Аэрозоль дезинтеграции (пыль) образуется при:</p> <p>а) механическом измельчении, дроблении и разрушении твердых веществ (бурение, размол, взрыв);</p> <p>б) транспортировке и упаковке сыпучих материалов;</p> <p>в) механической обработке изделий (очистка литья, полировка, шлифовка и т. д.).</p> <p>2. Аэрозоль конденсации (дым) образуется при:</p> <p>а) термических процессах возгонки твердых веществ (плавление, литье, электросварка) вследствие испарения, охлаждения и конденсации паров металлов и неметаллов, в т. ч. полимерных материалов;</p> <p>б) химических высокотемпературных газовых реакциях, ведущих к образованию твердых продуктов (из окиси кремния при нагревании кремнезема до <math>t=1350^{\circ}\text{C}</math> образуется двуокись кремния).</p> |
| По происхождению       | <p>1. Органическая:</p> <p>а) естественная:</p> <p>растительная (древесная, хлопковая, льняная, злаковая и т. д.);</p> <p>животная (шерстяная, меховая, кожаная, костяная и т. д.); микроорганизмы и продукты их распада;</p> <p>б) искусственная:</p> <p>пыль пластмасс, резины, смол, красителей и других синтетических продуктов.</p> <p>2. Неорганическая:</p> <p>а) минеральная: кварцевая, силикатная, асбестовая, цементная и др.;</p> <p>б) металлическая: цинковая, медная, железная, свинцовая, пыль сплавов и др.</p> <p>3. Смешанная:</p> <p>а) минерально-металлическая (железо и кремний и др.);</p> <p>б) органическая и неорганическая (пыль злаков и почвы и др.).</p>  |
| По размеру частиц      | <p>Видимая: 10–1000 мкм.</p> <p>Микроскопическая: 10–0,25 мкм</p> <p>Ультрамикроскопическая: 0,25–0,0001 мкм</p>   |

## Гигиеническое значение физико-химических свойств пыли

Физико-химические свойства производственной пыли весьма разнообразны; наибольшее гигиеническое значение имеют химический состав, дисперсность, растворимость, форма пылевых частиц, адсорбционная способность, электростатическая способность, взрывоопасность, радиоактивность, а также структура (кристаллическая, аморфная), твёрдость и плотность.

Химический состав пыли определяет преимущественные биологические эффекты в организме, оказывая на него следующие виды воздействия: фиброгенное, раздражающее, токсическое, аллергенное, канцерогенное, радиоактивное, фотосенсибилизирующее, инфекционное.

В основе действия видов пыли, оказывающих токсическое, аллергическое, фотосенсибилизирующее и канцерогенное влияние, лежит резорбтивно-химический процесс – переход вредных химических веществ из твёрдых пылевых частиц в жидкую тканевую среду в результате растворения или экстракции при их взаимодействии с биологическими субстратами. Эти виды пыли (например, пыль пестицидов, свинца, кадмия и др.) относят к производственным ядам. Пыль, имеющая в своём составе или на поверхности радиоактивные элементы, обладает ионизирующим эффектом.

Первостепенное значение для развития профессиональных заболеваний органов дыхания имеет минеральный состав пыли, особенно содержание в ней диоксида кремния или кремнезёма ( $\text{SiO}_2$ ), составляющего около 28 % массы земной коры в виде кварца («свободной» двуокиси кремния) и силикатов (соли кремниевой кислоты, содержащие «связанную» двуокись кремния). Наличие и процентное содержание свободной двуокиси кремния определяет степень фиброгенности пыли, твёрдые частицы которой сами по себе оказывают патологическое влияние на ткани и прежде всего на фагоцитирующие клетки.

Вредное действие пыли зависит от её рН-реакции. Слизистая оболочка дыхательных путей здорового человека имеет нейтральную рН-реакцию, пыль окислов кремния, калия, натрия имеет щелочную рН-реакцию. При вдыхании такой пыли нарушается функционирование мерцательного эпителия,



повышается проницаемость слизистой оболочки, затрудняется выведение (элиминация) пыли из организма.

Дисперсность пылевых частиц определяет их устойчивость в воздушной среде, возможность и глубину проникновения в дыхательные пути. Размеры пылевых частиц варьируются в весьма широком диапазоне, и соотношение размеров самой мелкой и самой крупной частиц сравнивают образно, как размеры глобуса и земного шара. Частицы размером свыше 10 мкм (до 1000) быстро выпадают из воздуха и при вдыхании задерживаются в верхних дыхательных путях. Частицы микроскопического размера (0,25–10 мкм) дольше удерживаются в воздухе, при вдыхании проникают в альвеолы, особенно частицы размером до 5 мкм (респирабельная фракция). Ультрамикроскопические частицы размером 0,01 – 0,1 мкм могут находиться в воздухе длительное время в состоянии «броуновского движения».

Пыль некоторых лекарственных препаратов на 85-98 % состоит из частиц размером менее 3 мкм (табл. 3), что способствует проникновению большого количества лекарственных средств в организм работающих через дыхательные пути и органы пищеварения. В лёгких задерживается до 60-70 % ультрамикроскопических частиц, но несмотря на большую удельную поверхность, их роль в развитии пылевой патологии незначительна, так как невелика их общая масса.

Таблица 3

*Дисперсность пыли некоторых лекарственных веществ*

| Лекарственный препарат       | Содержание пылевых частиц, % |         |           |
|------------------------------|------------------------------|---------|-----------|
|                              | до 1 мкм                     | 1–3 мкм | 5 мкм и > |
| 1 Амидопирин                 | 70,8                         | 20,5    | 8,7       |
| 2. Ацетилсалициловая кислота | 73,9                         | 10,5    | 15,6      |
| 3. Драже по Бехтереву        | 85,3                         | 12,2    | 2,5       |
| 4. Кодеин                    | 88,5                         | 11,2    | 0,3       |
| 5 Нафтамон                   | 49,9                         | 49,1    | 1,0       |
| 6. Спазмолитин               | 56,1                         | 40,4    | 3,5       |
| 7. Фенацетин                 | 56,1                         | 42,3    | 1,6       |
| 8. Фенобарбитал              | 73,4                         | 26,3    | 0,3       |
| 9. Фтивазид                  | 68,9                         | 29,9    | 1,2       |

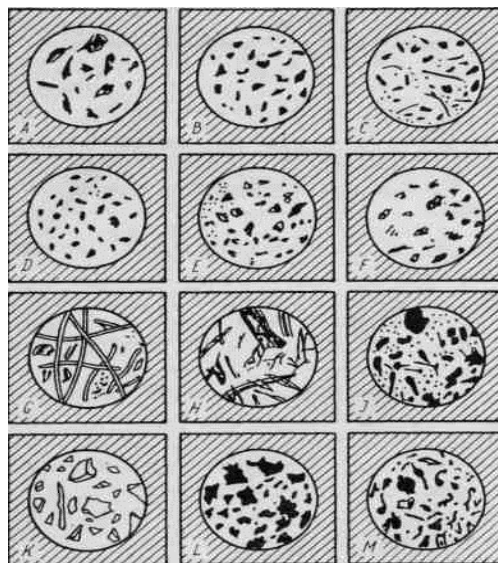
Дисперсность пыли обуславливает и характер таких физиологических процессов, как выделение слизи, фагоцитоз, мерцательная активность реснитчатых клеток эпителия бронхов, а также выведение (элиминация) частиц из дыхательных путей и лёгких. Кроме того, установлено, что от величины частиц зависит степень фиброгенного действия пыли. С повышением дисперсности степень биологической агрессивности увеличивается до определённого предела, а затем уменьшается. Наибольшей фиброгенной активностью обладают аэрозоли дезинтеграции с размером частиц от 1 до 5 мкм, а также аэрозоли конденсации с частицами менее 0,3 мкм.

Растворимость пыли в воде и тканевых жидкостях зависит от её химического состава и может иметь как положительное, так и отрицательное значение. Если пыль нетоксична и действие её сводится к механическому раздражению тканей, хорошая растворимость способствует быстрому удалению её из организма. В случае воздействия токсичной пыли (пыль свинца, кадмия, меди и др.) хорошая растворимость сопровождается усилением её действия. При этом высокодисперсная пыль некоторых веществ (бериллий, никель, и др.) вызывает более быстрые специфические проявления и аллергию.

Определённое значение имеет также форма пылевых частиц (рис. 1), которая влияет на устойчивость аэрозоля в воздухе. Производственные аэрозоли по форме могут быть волокнистыми, оскольчатыми, игольчатыми, сферическими и др. Пылинки сферической формы легко оседают из воздуха, но легче проникают в лёгкие и лучше фагоцитируются. Частицы угольной пыли продолговатой формы дольше удерживаются в воздухе даже при своих значительных размерах (20 мкм). Частицы слюды пластинчатой формы и игольчатая пыль стекловолокна могут длительно витать в воздухе при размерах 50 мкм и более. Нитевидные частицы асбеста, хлопка, пеньки практически не оседают из воздуха даже при длине в 100 и 1000 мкм.

Пыль, содержащая частицы с острыми гранями (пыль слюды, стекловолокна и др.) может вызывать механическое повреждение ткани; пыль хлопка, льна, асбеста, угля раздражает слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Волокнистые пыли плохо фагоцитируются. Пыль асбеста обладает канцерогенными свойствами.

**Рис. 1.** Морфология пылевых частиц: А, В – древесная пыль; С – пыль щетины; D – пыль шамота; Е, F – кремния; G – конопляная; Н – хвойного дерева; I – каменноугольная, К- стеклянная; L – бронзовая; М – при чистке литья



Адсорбционные свойства пыли зависят от дисперсности и суммарной поверхности пылевых частиц. Так, например, измельчение  $1 \text{ см}^3$  твёрдого вещества до частиц размером  $0,1 \text{ мкм}$  увеличивает общую поверхность в 100 тысяч раз. Это усиливает способность пыли адсорбировать токсические газы (окись углерода, окислы азота, хлор и др.), свободные радикалы, радиоактивные вещества. Пылевые частицы, сорбируя кислород воздуха, становятся легковоспламеняемыми и взрывоопасными. Кроме того, пыль может быть носителем микробов, грибов, клещей, яиц гельминтов. Описаны лёгочные формы сибирской язвы у рабочих, вдыхающих пыль шерсти. Известна связь запыленности воздуха с заболеванием туберкулёзом лёгких, в том числе т. н. силикотуберкулёзом. Некоторые виды пыли (мучная) могут быть питательной средой для ряда бактерий.

Воспламеняемость и взрывоопасность пыли напрямую связаны с удельной поверхностью диспергированных веществ и повышением их химической активности. Взрыв и воспламенение могут произойти при образовании пылевого облака достаточной концентрации (т. н. кластера), состоящего из пылевых частиц, сорбирующих кислород воздуха, и наличии открытого пламени (огня) или даже случайной искры. Взрывчатыми свойствами может обладать любая пыль (алюминия, цинка и т. д.), но особенно взрывоопасна органическая пыль (каменноугольная, пробковая, сахарная, мучная, крахмальная, порошкообразного какао, сухого молока и др.). Образование кластера может

происходить постепенно в результате накопления пыли в воздухе и при поднятии осевшей пыли.

Электрoзаряженность пыли определяет время нахождения её в воздухе. Так, преобладание в аэрозоле положительно и отрицательно заряженных частиц ускоряет агломерацию (укрупнение) и осаждение пылинок. Отмечено, что пыль с отрицательным зарядом до 70 % задерживается в органах дыхания и более активно фагоцитируется.

### **Профессиональные пылевые заболевания органов дыхания**

Производственная пыль является причиной возникновения заболеваний. Различают специфические и неспецифические пылевые заболевания. К специфическим относятся пневмокониозы, к неспецифическим – острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей, хронические бронхиты, заболевания глаз и кожи.

Пневмокониоз – хроническое профессиональное пылевое заболевание лёгких, характеризующееся развитием фиброзных изменений в результате длительного ингаляционного действия фиброгенных производственных аэрозолей. Термин «пневмокониоз» введен в медицинскую литературу Ф.А. Ценкером в 1866 г. и переводится с греческого языка как «запыление лёгких». Пневмокониозы развиваются, как правило, при длительной работе (5–20 лет) в условиях повышенной запылённости воздуха рабочей зоны.

В 1996 г. принята классификация, согласно которой пневмокониозы в зависимости от пневмофиброгенной активности пыли делятся на три группы:

1) пневмокониозы от воздействия высокофиброгенной пыли (содержание свободной двуокиси кремния более 10 %) – силикоз, антракосиликоз, силикосидероз. Характеризуются прогрессирующим фиброзом, часто осложняются туберкулёзом.

2) пневмокониозы от воздействия слабофиброгенной пыли (содержание свободной двуокиси кремния менее 10 % или не содержащей его) – силикатоз, асбестоз, талькоз, каолиноз, оливиноз, карбокониоз (антракоз), графитоз, сидероз, манганокониоз;

3) пневмокониозы от воздействия аэрозолей токсико-аллергенного действия (пыль, содержащая частицы металлов-аллергенов, пластмасс, полимерных смол, органическая пыль, вызывающая бериллиоз, алюминоз, пневмониты от пыли редкоземельных сплавов, металлов).

В классификации пневмокониозов по этиологическому принципу выделены:

1. Силикоз – пневмокониоз, обусловленный вдыханием пыли, содержащей свободный кристаллический или аморфный диоксид кремния.

2. Силикатозы – пневмокониозы, возникающие от вдыхания пыли минералов, содержащих диоксид кремния в связанном состоянии с различными элементами в виде солей кремниевой кислоты (каолиноз, асбестоз, талькоз, цементоз и др.).

3. Карбокониозы – пневмокониозы, обусловленные вдыханием углеродсодержащих видов пыли: каменного угля, сажи, кокса, графита (антракоз, графитоз).

4. Металлокониозы – пневмокониозы от воздействия пыли металлов и их окислов: железа, алюминия, бария, олова, марганца, бериллия и др. (сидероз, алюминоз, баритоз, станиоз, манганокониоз, бериллиоз и др.).

5. Пневмокониозы от смешанной пыли с различным содержанием кварца, силикатов и других компонентов (сидеросиликоз, антрокосиликоз и др.).

6. Пневмокониозы от органической пыли растительного, животного и синтетического происхождения: биссиноз – от пыли хлопка и льна; багассоз – от пыли сахарного тростника; табакоз – от пыли табака, амилоз – от пыли муки; «фермерское лёгкое» – от сельскохозяйственной пыли, содержащей грибки; от пыли пластмасс и т. д.

Общим для всех форм пневмокониозов является развитие пылевого катарального бронхита и бронхоспазма. Бронхоспазм возникает вследствие усиленного выделения легочной тканью гистамина под воздействием пыли, который в свою очередь способствует спазму артерий, расширению вен, повышению проницаемости и разрастанию соединительнотканых элементов в межальвеолярных перегородках. При этом наблюдается ухудшение вентиляции, усиление гипоксии и гипоксемии, что в целом усугубляет развитие фиброза.

Хронический пылевой бронхит (ХПБ) – весьма распространенное и прогностически неблагоприятное заболевание. В промышленно развитых странах Западной Европы он занимает лидирующее положение в профессиональной патологии (17–37 %); летальность и осложнения при заболевании ХПБ в 2 раза превышают эти показатели при раке лёгкого и в 3 раза выше, чем при туберкулёзе.

*Рак лёгких.* Некоторые пылевые заболевания лёгких (асбестоз, карбокониозы, графитоз, ХПБ и др.) являются фоновыми для последующего развития в бронхах, плевре, лёгких злокачественных новообразований. Так, например, асбестоз осложняется раком в 15–20 % случаев. Кроме того, некоторые виды пыли, в т. ч. содержащие углерод и углеводороды, сами по себе являются канцерогенными веществами.

*Пылевые заболевания глаз и кожи.* Пыль, обладающая раздражающим действием, может вызывать развитие конъюнктивитов, кератитов, профессиональной катаракты, а также дерматиты, фолликулиты, экземы, «асбестовые бородавки», рак кожи и др. Вещества, обладающие фотосенсибилизирующим действием (пыль каменноугольного пёка, смола, гудрон, асфальт), на фоне инсоляции вызывают т. н. «пексовые офтальмии» (кератоконъюнктивиты) и фотодерматиты.

Особое место в пылевой патологии занимают аэрозоли таких биологически высокоактивных веществ, как гормоны, витамины, антибиотики, белоксодержащие вещества. Пыль этой группы химических веществ может оказывать токсическое, канцерогенное, аллергенное (аллергические дерматиты, экземы, астмоидные бронхиты и т. д.), кожно-раздражающее действие и др.

### **Влияние производственной пыли на организм**

Вредное влияние производственной пыли на организм многообразно и зависит от:

- физико-химических свойств пыли;
- концентрации пыли в воздухе рабочей зоны;
- длительности воздействия пыли (в течение рабочей смены, на протяжении профессионального стажа);
- одновременного влияния сопутствующих неблагоприятных факторов производственной среды, условий и характера труда (микроклимат, шум, тяжелая физическая работа, наличие в

воздухе газо- и парообразных вредных химических веществ, вредные привычки и т. д.);

- индивидуальной чувствительности, обусловленной фильтрующими свойствами воздухоносных путей, иммунологической реактивностью и его генетической предрасположенностью.

Патогенез пневмокониозов сложен и многие его вопросы окончательно не выяснены. Общеизвестными являются две теории – иммунологическая и фагоцитарная. Отечественные гигиенисты считают, что основным механизмом действия кварцевой пыли является фагоцитоз. Сущность этого механизма заключается в том, что частицы кварца, имеющие на своей поверхности химически активные радикалы, воздействуют на цитоплазму макрофагов, повреждая мембраны внутриклеточных органелл. Гибель макрофагов приводит к развитию асептического воспаления. Следствием этого является нарушение энергетического обмена в легочной ткани с последующим образованием коллагенов.

Часть пыли задерживается в верхних дыхательных путях и в первую очередь в полости носа. Волоски слизистой оболочки носа, извилистые носовые ходы, липкая слизь, покрывающая оболочку, мерцательный эпителий слизистой носа являются барьерными механизмами, изменяющими скорость движения воздушной струи по воздухоносным путям и задерживающими пылевые частицы. Нормальное функционирование этих механизмов обеспечивает задержку 50–90 % вдыхаемой пыли, значительная часть которой выделяется из организма при чихании, кашле и отхаркивании.

Однако даже для верхних отделов дыхательных путей длительное постоянное вдыхание значительных концентраций пыли не проходит бесследно. Острые воспалительные гипертрофические процессы на начальных этапах воздействия пыли (риниты, назофарингиты, трахеиты и т. д.) постепенно заменяются субатрофическими и атрофическими изменениями слизистых оболочек носа, глотки, гортани, трахеи, бронхов. При этом нарушаются как всасывающая, так и выделительная функции слизистых оболочек, снижается обоняние и т. д. У рабочих некоторых производств (цементные заводы) возможно образование камней в слизистой носа (ринолиты); у

контактирующих с хромом, фтором, мышьяком развиваются некротические процессы с изъязвлениями, носовыми кровотечениями и даже прободениями носовой перегородки.

Независимо от физико-химических свойств, все виды пылевых частиц вначале оказывают механическое действие на лёгочную ткань, которая «защищается» от этих инородных тел пролиферативной клеточной реакцией, фагоцитозом с последующим удалением пылинок из лёгких различными путями: с мокротой, по лимфатическим путям в бронхиальные железы и по направлению к плевре.

Хорошо фагоцитирующаяся (угольная) пыль сравнительно легко удаляется из лёгких; кварцевая пыль быстро разрушает фагоциты и накапливается в альвеолах и межальвеолярных перегородках, в местах бифуркации и изгибов лимфатических сосудов с последующим лимфостазом и образованием патологической соединительной ткани, то есть фиброза лёгких (специфические процессы – пневмокониозы). При воздействии пыли слабой агрессивности развиваются неспецифические заболевания – пневмонии, альвеолиты, бронхиальная астма, туберкулёз, рак и др.

### **Профилактика пылевых заболеваний**

Система профилактики пылевых заболеваний носит комплексный характер и включает законодательные, технологические, санитарно-технические, медико-профилактические мероприятия, а также применение средств индивидуальной защиты (СИЗ).

1. Законодательные мероприятия регламентируют гигиенически обоснованное допустимое содержание аэрозолей в воздухе рабочей зоны (ПДК, табл. 4) и гигиенический контроль загрязнения воздуха пылью. В Приложении 2 представлены ПДК аэрозолей лекарственных веществ, большая часть которых относится ко 2-му классу опасности – высоко-опасные вещества.

По трудовому законодательству, не допускаются на подземные работы (в шахты) лица моложе 20 лет. Для горнорабочих установлен сокращенный рабочий день (СРД), дополнительный отпуск (ДО) и выход на пенсию в возрасте 50 лет.



Приказ МЗ СР РФ №302н от 12 апреля 2011 г. определяет порядок проведения предварительных и периодических профилактических медицинских осмотров, сроки их проведения, участие специалистов различного профиля, обязательные лабораторные и функциональные исследования, в т. ч. рентгенологические. Кроме того, в документе содержится перечень противопоказаний для устройства на работу, связанную с пылевым фактором: все формы туберкулеза, хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, глаз и кожи. Сроки проведения периодических медицинских осмотров зависят от вида производства, профессии, уровня содержания свободного диоксида кремния в пыли.

Таблица 4

*Предельно допустимые концентрации аэрозолей преимущественно фиброгенного действия*

| Наименование вещества  | Величина ПДК, мг/м <sup>3</sup> | Класс опасности |
|--|---------------------------------|-----------------|
| Алюминия окись в виде аэрозоля конденсации   | 2                               | 4               |
| Алюминия окись в виде аэрозоля дезинтеграции   | 6                               | 4               |
| Кремния двуокись кристаллическая:  |                                 |                 |
| при содержании её в пыли свыше 70 %  | 1                               | 3               |
| от 10 до 70 %  | 2                               | 4               |
| от 2 до 10 %   | 4                               | 4               |
| Кремния двуокись аморфная в виде аэрозоля конденсации                                | 1                               | 3               |
| Пыль растительного и животного происхождения с примесью двуоксида кремния более 10 % | 2                               | 4               |
| Силикаты и силикатсодержащая пыль: асбест,   | 2                               | 4               |
| асбестоцемент, цемент, апатит, глина   | 6                               | 4               |
| тальк, слюда   | 4                               | 4               |
| чугун  | 6                               | 4               |

2. Технологические (инженерно-технические) мероприятия, направленные на снижение запыленности воздуха рабочей зоны:
- внедрение непрерывной, в т. ч. так называемой «безлюдной» технологии;
  - автоматизация и механизация производственных процессов, устраняющих ручной труд, например, при производстве

гормональных препаратов, загрузке и выгрузке лекарственного сырья;

- дистанционное управление, удаляющее работающих от источников пылеобразования;
- укрытие пылевыделяющего оборудования специальными кожухами;
- перемещение жидких веществ по трубопроводам при помощи насосов, давления воздуха или пара, самотеком и за счет вакуума.

### 3. Санитарно-технические мероприятия:

- удаление пыли от мест её образования с помощью отсоса воздуха (вытяжная вентиляция, осуществляемая с помощью вытяжных зонтов, шкафов, бортовых отсосов) с обязательной предварительной очисткой воздуха от пыли перед выбросом в атмосферу;
- регулярная уборка помещений и рабочих мест (влажная или пневматическая, с использованием пылесосов).

### 4. Медико-профилактические мероприятия:

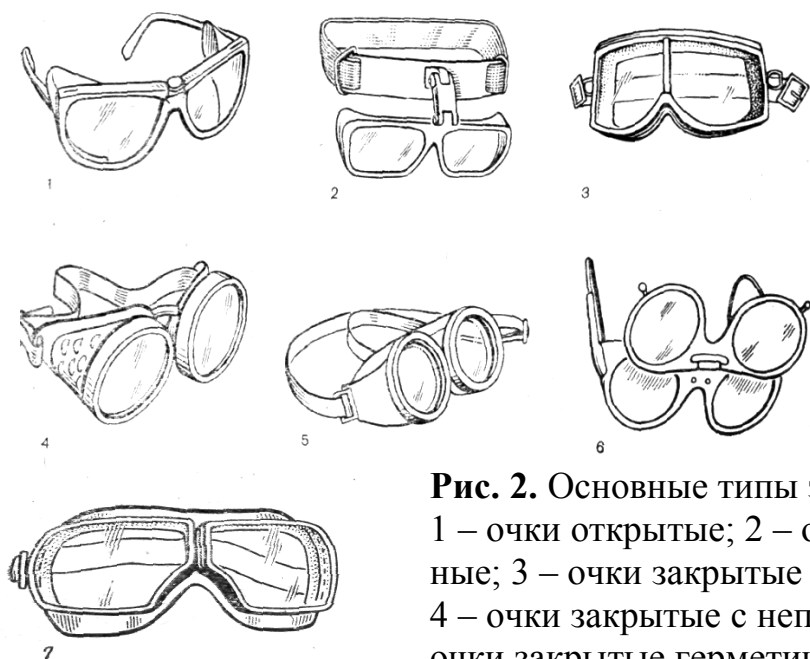
- профилактические медицинские осмотры (см. выше);
- мероприятия, направленные на повышение резистентности организма к воздействию пыли: УФ-облучение в фотариях, тормозящее склеротические процессы; ингаляции (щелочные, с минеральной водой, смесью витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С и димедрола, щелочно-соляно-йодистые с ментоловым маслом и др.), способствующие санации верхних дыхательных путей;
- дыхательная гимнастика, улучшающая функцию внешнего дыхания;
- лечебно-профилактическое питание, включающее белок, обогащенный метионином и витаминами;
- санитарно-просветительная работа с работодателями и работниками (создание благоприятных условий труда и отдыха, ведение здорового образа жизни и т. д.).

5. Применение средств индивидуальной защиты (СИЗ): в случаях, когда снижение концентрации пыли до допустимого уровня технически недостижимо, обязательно применяются СИЗ. К ним относятся противопылевые респираторы (типа «лепесток» и др.), защитные очки, специальная одежда и обувь, маски с экраном, скафандры, защитные пасты и мази для кожи. Выбор СИЗ зависит от вида и концентрации пыли в воздухе рабочей зоны (рис. 2, 3, 4).

## **Методика отбора проб воздуха для исследования на запыленность**

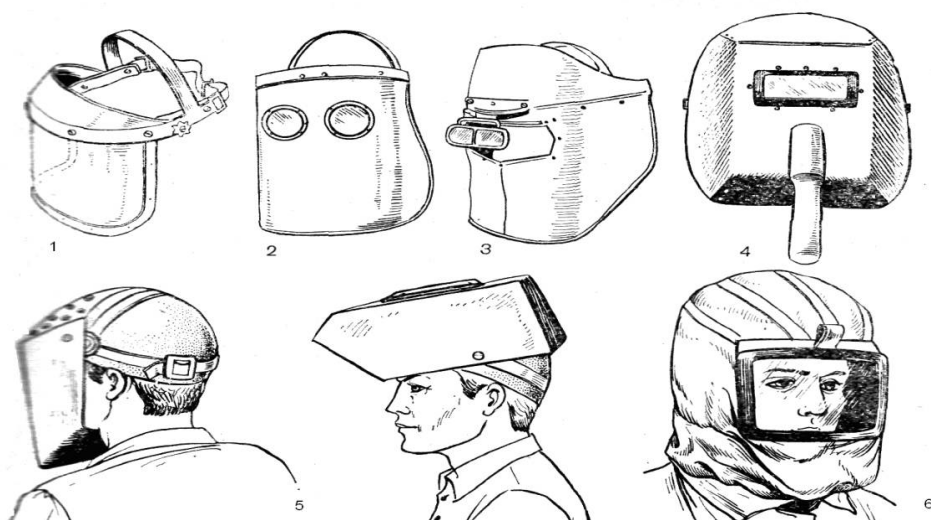
Пробы воздуха отбирают вблизи от места работы, в так называемой зоне дыхания на высоте 1,5 м. Для оценки распространения пыли по помещению (цеху) пробы отбирают в нейтральных точках (на расстоянии 1–3–5 м и более от мест образования), а также в проходах. Для этого составляется специальная карта-план помещения с указанием мест отбора проб. При отборе проб воздуха обязательно регистрируют условия отбора: температуру воздуха, барометрическое давление, время и длительность отбора, скорость протягивания воздуха. Отбор проб осуществляется с помощью электрического аспиратора (рис. 5), который состоит из компрессора, отсасывающего воздух, электромотора и четырёх ротаметров (расходомеров), измеряющих скорость прохождения воздуха в литрах за минуту аспирации. Два реометра градуированы от 0 до 20 л/мин и предназначены для отбора пылевых проб, два других – от 0 до 1 л/мин, для отбора проб на содержание паров и газов. Скорость отбора пробы регулируется вентилями (№ 5 на рис. 5), контролируется по верхнему краю поплавков, помещенных в каждый ротаметр. Перед включением в сеть аспиратор заземляют. Время непрерывной работы аспиратора не должно превышать 1 час.

При отсутствии источника электрического тока (в шахтах) или во взрывоопасных условиях применяют аппарат эжекторный рудничный аспирационный (АЭРА) (рис. 6). Эжекция – это процесс смешения двух сред, в котором одна, находясь под давлением, воздействует на другую и увлекая за собой, выталкивает её в необходимом направлении. С помощью АЭРА отбор пробы воздуха проводится за счёт эжекции, создаваемой струёй сжатого воздуха, выходящей из баллона этого аспиратора. АЭРА позволяет отбирать воздух со стабильной скоростью – 20 л/мин при открывании вентиля баллона.



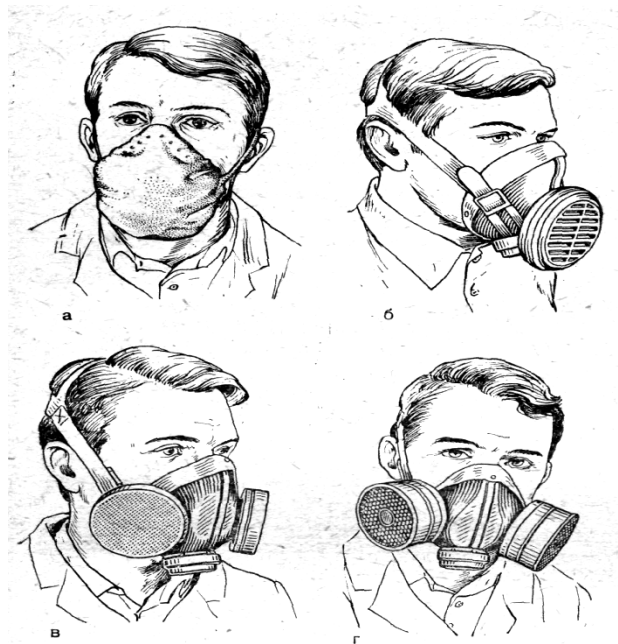
**Рис. 2.** Основные типы защитных очков

1 – очки открытые; 2 – очки открытые откид-  
ные; 3 – очки закрытые с прямой вентиляцией;  
4 – очки закрытые с непрямой вентиляцией; 5 –  
очки закрытые герметичные; 6 – очки двойные  
открытые; 7 – очки ОРЗ-5 с металлизированны-  
ми стеклами



**Рис. 3.** Щитки и маски для защиты глаз и лица

1 – наголовный щиток с бесцветным ударопрочным корпусом; 2 – наго-  
ловный щиток с сетчатым корпусом; 3 – наголовный щиток для прокатчи-  
ков; 4 – ручной щиток с непрозрачным корпусом; 5 – наголовный щиток  
сварщика; 6 – пневмошлем ТБИОТ



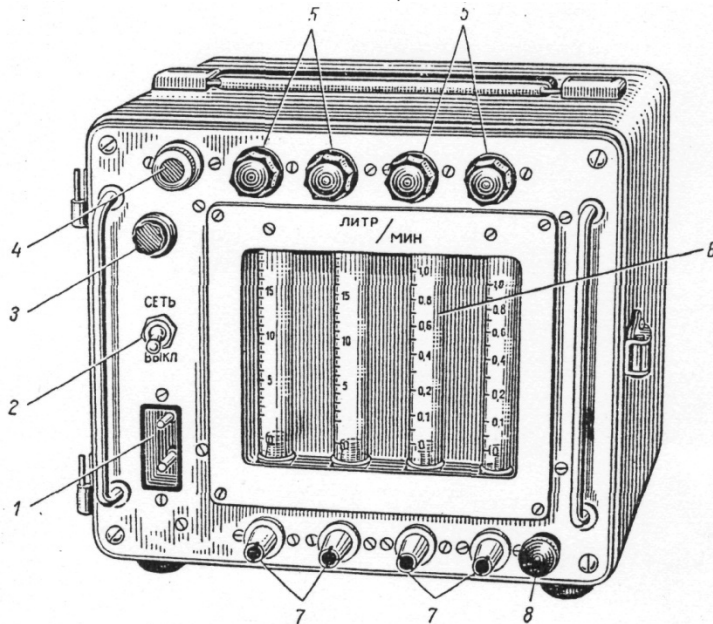
**Рис. 4.** Виды респираторов

а – респиратор облегченный противоаэрозольный типа ШБ1 «лепесток»;

б – патронный противоаэрозольный респиратор Ф2Ш;

в – респиратор РПГ-67;

г – универсальный газопылезащитный респиратор РУ-67



**Рис. 5.** Электроаспиратор (модель 822) переносной с ручным способом регулирования расхода воздуха:

1 – колодка для присоединения к прибору электрического шнура;

2 – тумблер для включения и выключения прибора;

3 – гнездо предохранителя;

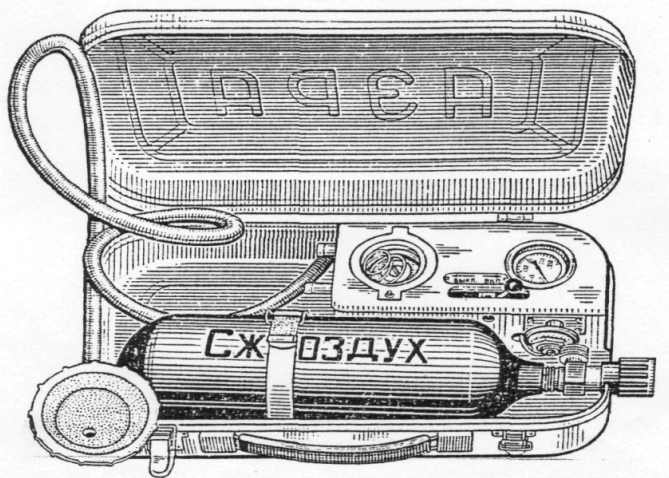
4 – предохранительный клапан для предотвращения перегрузки электродвигателя при отборе проб воздуха с малыми скоростями и облегчения запуска прибора;

5 – ручки вентилях ротаметров;

6 – ротаметры;

7 – штуцеры для присоединения резиновых трубок;

8 – клемма для заземления



**Рис. 6.** Аспиратор «АЭРА»

## Методы исследования пыли

С целью гигиенической оценки производственной пыли в настоящее время применяются:

- 1) весовое определение содержания пыли в единице объёма воздуха (гравиметрический метод);
- 2) определение дисперсного состава и морфологии пылевых частиц;
- 3) определение химического состава пылевых частиц (содержание свободного диоксида кремния).

*Весовой метод.* Содержание пылевых частиц в воздухе определяют путём взвешивания на фильтре пыли, отложившейся при протягивании через него определенного объёма воздуха.

В качестве фильтрующего материала чаще всего используется специальная ткань ФПП – фильтрующая перхлорвиниловая Петрянова. Эту ткань применяют для изготовления респираторов, аэрозольных и аналитических фильтров. Она позволяет протягивать воздух с большой скоростью (до 100 л/мин), обладает высокой фильтрующей эффективностью (задерживает до 98 % пылевых частиц), устойчива к химически агрессивным средам и практически не требует предварительной обработки (высушивания), исключая случаи отбора проб в условиях высокой относительной влажности воздуха. Приготовленные из этой ткани аналитические аэрозольные фильтры (АФА) представляют собой диски с отпрессованными краями, помещенные в защитные кольца из плотной бумаги и уложенные в отдельные пакетики из кальки. Подготовительный этап работы заключается во взвешивании фильтров на аналитических весах в лаборатории, записи его номера и массы в журнале.

На предприятии перед отбором проб фильтры закрепляют в пластмассовых или металлических пылевых трубках в виде воронок (аллонжах), к которым присоединяют одним концом резиновую трубку, другой её конец соединяют со штуцером электроасpirатора (или АЭРА, если существует опасность взрыва).

После окончания отбора пробы фильтр извлекают, доставляют в лабораторию, повторно взвешивают и рассчитывают концентрацию пыли в воздухе.

Расчёт концентрации пыли проводится по формуле:

$$П = \frac{(M_2 - M_1) \cdot 1000}{V_0}, \text{ где}$$

П – концентрация пыли, мг/м<sup>3</sup> ;

M<sub>2</sub> – масса фильтра с пылью, мг;

M<sub>1</sub> – масса чистого фильтра, мг;

1000 – перерасчёт на 1 м<sup>3</sup> (1000 л) воздуха;

V<sub>0</sub> – объём протянутого воздуха в л, приведенного к нормальным условиям, т. е. атмосферному давлению 760 мм рт. ст. (100,2 кПа) и температуре 0°С, что позволяет сравнить результаты отдельных исследований.

V<sub>0</sub> рассчитывается по формуле:

$$V_0 = \frac{273 \cdot V_t \cdot B}{(273+t) \cdot 760}, \text{ где}$$

V<sub>0</sub> – искомый объём воздуха при 0° С и давлении 760 мм рт. ст., в л;

V<sub>t</sub> – объём воздуха, взятый для исследования при данной температуре (t) и барометрическом давлении (B), в л;

273 – коэффициент расширения газов.

### **Определение дисперсного состава и морфологии пылевых частиц**

Для определения дисперсности пыли используют фотоэлектрический счетчик аэрозольных частиц. С его помощью можно определить количество пылинок в объеме воздуха и степень дисперсности пыли. Работа прибора основана на принципе рассеяния света отдельными аэрозольными частицами. Исходя из количественной связи между размером частиц и интенсивностью рассеянного света, проводится анализ частиц по размерам. Прибор состоит из аспирационного устройства, оптического датчика и электрического блока. Он позволяет определить концентрацию аэрозольных частиц (от 1 до 300000) в 1 л воздуха и дисперсный состав аэрозольных частиц размером от 0,4 до 10 мкм.

Морфологию пылевых частиц определяют, изучая пыль, в составе которой преобладают ультрамикроскопические частицы; используется электронный микроскоп по тем же пылевым препаратам, по которым исследовалась дисперсность.

### **Практическая часть**

*Знакомство с аппаратурой для отбора проб воздуха и его исследования.*

1. Под контролем преподавателя осуществить сбор аспирационной установки для отбора проб воздуха на фильтр АФА.
2. Решение ситуационных задач.

### **Пример решения ситуационной задачи**

Масса фильтра до отбора пробы 400 мг, после отбора - 420 мг. При отборе протянуто 200 л воздуха, температура воздуха была 27° С, барометрическое давление - 760 мм рт. ст.

1. Привести объем воздуха к нормальным условиям и рассчитать концентрацию пыли в воздухе рабочей зоны.

Решение:

Приводим объём воздуха к нормальным условиям:

$$V_0 = \frac{273 \cdot 200 \cdot 760}{(273 + 27) \cdot 760} = 182 \text{ л};$$

$$П = \frac{(420 - 400) \cdot 1000}{182} = 109,8 \text{ мг/м}^3.$$

Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны составляет 109,8 мг/м<sup>3</sup>.

Полученную величину сравниваем с ПДК для данного вида пыли и даем гигиеническую оценку её содержанию в воздухе (меньше ПДК, соответствует или превышает допустимое содержание).

### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Влияние производственной пыли на организм.
2. Методика отбора проб воздуха для исследования на запыленность.
3. Методы исследования пыли.



## ЗАНЯТИЕ 2

### **Производственные яды. Профилактика профессиональных отравлений. Определение содержания вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны**

**Цель занятия:** получить основы знаний о роли вредных химических веществ как этиологических факторов профессиональных заболеваний и отравлений, научить студентов давать гигиеническую оценку химического загрязнения воздушной среды.

#### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Производственные яды: понятие, источники их поступления в воздух рабочей зоны, классификация по агрегатному состоянию и химическому строению, по токсичности и опасности, по действию на организм.
2. Пути поступления производственных ядов в организм.
3. Закономерности действия производственных ядов на организм.
4. Биотрансформация производственных ядов в организме, их выделение.
5. Условия, влияющие на характер токсического действия производственных ядов.
6. Виды действия производственных ядов (комбинированное, комплексное, сочетанное). Понятие о функциональной и материальной кумуляции. Адаптация к действию производственных ядов.
7. Понятие о профессиональных отравлениях, их классификация.
8. Профилактика профессиональных отравлений.

#### **Теоретическая часть**

Многие виды профессиональной деятельности, связанные с получением и переработкой сырья, изготовлением и применением промышленной продукции осуществляются в условиях воздействия на организм производственных ядов.

В настоящее время человечеству известно около 10 миллионов химических соединений, из них более 60 тысяч широко используются в быту, медицине, на производстве и в сельском хозяйстве. Количество их продолжает из года в год увеличиваться (по некоторым данным, примерно на 1500 наименований ежегодно).

Среди вредных факторов производственной среды химический фактор является основным в химической, нефтехимической, химико-фармацевтической промышленности, в сельском хозяйстве и др.

В процессе трудовой деятельности, при неблагоприятных производственных условиях и нарушении технологического процесса, химические вещества могут оказывать вредное воздействие на работоспособность и здоровье работающих. В этой связи, будущему провизору необходимо иметь определённые знания и представления в области промышленной токсикологии для проведения мероприятий по профилактике профессиональных заболеваний и отравлений химической этиологии.

### **Основные токсико-химические понятия и термины**

Токсикология изучает механизмы вредного действия веществ на организм человека и животных, закономерности развития патологических процессов, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики отравлений.

Производственные яды (ПЯ) – химические вещества, которые в качестве исходных, промежуточных, побочных или конечных продуктов производственного процесса попадают в организм человека и оказывают вредное влияние на работающего, приводящее к нарушению его здоровья или здоровья его потомства.

Промышленная токсикология – раздел гигиены труда, изучающий действие вредных химических веществ на организм работающих с целью создания безвредных и безопасных условий труда на производстве.

Токсичность – основное понятие современной токсикологии. Токсичность – свойство (способность) химических веществ, действуя на биологические системы немеханическим путем, вызывать их повреждение или гибель, или, применительно к организму человека, способность вызывать нарушение работоспособности, заболевание или гибель. Чем в меньшем количестве веще-

ство способно вызывать повреждение организма, тем оно токсичнее.

Теоретически не существует веществ, лишенных токсичности. При тех или иных условиях обнаружится биологический объект, реагирующий повреждением, нарушением функций, гибелью на действие вещества в определенных дозах. Токсичность веществ, полностью инертных в отношении биологических объектов, может быть количественно обозначена как стремящаяся к нулю, но не равная ему.

Токсикант – понятие, употребляющееся не только для обозначения веществ, вызвавших интоксикацию, но провоцирующих и другие формы развития токсического процесса не только в целостном организме, но и в биологических системах иных уровней организации: клеток (цитотоксикант), популяций (экотоксикант).

Действие веществ, приводящее к нарушению функций биологических систем, называется токсическим действием, а химизм взаимодействия токсиканта и биологического объекта на молекулярном уровне называется механизмом токсического действия. Следствием токсического действия веществ на биологические системы является развитие токсического процесса.

Отравления и заболевания, возникающие от воздействия вредных веществ в процессе выполнения работы на производстве, называются профессиональными отравлениями и заболеваниями. В реальных производственных условиях вероятность развития интоксикации тем или иным веществом обусловлена не только его токсичностью, но и возможностью поступления в организм в опасных для жизни количествах.

Опасность – вероятность возникновения вредных для здоровья эффектов в реальных условиях производства и применения химических продуктов.

К физико-химическим свойствам, определяющим токсичность и опасность химически активных веществ в производственных условиях, относятся: агрегатное состояние, дисперсность, растворимость в липоидах и воде. По степени растворимости в липоидах и воде ( $P_o/w$ ) все вещества разделены на 9 классов (классификация Н.В. Лазарева):

а) электролиты с высокими гидрофильными свойствами: 1–3 классы  $P_o/w = (10^{-3}-10^{-1})$ ; наиболее опасен ингаляционный путь

поступления этих веществ в организм: они быстро растворяются в плазме крови, способны вызывать острые отравления;

б) вещества, хорошо растворимые и в воде, и в жирах: 4–5 классы ( $P_o/w = 10^{-10^2}$ ); могут проникать в организм как ингаляционным и пероральным путем, так и через неповрежденную кожу;

в) неэлектролиты с высокими гидрофобными свойствами: 6–9 классы ( $P_o/w = 10^3-10^6$ ); легко проникают через кожу, накапливаются в богатых липидами органах (депо).

### **Классификация производственных ядов**

Из-за многообразия химических соединений, встречающихся в условиях производства, до настоящего времени нет единой и универсальной классификации ПЯ. Применяемые в промышленности соединения, в зависимости от решаемых задач, могут классифицироваться с учётом различных факторов.

1. *По химической структуре*: органические, неорганические и элементоорганические.

2. *По пути поступления в организм*: вещества ингаляционного, перорального и перкутанного действия.

3. *По характеру воздействия на организм человека*: общетоксическое (острое, подострое, хроническое); местное раздражающее; сенсibiliзирующее (промышленные аллергены); вызывающие специфические эффекты, в том числе отдаленные (отсроченные): мутагенный, гонадо-, эмбриотропный, канцерогенный и другие.

4. *По степени опасности*:

- чрезвычайно опасные (бластомогенные, мутагенные, гонадо- и эмбриотропные вещества);

- высокоопасные (вещества судорожного и нервно-паралитического действия, наркотики, вызывающие поражение паренхиматозных органов и оказывающие чисто наркотический эффект);

- умеренно опасные (вещества, вызывающие угнетение костного мозга, гемолитики);

- малоопасные (вещества, раздражающие слизистые оболочки глаз, верхних дыхательных путей, кожу).

5. *По степени токсичности*: 1-й класс – чрезвычайно токсичные;

2-й класс – высокотоксичные; 3-й класс – умереннотоксичные;

4-й класс – малотоксичные.

6. По агрегатному состоянию: газы, пары, жидкости, аэрозоли, твердые вещества, смеси.

### **Пути поступления производственных ядов в организм**

В воздухе производственных помещений вредные химические вещества могут находиться в различных агрегатных состояниях и поступать в организм тремя основными путями: через органы дыхания, неповрежденную кожу, желудочно-кишечный тракт, а в отдельных случаях и через слизистую оболочку глаз.

Для того, чтобы химическое вещество могло попасть в кровяное русло, оно должно пройти через одну или несколько полупроницаемых мембран, таких как эпителий желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей или эпидермис кожи. Абсорбция химического вещества зависит от его физико-химических свойств, размеров молекулы и ее формы, степени ионизации и растворимости в липидах и воде.

Легочный эпителий имеет большую поверхность (более  $100 \text{ м}^2$ ), тесно соприкасающуюся с сетью капилляров, поэтому абсорбция чужеродных веществ может происходить здесь с большой скоростью.

Частично всасывание паров и газов происходит уже в верхних дыхательных путях и трахее. Установлены закономерности сорбции ядов через легкие для двух больших групп химических веществ.

*Первую группу* составляют так называемые нереагирующие пары и газы, названные так вследствие своей малой химической активности, т.к. в организме они или не изменяются, или их превращение происходит медленнее, чем накопление в крови. К ним относятся органические растворители, пары углеводородов ароматического и жирного ряда и их производные.

Вначале насыщение крови газами или парами происходит быстро вследствие большой разницы парциального давления, затем замедляется и, наконец, когда парциальное давление газов или паров в альвеолярном воздухе и крови уравнивается, насыщение крови ими прекращается. Удаление газов и паров через легкие также происходит быстро, по законам диффузии. Если при постоянной концентрации газов или паров в воздухе в течение короткого времени острое отравление не наступило, то в дальнейшем оно и не наступит, так как при вдыхании, например,

вредных веществ с наркотическим эффектом действия (бензол, бензин) состояние равновесия концентраций в крови и альвеолярном воздухе устанавливается мгновенно.

*Вторую группу* составляют реагирующие пары и газы. Быстро растворяясь в жидкостях организма, они легко вступают в химические реакции и превращаются в новые соединения. К таким ПЯ относятся легко реагирующие с водой оксиды азота и серы, аммиак и некоторые другие соединения.

Уровень и скорость насыщения крови газами и парами у различных соединений зависит от коэффициента распределения (К), который представляет собой отношение концентрации паров в артериальной крови к концентрации их в альвеолярном воздухе ( $K = \text{кровь/воздух}$ ). Нереагирующие неэлектролиты с высоким коэффициентом распределения (спирт, ацетон) переходят из воздуха в кровь долго. Соединения с низким коэффициентом, например, углеводороды, быстро достигают равновесной концентрации между кровью и воздухом. Чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее, но на более низком уровне, происходит насыщение крови парами.

Зная коэффициент распределения для каждого вещества, можно предусмотреть опасность быстрого и даже смертельного отравления. К примеру, пары бензина ( $K=2,1$ ) при больших концентрациях способны вызвать мгновенное острое или смертельное отравление, а пары ацетона ( $K=400$ ) не могут вызвать мгновенное, тем более смертельное отравление. Это понятно, так как пары бензина насыщают кровь очень быстро, а пары ацетона – медленно, и при вдыхании последних по появляющимся симптомам можно предупредить возможное острое отравление, удалив человека из опасной зоны.

На практике вместо коэффициента распределения можно использовать коэффициент растворимости, т. е. распределения вещества в воде (коэффициент растворимости Освальда), имеющий примерно такой же порядок величин: если вещество хорошо растворяется в воде, оно хорошо растворяется и в крови.

Попавшие в легкие токсичные и хорошо растворимые аэрозоли представляют большую опасность, так как резорбция их в кровь происходит по всей длине дыхательных путей и приводит к быстрому токсическому действию на организм. При малой токсичности вещества его аэрозоль действует на ткани в основном

как механический раздражитель. В этом случае хорошая растворимость является благоприятным фактором, способствующим быстрому удалению токсиканта из всех участков дыхательных путей.

Строение кожи дает возможность быстрого проникновения через эпидермис как жиро-, так и водорастворимых веществ. Этими свойствами в полной мере обладают углеводороды ароматического и жирного рядов, их производные, фосфорорганические, металлоорганические соединения и др. Сочетание высокотоксичных веществ с хорошей водо- и жирорастворимостью способствует значительному возрастанию опасности отравления при поступлении через кожу. Доказана возможность солей некоторых металлов (медь, свинец, висмут, мышьяк, ртуть, таллий и др.) проникать через эпидермис после того, как они, соединившись с выделениями сальных желез или жирными кислотами внутри рогового слоя, становятся жирорастворимыми соединениями. Цинк и кадмий, образуя белковые комплексы, также проникают через кожу.

К факторам, которые влияют на проникновение веществ через кожу, относятся: степень её гидратации, величина рН, температура, площадь поверхности контакта с веществами, особенности кровоснабжения и др.

Жидкие легколетучие органические вещества быстро испаряются с поверхности кожи, но если они входят в состав мазей, паст, клеев, то задерживаются на коже на длительное время и проникают в кровь. Необходимо отметить, что поверхностные повреждения кожи, безусловно, способствуют усилению проникновения токсических веществ в организм.

Механизм проникновения в органы пищеварения ядов, находящихся в воздухе, обусловлен их растворением в слюне и всасыванием, начиная с ротовой полости. Также ПЯ поступают в пищеварительный тракт с пищей и питьевой водой. Из полости рта всасываются все липидорастворимые соединения, некоторые соли, особенно цианиды, фенолы.

Резорбция яда из желудка зависит в значительной степени от рН желудочного сока, образования слизи, характера пищи и др. Желудочные секреты могут значительно изменять яды, а также увеличивать их растворимость. При всасывании металлов из желудка они могут менять свои свойства, например, железо пере-

ходит из двухвалентного в трехвалентное, нерастворимые соли свинца – в более растворимые.

Вследствие большой поверхности и обильного кровоснабжения пищеварительного тракта наиболее интенсивно абсорбция протекает в тонком кишечнике. Она аналогична абсорбции в желудке (пассивная диффузия), но под действием рН содержимого кишечника часть веществ может переходить в неионизированную форму, способствуя абсорбции как слабокислотных, так и слабощелочных соединений. Всасывание металлов в кишечнике происходит на разных уровнях: в верхних отделах всасываются хром, марганец, в нижних - железо, медь, ртуть, таллий, сурьма. Щелочные металлы (натрий, калий, литий и др.) резорбируются быстро и полно. Щелочноземельные металлы (кальций, стронций, барий) всасываются значительно меньше вследствие образования труднорастворимых комплексов с жирными кислотами. Усиленная перистальтика кишечника обычно тормозит процесс абсорбции ПЯ и их метаболитов.

### **Распределение химических веществ в организме**

Характер распределения ПЯ во многом определяется их способностью растворяться в воде или липидах, т. е. обладать гидро- или липофильностью. Относительно равномерно распределяются в организме липофильные неэлектролиты. Они проникают путем пассивной диффузии через мембраны клеток и распределяются как во вне-, так и внутриклеточных жидкостях организма. Для данной группы химических веществ барьеров в организме не существует: распределение неэлектролитов в организме при динамическом их поступлении определяется в основном условиями кровоснабжения органов и тканей – чем оно лучше, тем больше содержание вещества.

Гидрофильные электролиты распределяются в организме неравномерно. Большинство их не проникает в клетки, а распределяется в основном в плазме крови и интерстициальной жидкости. Способность электролитов проникать в клетку резко ограничена и зависит от заряда ее поверхностного слоя.

В некоторых системах организма гистогемические барьеры являются большим препятствием для гидрофильных соединений, поскольку эндотелиальные клетки капилляров имеют плотные контакты между собой и затрудняют их прохождение. Такими



барьерами являются гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный и плацентарный.

Химические соединения переносятся по сосудистому руслу различными путями. Например, органические соединения, которые в основном являются неэлектролитами, растворяясь в крови, проникают в эритроциты, могут сорбироваться на гемоглобине или связываться с альбуминами.

Соли металлов диссоциируют на ионы и нейтральные молекулы, быстрота этого процесса определяется константой диссоциации. Также могут образовываться гидроокиси, дисперсные коллоиды, альбуминаты, фосфаты, гидраты. Все это определяет количество и состояние металлов в организме, в первую очередь, в крови. Эти соединения переходят из крови в межклеточную ткань и затем в клетки.

Хорошо диссоциируют щелочные металлы: они быстро всасываются и быстро выводятся из организма. Щелочноземельные металлы образуют плохо растворимые гидроокиси и слабо связанные с белками комплексы, что затрудняет их резорбцию и выведение из организма.

Отмечено сродство некоторых металлов к белкам и аминокислотам. С аминокислотами, преимущественно через сульфгидрильные группы, связываются ртуть, серебро, свинец, медь, цинк, кобальт; через карбоксильные группы – медь, никель, марганец, кальций. Установлено, что активаторами одного или нескольких ферментов являются ионы натрия, калия, магния, кальция, цинка, хрома, меди, никеля, алюминия, в то же время нередко между ними отмечается антагонизм.

Тяжелые металлы образуют гидроокислы, фосфаты, альбуминаты, плохо растворимые в воде и поэтому медленно всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта. Мышьяк и свинец в основном содержится в эритроцитах крови. С эритроцитами по организму распространяются такие элементы как хром, сурьма, селен, калий, рубидий.

### **Депонирование ядов**

Если выделение яда или его превращение происходит медленнее, чем его поступление, то яд способен накапливаться в организме и оказывать длительное действие. Происходит это вследствие обратимого связывания химических соединений с белками,

фосфолипидами, нуклеопротеинами клеток. Этот процесс называется депонированием. Из липидорастворимых веществ наибольшей емкостью обладает жировая ткань и органы, богатые липидами (костный мозг, семенники и др.). Жировая ткань, как правило, дольше всего сохраняет эти соединения. Бензол может задерживаться в жировой ткани до 48 часов, некоторые пестициды – до нескольких месяцев.

Распределение электролитов в тканях очень неравномерно. К примеру, хром, никель, селен равномерно распределяются по всем органам. Другие яды могут накапливаться в тех органах, которые имеют высокий обмен веществ (печень, почки, эндокринные железы), и там, где они содержатся как микроэлементы или участвуют в процессах синтеза гормонов. Марганец, молибден задерживаются в гипофизе, кадмий, цинк – в семенниках, кобальт, цезий – в поджелудочной железе.

Наибольшее количество свинца, например, накапливается в костях, затем в печени, почках, мышцах, а через 16 дней после прекращения его поступления в организм весь свинец переходит в кости. Соединения фтора накапливаются в костях, зубах, в небольшом количестве – в печени и коже. Депонированные соединения постепенно могут высвободиться и поступать в кровь, оказывая токсическое действие.

### **Превращение химических веществ в организме**

Превращение чуждых для организма веществ (ксенобиотиков) осуществляется метаболической трансформацией и конъюгацией. Метаболическая трансформация химических веществ в организме, как правило, приводит к образованию менее токсичных веществ. Однако некоторые метаболиты обладают более высокой токсичностью, чем исходные вещества, например, в результате превращения фторкарбоновых кислот в организме происходит синтез фторацетатов, обладающих высокой биологической активностью.

Метаболическая трансформация вещества проходит главным образом в печени и катализируется ферментами, митохондриальной и микросомальной фракциями. Биохимические превращения могут быть разделены по видам реакций на четыре основные группы: окислительные, восстановительные, реакции гидролиза и синтеза. Метаболизм может осуществляться посред-

ством как одной, так и нескольких реакций в различных комбинациях.

Конъюгация – это биосинтетический процесс, в котором ксенобиотики или их метаболиты, образовавшиеся при метаболической трансформации, соединяются с такими эндогенными субстратами, как аминокислоты, ацетильные и метильные группы, сульфаты, глюкуроновая кислота, глутатион и др. Как правило, завершающей является реакция присоединения, заключающаяся в присоединении полярных эндогенных функциональных групп. Это обычно повышает полярность молекулы, уменьшает ее жирорастворимость, облегчает ее выведение из организма экскреторными системами – преимущественно с мочой и желчью.

При функциональной недостаточности механизмов обезвреживания активные промежуточные метаболиты ксенобиотиков могут вступать во взаимодействие с молекулами клетки-мишени (белки, РНК, ДНК, липиды), что приводит к образованию свободных радикалов эндогенных молекул и проявлению различных эффектов: гепатотоксического, нефротоксического, мутагенного, сенсибилизирующего, тератогенного, канцерогенного и др.

Таким образом, знание процессов превращения ядов в организме позволяет влиять на ускорение их обезвреживания, а также диагностировать интоксикации. Известно, например, что токсическое действие бензола на кроветворные органы, в частности, лейкопоз, связано с продуктами его превращения – фенольными метаболитами (фенол и др.). Поэтому профилактика воздействия бензола на организм заключается в предотвращении процессов окисления бензола. Это достигается применением серосодержащих аминокислот – цистеина, цистина, метионина, содержащихся в пищевых продуктах (творог, овсяная мука, рисовые отруби и др.), а также витамина С (рацион 4 лечебно-профилактического питания).

### **Выведение химических веществ из организма**

Химические вещества выводятся из организма в виде исходных продуктов и метаболитов в основном с мочой и желчью, в меньшей степени – с выдыхаемым воздухом, калом, потом, слюной, грудным молоком.

Часто токсические соединения и их метаболиты выделяются

сразу несколькими путями, причем преимущественное значение имеет какой-либо один из них. Примером может быть этиловый спирт, большая часть которого подвергается в организме превращениям. Остальная часть, примерно 10 %, выделяется в неизменном виде, преимущественно через легкие, затем с мочой и в небольшом количестве с калом, слюной и т. д.

Выделение из организма как органических соединений, так и металлов происходит обычно трехфазно; связано это с разными формами циркуляции и депонирования яда. В первую очередь, как правило, удаляются из организма соединения, находящиеся в неизменном виде или недостаточно прочно связанные с биологическими компонентами организма (лигандами), затем выводится часть яда, находящаяся в клетках в более прочно связанной форме, и в последнюю очередь покидает организм яд из постоянных тканевых депо. Фазность освобождения организма доказана для многих неэлектролитов и их метаболитов, а также для ядов-металлов.

Для оценки выведения веществ используется показатель «период полувыведения» – время, в течение которого выводится половина попавшего в организм вещества ( $T_{1/2}$ ). Так, период полувыведения цезия – более 70 дней, ртути – 100 дней.

*Выведение вредных веществ через легкие.* Скорость их выведения зависит от коэффициента распределения: чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее выделяется вещество. Выведение начинается сразу после прекращения поступления яда в организм. Это, в частности, относится ко многим летучим органическим растворителям. Так, например, через легкие быстро выделяются бензин, бензол, хлороформ, этиловый эфир, медленно – ацетон, сложные эфиры.

Элиминация твердых аэрозолей из легких зависит от их физико-химических свойств и происходит за счет интерстициального дренажа и фагоцитоза. Некоторые частицы остаются в альвеолах длительное время и постепенно подвергаются растворению и выведению с током крови.

*Выведение вредных веществ через желудочно-кишечный тракт.* Через желудочно-кишечный тракт выводятся плохо растворимые или нерастворимые вещества: свинец, ртуть, марганец, сурьма и др. Свинец и ртуть могут выделяться вместе со слюной через полость рта. ПЯ, поступающие в организм как через легкие,

так и через кожные покровы, проходя цикл детоксикации в печени, выделяются в желудочно-кишечный тракт с желчью и поступают в просвет кишечника.

Из просвета кишечника может происходить реабсорбция (обратная диффузия) чужеродных веществ, тогда через портальную систему они снова поступают в печень и частично выделяются через систему кровообращения почек, таким образом повторяя цикл. Такой механизм получил название «печеночно-кишечная циркуляция», способствующая задержке чужеродных соединений в организме и увеличению периода их полувыведения. Летучие неэлектролиты (углеводороды, спирты, эфиры и др.) через желудочно-кишечный тракт практически не выделяются.

*Выделение вредных веществ через почки.* За счет своей пассивной клубочковой фильтрации и диффузии химические соединения легко выводятся с мочой. Исключение составляют соединения с высокой молекулярной массой и прочные комплексы с белками плазмы, которые не подвергаются клубочковой фильтрации. Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции из канальцев. Чужеродные вещества реабсорбируются, главным образом, путем простой диффузии. Это касается липофильных неполярных соединений, хорошо проникающих через биологические мембраны организма, поэтому жирорастворимые вещества могут реабсорбироваться из канальцев в кровь и тем самым продлевать свое нахождение в организме. Ионизированные химические вещества реабсорбируются плохо и сразу выводятся из организма с мочой.

Слабые кислоты или основания, являясь полярными соединениями, реабсорбируются плохо, поэтому для их выведения важное значение имеет рН мочи. Так, при щелочной реакции мочи повышается выведение кислых соединений, а при кислой повышается выведение оснований. В почечных канальцах происходит реабсорбция ряда эндогенных веществ (аминокислот, глюкозы, мочевой кислоты) путем активного транспорта. Переносимые одной и той же транспортной системой химические вещества конкурируют между собой, и скорость выведения одного вещества может понижаться при введении в организм другого.

Исключительно с мочой выделяются щелочные металлы (литий, рубидий, цезий) при любом пути их поступления в организм. Комплексные соединения выделяются значительно быстрее,

чем соли, за счет хорошей растворимости (соединения бериллия, кадмия, свинца) вследствие облегчения их проникновения через биологические мембраны почек. Поэтому ускорению выведения металлов с мочой способствует применение различных комплексобразующих соединений, используемых в терапии отравлений.

*С грудным молоком* выделяются неэлектролиты, что показано в многочисленных работах для хлорированных углеводов и липофильных соединений, например, хлороформа, бензола и др. Выделение с молоком известно также для многих металлов, например, ртути, селена, мышьяка и др.

*Через кожу* сальными железами выделяются все растворимые в жирах вещества. Потовыми железами выделяются ртуть, медь, мышьяк, многие неэлектролиты (сероводород, этиловый спирт, ацетон, фенол), хлорированные углеводороды и др. Присутствие вещества в поте может привести к развитию дерматитов. В балансе выделения ядовитых соединений из организма эти пути не играют существенной роли, но они могут иметь значение в развитии интоксикации.

### **Зависимость токсического действия веществ от химической структуры**

Характер и сила токсического действия тесно связаны с физико-химическими свойствами соединений, их структурой и пространственной композицией. Знание этих взаимосвязей позволяет в определенной мере прогнозировать характер возможного токсического действия, различные параметры токсичности и ориентировочные величины гигиенических нормативов.

*Токсичность и гомологические ряды.* Согласно закону Ричардсона, по мере увеличения числа углеродных атомов в гомологическом ряду углеводов токсическое наркотическое действие их увеличивается. Поэтому получаемые при перегонке нефти первые фракции оказываются менее ядовитыми, чем дальнейшие; легкие бензины менее ядовиты, чем тяжелые; высшие спирты (бутиловый, амиловый) токсичнее, чем этиловый и пропиловый и т. д. К ароматическим углеводородам это правило оказалось неприменимым.

*Разветвленные цепи углеродных атомов.* Сила наркотического действия ослабевает при разветвлении цепи углеродных атомов, поэтому изомеры с длинной цепью более токсичны, чем

изомеры с разветвленной цепью, хотя эмпирические формулы у них идентичны. Например, изопропиловый спирт, имеющий разветвленную цепь углеродных атомов, менее токсичен, чем пропиловый спирт, который имеет неразветвленную углеродную цепочку. Так, изогептан менее ядовит, чем гептан.

*Замыкание цепи углеродных атомов.* При замыкании цепи углеродных атомов в кольцо сила наркотического действия возрастает; доказательством может служить большая токсичность паров циклопропана, циклопентана, циклогексана и их гомологов по сравнению с парами соответствующих метановых углеводородов.

*Введение в молекулу кратных связей.* Наличие двойных или тройных связей дает возможность яду легче вступать в биологические реакции: все соединения трехвалентного мышьяка более ядовиты, чем пятивалентного; соединения двухвалентной серы более ядовиты, чем трехвалентной; соединения трехвалентного фосфора токсичнее пятивалентного; резко возрастает токсичность в ряду от этана ( $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ ) через этилен ( $\text{HC}_2=\text{CH}_2$ ) к ацетилену ( $\text{HC}\equiv\text{CH}$ ).

*Введение галогенов в молекулу органического соединения.* Введение в молекулу углеводородов жирного ряда атомов галогенов (в промышленности имеют значение прежде всего фтор, хлор и бром) значительно повышает их токсичность и делает соединения способными вызывать специфическое действие (жировое перерождение паренхиматозных органов, поражение почек, сердца).

Атом галогена, находящийся в открытой цепи, гораздо более активен, чем тот же атом, находящийся в циклической структуре. Такие слезоточивые газы как хлористый, бромистый и йодистый бензил с атомом галоида в боковой цепи ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{Cl}$  и т. д.) обладают резким раздражающим действием на оболочки глаз. В то же время хлорбензол с атомом хлора в бензольном кольце заметными раздражающими свойствами не отличается.

*Введение в молекулу нитро- и аминогрупп.* Введение в бензольное кольцо амино- или нитрогрупп (анилин и нитробензол) приводит к появлению их способности к метгемоглобинообразованию за счет превращения двухвалентного железа гема в трехвалентное.

*Пространственное расположение (изомерия положения).* Изомерные формы соединения порой имеют различия в характере

биологической активности: так, п-фенилендиамин является классическим аллергеном, а о-изомер алергизирующими свойствами не обладает вообще.

Биологическая активность неорганических соединений также может быть обусловлена химической структурой. Для металлов эта закономерность заключается в том, что их острая токсичность прямо зависит от атомной массы, потенциала ионизации, числа электронных оболочек и величины их радиуса, а также от количества электронов на последней активной оболочке. Так, элементы, атомы которых имеют большое число электронных оболочек и большой радиус, отличаются большей токсичностью, например, цезий (6 оболочек) и рубидий (5 оболочек) намного токсичнее лития (2 оболочки). Эта зависимость сохраняется при различных путях поступления яда в организм и в виде солей.

### **Действие производственных ядов на организм**

При воздействии вредных химических веществ может развиться любой из известных патологических процессов – воспаление, дистрофия, сенсibilизация, пневмосклероз, фиброз. Регистрируются изменения в нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной системах, поражения органов дыхания, системы крови, кроме того, отмечены тератогенное, мутагенное и бластомогенное действия.

Среди ПЯ выделяют раздражающие, нейротропные, гепатотропные, нефротоксические, кардиотоксические, яды крови, аллергены, мутагены, канцерогены, тератогены и другие группы токсических веществ. Такое избирательное проявление действия может отмечаться как при воздействии минимальных количеств яда, так и при экспозиции в более высоких дозах и при длительном воздействии. Эти виды воздействия могут проявляться также на фоне общетоксических реакций.

При попадании на кожу ПЯ, обладающие раздражающим действием, могут вызывать различные нарушения – от легкой формы контактного дерматита до некротических язв. Отдельные вещества могут вызывать гиперпигментацию (продукты переработки нефти, соли плавиковой кислоты), окрашивание кожи ладоней, ног и ногтей в желтый цвет (тринитротолуол, динитрохлорбензол), в серый цвет (серебро). Никель вызывает сильный зуд кожи. Некоторые соединения способствуют развитию керато-



за или выпадению волос (антрацен, хлоропрен, тринитротолуол, динитробензол), отмечается специфическое эпилирующее действие солей таллия.

Пары и газы, обладающие раздражающим действием, способны вызывать поражения органов дыхания от токсического ларингофарингита или бронхита до токсической пневмонии. Хорошо растворимые хлор, аммиак, сернистый ангидрид чаще вызывают риниты, ларингиты, трахеиты, бронхиты, т.е. затрагивают в основном верхние и средние отделы респираторного тракта. Плохо растворимые яды (диметилсульфат, кадмий, марганец, ванадий, окислы азота, фосген и др.) в основном поражают глубокие отделы – бронхи, бронхиолы, вызывая бронхиолиты и отек легких. Длительное профессиональное ингаляционное воздействие таких веществ приводит к атрофическим или гипертрофическим изменениям слизистой с нарушением моторики ее ресничек. Одним из проявлений длительного ингаляционного воздействия может быть токсический пневмосклероз (аммиак, окислы азота и др.).

Многие ПЯ (кетоны, спирты, окислы азота, аммиак, сероводород, бензол и его гомологи, сернистый ангидрид, четыреххлористый углерод, анилин и др.) наряду с общетоксическим действием обладают и кардиотоксическим. Специфическое поражение сердечно-сосудистой системы проявляется, как правило, при воздействии вещества как непосредственно на миокард, так и на сосуды. К веществам, оказывающим специфическое воздействие на биохимические процессы, вызывая тем самым нарушения окислительных процессов (гликолиз, нарушения проводимости и сократительной способности миокарда), относятся ртуть, ртутьорганические соединения, свинец и его соединения, хром, фторид натрия, ДДТ, фенолы и др. Мышьяк обладает выраженным капилляротоксическим действием. Дистрофические изменения в сосудах миокарда вызывают кадмий, кобальт и его соединения («кобальтовая миокардиопатия»).

Многие химические соединения оказывают влияние на нервную систему, которое при кратковременных воздействиях проявляется в легких расстройствах по типу вегетососудистой дистонии; при продолжительных воздействиях появляются астеновегетативные нарушения (утомляемость, сонливость) или астеноорганические проявления и энцефалопатии (головные боли, эмоциональная неустойчивость, нарушения интеллекта).

Длительное воздействие химических соединений на организм может приводить к поражению межучного мозга с характерными нарушениями координационных механизмов регуляции обменных, эндокринных, вегетососудистых процессов. Эти нарушения характерны для тяжелых интоксикаций тетраэтилсвинцом, хлорированными углеводородами, бензолом, бензином, цианидами. Невриты, полиневриты характерны при воздействии таллия, мышьяка, бромэтила и др.

Определены три группы веществ, вызывающих специфические поражения крови:

1) вещества, вызывающие изменения гемоглобина крови.

Вещества, относящиеся к этой группе, как правило, при попадании в организм влияют на порфириновый обмен и, соединяясь с железом, инактивируют гемоглобин за счет образования карбоксигемоглобина. Это приводит к нарушению процессов оксигенации и снижению транспортной функции гемоглобина, вызывает развитие гемической гипоксии в тканях (окись углерода, нитро- и аминопроизводные бензола и его метаболиты, нитриты и нитраты натрия);

2) вещества, вызывающие первичный гемолиз крови за счет повреждающего действия яда на оболочку эритроцитов или вмешательства в ферментативные процессы, обеспечивающие целостность эритроцитов (мышьяковистый водород, фенилгидразин и др.);

3) вещества, вызывающие первичное угнетение гемопоэза. Специфическое угнетение системы кроветворения характерно для хронического воздействия бензола за счёт уменьшения количества полипотентных стволовых клеток в костном мозге и селезенке. При достаточно интенсивном и длительном воздействии бензола последовательно развиваются лейко-, тромбоцито- и эритроцитопения (бензол и его производные, свинец). Подобное, но менее выраженное действие оказывают хлорбензол, гексаметиленамин.

Токсическое повреждение печеночной паренхимы при воздействии гепатотропных ядов происходит за счет нарушения внутридолькового кровообращения, а также связывания сульфгидрильных групп белков. Нарушаются белковообразовательная и дезинтоксикационная функции печени, изменяется углеводный обмен. При остром отравлении соединениями мышьяка

и солями тяжелых металлов клиническая картина характеризуется типичными проявлениями токсического гепатита: болезненность в правом подреберье, набухание печени, положительная прямая реакция на билирубин и появление желчных пигментов в моче.

При пероральном поступлении препаратов ртути преобладают атрофические изменения паренхимы печени, а при отравлении солями железа (сульфат железа) – некроз печени и печеночная кома. Повышение уровней общего азота и азота мочевины свидетельствует о нарушении процессов синтеза белка в печени, а также углеводного обмена. Происходит развитие метаболического ацидоза и водно-электролитного дисбаланса. Нарушаются дезинтоксикационная и экскреторная функции печени.

Более 20 металлов и их соединений (бериллий, бор, висмут, серебро, свинец, таллий, хром и т. д.) имеют нефротоксические эффекты. Избирательным действием обладают ртуть, мышьяк, кадмий. Прямое воздействие на эпителий почечных канальцев выводимых почками тяжелых металлов обуславливает их некротическое действие. Ароматические аминосоединения, такие как бензидин, дианизидин, нафтиламин, анилин при хроническом воздействии вызывают доброкачественные новообразования, а впоследствии рак мочевого пузыря.

Изменения в органах пищеварения характерны для интоксикации практически всеми соединениями, которые попадают в организм этим путем. Они могут иметь разные локализации и выраженность. Поражения зубов могут вызывать соединения фтора и фосфора, в слизистой ротовой полости и на деснах откладываются соли серебра, висмута, свинца, ртути, сурьмы. Нарушения в желудочно-кишечном тракте (гастрит, диспептические явления) вызывают воздействия селена, органических растворителей, цинка, хрома. Выраженное местное раздражающее действие на слизистую кишечника и желудка оказывают тяжелые металлы, сероуглерод, бромиды, йодиды и др.

### **Влияние промышленных ядов на репродуктивную функцию организма. Отдаленные последствия**

ПЯ могут воздействовать как на женский, так и на мужской организмы, негативно влияя на плодovitость, беременность, здоровье потомства. Они могут также влиять на выработку половых

гормонов в половых железах и гипофизе, нарушать процессы эмбриогенеза. В связи с этим выделяют такие специфические эффекты как гонадо- и эмбриотропный, а также отдалённые последствия, к которым относят канцерогенез и генетический эффект.

Гонадотропное действие химических веществ связано с воздействием на половые железы и систему их регуляции, на процессы развития половых клеток, оплодотворения и эмбриогенез. Токсиканты способны вызывать нарушения в половых железах (яичниках и семенниках), влиять на выработку половых гормонов как в половых железах, так и в гипофизе, нарушать процессы эмбриогенеза.

Результаты изучения влияния различных производственных факторов на состояние репродуктивной функции организма выявили высокую степень воздействия на нее химических веществ. Клинические наблюдения показывают, что у женщин-работниц химического производства наряду с высокими показателями общей заболеваемости имеются нарушения менструального цикла при действии капролактама, синтетических каучуков, фенолформальдегидных смол, диметиламина, сероуглерода, бензола, фенола и др. Учащение случаев бесплодия, нарушения в течении беременности и развитии плода отмечено у работниц, контактирующих с бензолом, соединениями свинца, мышьяком, ксилолом, толуолом, ртутью, соединениями акриловой кислоты.

Химические вещества также небезразличны для мужского организма, характер их нарушений значителен – от ослабления половой функции до снижения оплодотворяющей способности сперматозоидов. Это отмечается при длительном контакте с соединениями мышьяка, ртути, фосфора, этилированным бензином, хлоропреном и др. Сохранение репродуктивного здоровья как мужчин, так и женщин является важной проблемой профилактической медицины.

Гонадотропное действие производственных ядов на мужской организм возможно за счет нарушения нейроэндокринной регуляции процессов сперматогенеза путем угнетения выработки гипофизарных или половых гормонов и непосредственного влияния на гонады (за счет проникновения через гематотестикулярный барьер). Нейроэндокринную регуляцию нарушают тяжелые металлы, некоторые пестициды, борная кислота. Воздействие ядов на сперматогенный эпителий может происходить на всех этапах

его дифференцировки и приводить к уменьшению количества зрелых сперматозоидов (свинец, винилхлорид, фтор, стирол, ацетон, кадмий), снижению их оплодотворяющей способности (хлоропрен, соединения хрома) и к такому крайнему случаю гонадотропного действия как бесплодие. Оно отмечалось, например, у рабочих химических производств со стажем более 5 лет, контактирующих с соединениями свинца, мышьяка, сероуглерода, этилированного бензина.

Эмбриотропное действие ПЯ – свойство яда влиять на эмбрион и регуляцию его развития. В начальные сроки беременности женщины химические соединения, поступая в организм в условиях производства, могут воздействовать как на мать, нарушая функционирование её органов и систем, так и на плод. Эти нарушения могут проявляться прекращением беременности, гибелью плода, появлением у него различных дефектов развития. Эмбриотоксические эффекты – это любые токсические эффекты у плода, включающие врожденные уродства, задержку внутриутробного развития плода и новорожденного, внутриматочную гибель. Этот эффект может проявиться и после рождения плода в постнатальном периоде.

Тератогенное действие выражается в появлении различных морфологических и функциональных дефектов органов в период развития зародыша или плода. Известно более 600 химических соединений, которые могут проникать через плаценту и нарушать развитие плода. Проявление возможного тератогенного действия яда в значительной мере зависит от стадии эмбриогенеза, с которой совпало это воздействие. Определение наиболее чувствительных, так называемых «критических», периодов к воздействию различных веществ возможно только при проведении экспериментальных исследований на животных.

Выраженность действия вещества определяется его дозой и периодом воздействия. На производстве органического стекла, где основным действующим соединением является метилметакрилат в концентрациях на уровне ПДК, у женщин было отмечено проявление эмбриотоксического и тератогенного эффектов. Более интенсивное воздействие сопровождалось повышенной частотой спонтанных аборт, а низкое проявилось увеличением случаев врожденных пороков развития, мертворождений, асфиксий новорожденных. Нарушение плацентарного барьера, воспа-

лительные и дистрофические изменения плаценты отмечались при воздействии диметилформамида, формальдегида, толуола, стирола и др.

Отдаленные эффекты – развитие патологических процессов и состояний у субъектов, имевших контакт с химическими загрязнителями среды обитания, в отдаленные сроки их жизни, а также в течение жизни нескольких поколений их потомства. К отдаленным эффектам после воздействия химических соединений относят канцерогенез и генетический эффект (генотоксическое, или мутагенное действие).

Генотоксическое, или мутагенное действие химических веществ – свойство химических веществ оказывать повреждающее действие на генетические структуры организма. Химические соединения (органические и неорганические) занимают одно из основных мест среди этих факторов. Выявлено, что 80% генотоксикантов проникают в организм с пищей, более 10% – с водой, а остальные – с воздухом и через кожные покровы.

Опасными в отношении содержания мутагенов являются:

- сталелитейные производства;
- электролитические производства алюминия, свинца;
- медеплавильные предприятия;
- производства хрома, кадмия, бериллия, хлоропрена, пестицидов, эпихлоргидрина, асбеста;
- предприятия по производству резино-технических изделий, мебели, обуви.

Генотоксиканты при поступлении в организм могут оказывать влияние на хромосомный аппарат как соматических, так и половых клеток. Степень и характер нарушений зависят от точки приложения ПЯ. Проникая в клетки, он может там инактивироваться или активироваться и воздействовать на клеточное деление, синтез ДНК, затем, с помощью своих активных молекул, взаимодействовать с хромосомами, приводя к хромосомным нарушениям (абберациям).

Нарушения (мутации) в соматических клетках не передаются по наследству потомству человека, контактирующего с ядом, но могут способствовать развитию приобретенных заболеваний, быть причиной злокачественных опухолей. Увеличение же генных или хромосомных нарушений в половых клетках влияет на частоту наследственных дефектов или заболеваний у потомства.

Хромосомные мутации в половых клетках сопровождаются снижением жизнеспособности плода, проявляются спонтанными абортами, рождением детей с аномалиями (ахондроплазия, врожденная катаракта, полидактилия и др.), задержкой психического развития и возможной их стерильностью.

### **Комбинированное действие химических веществ**

Комбинированное действие ядов – это одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном пути поступления. При комбинированном воздействии на организм могут наблюдаться различные эффекты. Согласно классификации, одобренной ВОЗ, различают:

1. Аддитивный тип (суммация), когда эффект совместного действия равен сумме эффектов, возникающих при изолированном действии веществ. Он характерен для веществ наркотического или удушающего действия и веществ, раздражающих дыхательные пути.

2. Сверхаддитивный тип, в котором различают:

а) потенцирование, когда эффект совместного действия выше, чем аддитивный. Потенцирование эффекта было выявлено при совместном воздействии оксида углерода и сероводорода, свинца и кобальта. При воздействии смеси веществ, содержащих в своем составе ферментные яды (оксид углерода, цианистые соединения, некоторые пестициды), даже при низких уровнях воздействия также возможно потенцирование;

б) синергизм действия, когда действие одного фактора усиливается за счет второго фактора или взаимодействия с ним. Наглядным примером синергизма является повышение эффекта действия нитроглицерина, мышьяка, ртути и других веществ в сочетании с воздействием на организм алкоголя за счет усиления всасывания токсикантов через желудочно-кишечный тракт;

в) антагонизм действия, когда одно вещество ослабляет действие другого – эффект воздействия меньше, чем при простой суммации.

3. Независимое действие – комбинированный эффект не отличается от изолированного действия каждого яда. Оно может проявляться при одновременном воздействии раздражающих газов и бензола.

4. Комплексное воздействие химических веществ – это поступление одних и тех же веществ различными путями (ингаляционно, перорально, перкутанно). Оно возможно при присутствии токсикантов в воздухе, воде, продуктах питания.

#### **Факторы, влияющие на токсическое действие химических веществ**

*Половая чувствительность к ПЯ.* Единого мнения о том, что женский организм более чувствителен, чем мужской, нет, но он более устойчив к токсическому воздействию ряда веществ не только при однократном, но и при повторном их поступлении. Это выявлено при изучении длительного воздействия малых доз ртути, этилового спирта и др.

*Возрастная чувствительность к ядам.* Молодой организм обладает повышенной чувствительностью к действию свинца, сероуглерода, бензола, ацетона и других растворителей. В ряде экспериментов было выявлено, что независимо от вида животного (мышь, крыса, кролик, собака) новорожденные были более чувствительны к действию токсических веществ, чем молодые и тем более взрослые животные. Вместе с тем, к таким соединениям как адреналин, гистамин и некоторые наркотические вещества молодые и даже новорожденные животные были менее чувствительными, чем взрослые.

Анализ фармакологического действия лекарственных средств показал, что ранние возрастные группы в 1,8 раза чувствительнее к действию больших и малых доз химических соединений при энтеральном поступлении в организм. Это можно объяснить различиями в весе внутренних органов у детей и взрослых и несовершенством регуляторных функций молодого организма, большей проницаемостью его клеточных мембран и меньшей лабильностью ферментативных процессов на ином гормональном фоне.

Отмечены значительные видовые различия в чувствительности к действию химических соединений, в частности, к ароматическим аминам, нитросоединениям, алкалоидам и др. Например, углекислый барий в 10 раз токсичней для мышей, чем для человека; метиловый спирт в 30 раз токсичней для человека, чем для мышей. Видовые различия определяются скоростью и характером обменных процессов, прежде всего, различиями в активности



метаболизирующих ферментов печени. Различной чувствительностью к ядам обладают отдельные линии животных, даже внутри одного вида (обычные белые мыши и линейные). Вопросы оценки видовой чувствительности к химическим веществам актуальны в связи с тем, что при гигиеническом нормировании приходится проводить экстраполяцию полученных экспериментальных данных с животных на человека. Для повышения надежности экстраполяции вводят специальные коэффициенты запаса.

Большое значение имеют особенности кожного барьера в отношении тех ядов, которые проникают через кожу, повышенная чувствительность организма к различным аллергенам. Лица с нарушениями обмена веществ, заболеваниями печени и почек более подвержены отравлениям, так как у них резко нарушаются выделительные и дезинтоксикационные функции. При выраженной анемии, расстройствах гемопоэтической функции или особой чувствительности кроветворного аппарата наблюдается особенно сильная реакция на гематолитические яды.

Лица, имеющие поражения ЛОР-органов и верхних дыхательных путей, более предрасположены к действию раздражающих газов. Также большое влияние на степень индивидуальной восприимчивости к ПЯ оказывает состояние вегетативной нервной системы, различные хронические заболевания.

В условиях производства нередко встречается *сочетанное действие химических и физических факторов* – шума, вибрации, высокой температуры и влажности воздуха, ионизирующей радиации, электромагнитных полей, значительных физических нагрузок и др. Шум и вибрация усиливают токсическое действие окиси углерода, бензола, четырёххлористого углерода, т.к. негативно влияют на нервную и сердечно-сосудистую системы.

Высокая температура воздуха не только увеличивает летучесть ядов, повышает их концентрацию в воздухе рабочей зоны, но и нарушает терморегуляцию организма, что ведёт к потере воды, водорастворимых витаминов, хлорида натрия, учащению дыхания, усилению кровообращения, повышению температуры тела. Расширение сосудов кожи и слизистых дыхательных путей повышает скорость всасывания производственных ядов.

Повышенная влажность воздуха увеличивает возможность отравлений раздражающими газами, что обусловлено образова-

нием мельчайших капель в воздухе, их задержкой на поверхности слизистых, усилением их гидролиза.

Барометрическое давление, как повышенное, так и пониженное, способствует возрастанию токсического эффекта ПЯ. При повышенном давлении увеличивается парциальное давление газов и паров в альвеолярном воздухе и, соответственно, ускоряется их переход в кровь. При пониженном давлении неблагоприятно изменяются функции дыхания и кровообращения, состояние центральной нервной системы и анализаторов.

При выполнении физической работы или пребывании в условиях высокой температуры воздуха, повышенной влажности, когда объем дыхания и скорость кровотока резко увеличиваются, возможность поступления химических веществ в организм и, как следствие этого, отравление может наступить в более короткие сроки. На основании комплексной оценки функционального состояния вегетативного отдела ЦНС, сердечно-сосудистой, иммунной систем, функции печени установлено усиление эффекта от комплексного воздействия на организм общей низкочастотной вибрации и шума в сочетании с токсическими веществами на уровне ПДК (окиси углерода, бензола, четыреххлористого углерода).

В условиях дефицита и избытка УФ-облучения степень токсического действия химических веществ увеличивается. УФ-излучение также формирует повышенную резистентность к химическим канцерогенам.

### **Адаптация к ядам**

В условиях воздействия химического фактора малой интенсивности могут не проявляться признаки токсического действия, характерные для того или иного вещества, что расценивается как компенсаторные, или приспособительные, реакции организма. Реакция адаптивных систем организма многостадийна и характеризуется закономерной сменой фаз.

Фаза первичных реакций кратковременная, от нескольких часов до двух недель. В этот период происходит повышение активности симпатического отдела ЦНС, гипофизарно-адреналовой системы и активация функции щитовидной железы, печени, где происходит основная биотрансформация ядов. Иногда сдвиги вообще не отмечаются.

*Фаза первичной декомпенсации.* Для этой фазы характерно снижение уровня гомеостаза – снижается устойчивость к экстремальным нагрузкам (кровопотере, травме, интоксикации, физической нагрузке). Длительность и степень выраженности этой фазы зависят от количества действующего яда и экспозиции (времени воздействия).

*Фаза неспецифически повышенной резистентности* формируется в том случае, если при продолжении воздействия количество действующего яда недостаточно велико для появления выраженных патологических изменений. По Н.В. Лазареву, это состояние называется состоянием неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС).

Механизм СНПС заключается в повышении функционирования системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников: усиливается адренокортикотропная и секреторная активность гипоталамических ядер, повышается напряжение кислорода в мозговой ткани. Это способствует адаптации и повышению устойчивости организма к действию химических веществ. Период такого привыкания к яду может растягиваться на долгие годы без патологических проявлений, это зависит от характера действия яда, способности его к кумуляции, режима воздействия (монотонный или интермиттирующий, то есть перемежающийся), индивидуальных особенностей организма работающих, воздействия других факторов среды. Фаза привыкания, как правило, прерывается периодами проявления интоксикации. Это связано с ослаблением компенсаторно-защитных механизмов, например, при заболеваниях, переутомлении. В связи с этим в организме происходят глубокие функциональные перестройки, характеризующие появление СНПС, например, у животных после воздействия ацетона мышечная сила снижалась по сравнению с контрольной группой, а затем, при продолжении воздействия веществом, увеличивалась.

Наиболее явным признаком привыкания к вредному веществу является исчезновение реакции на повторное воздействие агента, что приводит к необходимости увеличения дозы для получения прежнего эффекта и др. Ослабление реакции со стороны какой-либо системы или органа тоже может свидетельствовать о привыкании. Выявлено наличие привыкания к органическим (углеводороды, amino- и нитросоединения, спирты, фосфоорганические соединения и др.), неорганическим (различные окислы

металлов, окись углерода, сероводород), наркотическим веществам и раздражающим газам. Отмечено и наличие перекрестного привыкания к действующим ядам.

*Фаза декомпенсации.* Последний период интоксикации характеризуется наличием симптомов, специфичных для действующего яда; отмечается снижение уровня гомеостаза. В отличие от предыдущего периода, организм становится весьма чувствительным к его действию,

Следует помнить, что каждая последующая фаза интоксикации может наступить лишь в том случае, когда количество поступившего в организм вещества достаточно для «накопления» эффекта и его динамического развития.

Таким образом, привыкание к действию ПЯ в существующих условиях представляет собой фазу отравления, замаскированную признаками адаптации, и этот этап лишь временно замедляет патологический процесс.

Когда в воздухе рабочей зоны происходят резкие колебания концентраций веществ, привыкание к ним маловероятно, и появление СНПС может не наступить, что приводит к появлению выраженной интоксикации. Необходимо отметить, что активизация регулирующей системы привыкания к ПЯ может увеличивать и общую сопротивляемость организма к воздействию других факторов или инфекциям, что обычно выявляется у работающих при обследованиях.

### **Острые и подострые (хронические) интоксикации**

По клинической картине различают острые, подострые (хронические) формы интоксикаций.

*Острые интоксикации* развиваются при кратковременном (7–8 ч) поступлении в организм относительно больших количеств токсических веществ и имеют непродолжительный скрытый (латентный) период. В производственных условиях острые отравления могут возникать при авариях, разгерметизации оборудования или при применении неизученного вещества, не соответствующего технологическому регламенту. Описаны случаи, когда острое отравление бензином наступало почти молниеносно (при чистке цистерн) и характеризовалось возбуждением, слабостью, дрожанием конечностей; иногда развивались рвота, тахикардия, озноб и даже быстрая смерть от паралича дыхательного центра. Очень

большие концентрации сероводорода также вызывают молниеносную форму отравления со смертельным исходом в результате тканевой аноксии.

Иногда проявления острого отравления выявляется не сразу (например, отравления мышьяковистым водородом, оксидами азота), а через некоторый латентный (бессимптомный) период, когда еще отсутствуют специфические проявления отравления, а наблюдаются только неспецифические – головокружение, тошнота, общая слабость, легкая утомляемость. Наблюдаются случаи отравления цинком, который по существу не относится к ПЯ, однако образующиеся в процессе плавки мельчайшие частицы цинка могут вызывать так называемую «литейную лихорадку». Исходом острой интоксикации может быть гибель, выздоровление или развитие хронической формы поражения (при повторных воздействиях), часто с потерей трудоспособности.

*Подострые интоксикации*, как и острые, возникают при однократном поступлении ПЯ в организм, но в меньших количествах, и характеризуются менее выраженными симптомами.

В настоящее время в результате модернизации технологических процессов и проведения широких гигиенических мероприятий в воздух рабочей зоны ПЯ попадают концентрации которых незначительно превышают допустимые, но которые при длительном, многолетнем воздействии могут привести к развитию хронических интоксикаций, характеризующихся постепенным нарастанием функциональных и органических нарушений.

Порогами острого ( $Lim_{ac}$ ) и хронического ( $Lim_{ch}$ ) действий химических веществ считаются их минимальные концентрации, однократное или длительное действие которых вызывает статистически достоверные отклонения от нормы ряда функциональных или биохимических показателей состояния организма.

Степень опасности развития острого отравления ПЯ определяется по двум показателям: **КВИО** (коэффициент возможности ингаляционного отравления), равный отношению летучести вещества к его токсичности (средней смертельной концентрации для мышей) при ингаляции в стандартных условиях: 20°C, экспозиция 2 ч, и **Z<sub>ac</sub>** (зона острого действия), равной отношению средней смертельной концентрации ПЯ ( $LD_{50}$ ) к порогу острого действия (минимальной концентрации, вызывающей изменения при однократном поступлении в организм). Вещество тем опас-

нее для развития острого отравления, чем уже зона острого действия, например, амиловый спирт имеет очень узкую зону острого действия ( $Z_{ac} = 3$ ). Это опасное вещество в плане возможности развития острого отравления. Чем шире  $Z_{ac}$ , тем сильнее выражены компенсаторные реакции при действии ПЯ и тем ниже потенциальная возможность острых отравлений. Так, например, аммиак имеет  $Z_{ac} \geq 100$ , поэтому оно малоопасно в смысле острого отравления.

Для оценки опасности развития хронического отравления используются  $Z_{ch}$  (зона хронического действия), величина которой прямо пропорциональна опасности хронического отравления, и  $K_{cum}$  (коэффициент кумуляции) – это отношение суммарной средней смертельной дозы  $\sum DL_{50}$ , полученной в опыте с повторным введением вещества, к таковой же при однократном введении. Различают кумуляцию материальную (накопление вещества в организме) и функциональную (постепенное усиление эффекта воздействия при повторных поступлениях вещества в организм). Оценка степени опасности показана в табл. 5.

Таблица 5

*Классы опасности развития острых и хронических отравлений химическими веществами*

| Показатели опасности острых и хронических отравлений | Нормы для класса опасности отравлений |                     |                         |                   |
|--|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|
|  | I<br>чрезвычайно опасные              | II<br>Высокоопасные | III<br>умеренно опасные | IV<br>малоопасные |
| КВЮО   | > 300                                 | 300 – 30            | 29 - 3                  | <3                |
| $Z_{ac}$   | < 6                                   | 6 – 18              | 18 - 54                 | >54               |
| $Z_{ch}$   | > 10                                  | 10 – 5              | 4,9 - 2,5               | <2,5              |
| $K_{cum}$  | <1                                    | 1- 2,2              | 2,3 - 5                 | >5                |

*Хронические отравления* чаще являются результатом функциональной кумуляции, как, например, хроническое отравление хлорированными углеводородами, бензолом, бензином и многими газами и парами, которые очень легко выделяются из организма с выдыхаемым воздухом. В случае отравления металлами обычно имеет место материальная кумуляция.

При остром и хроническом отравлениях одни яды поражают одни и те же органы и системы, другие действуют разнонаправлено. Так, например, бензол при остром отравлении влияет пре-

имущественно на центральную нервную систему, при хроническом вызывает лейкопению и поражение паренхиматозных органов.

### **Меры предупреждения вредного воздействия химических веществ на организм**

#### *Законодательные мероприятия:*

- установление санитарно-гигиенических регламентов (ПДК), ограничивающих содержание вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны;
- гигиеническая стандартизация сырья, промежуточных и конечных продуктов химического производства;
- рациональная организация условий труда и отдыха работающих на вредных химических производствах (ранний выход на пенсию, сокращенный рабочий день, дополнительный отпуск).

#### *Технологические мероприятия:*

- внедрение непрерывной технологии, исключающей попадание ядовитых веществ в воздух рабочей зоны;
- устранение ПЯ из производства или использование новых технологий, направленных на замену высокотоксичного вещества на нетоксичное;
- комплексная автоматизация и механизация производственных процессов;
- применение дистанционного управления в технологических процессах;
- использование пневмотранспорта.

#### *Санитарно-технические мероприятия:*

- устройство местной механической вытяжной вентиляции в зонах вероятных токсических выделений в виде вытяжных шкафов, бортовых отсосов, зонтов со скоростью движения воздуха в пределах от 0,25 до 1,5 м/с или общеобменной вентиляции с отрицательным воздушным балансом;
- применение автоматически действующих сигнализаторов превышения концентраций установленных уровней ПДК для опасных аэрозолей, газов и паров.

Если санитарно-технические мероприятия не устраняют воздействия ядовитых соединений на организм, особенно при работе в закрытых пространствах, при ремонтных работах, отборе проб, необходимо использовать средства индивидуальной защи-

ты (СИЗ) в виде противогазов, респираторов, спецодежды, защитных очков, паст, мазей, кремов и других защитных приспособлений.

*Лечебно- профилактические мероприятия:*

- проведение предварительных (при приеме на работу) и периодических медицинских осмотров лиц, работающих в условиях воздействия вредных химических веществ (ВХВ);
- организация рационального и лечебно-профилактического питания;
- санитарно-просветительная работа на предприятиях, содержанием которой является пропаганда знаний по предупреждению профессиональных болезней в области личной и общественной гигиены.
- применение СИЗ в случаях, когда снижение концентрации химических веществ до допустимого уровня технически недостижимо. К ним относятся различные виды респираторов (см. рис. 4), специальная одежда и обувь, защитные пасты и мази для кожи.

До 95 % всех профессиональных отравлений вызывается ингаляционным поступлением в организм работников летучих ВХВ, поэтому медицинскому работнику необходимо знание методики определения загрязнения воздушной среды производственных помещений ВХВ для гигиенической оценки условий труда и расследования причин отравлений на производстве.

**Особенности и принципы гигиенического нормирования ВХВ в воздухе рабочей зоны**

Рабочая зона – пространство высотой до 2 м над уровнем пола или площадки, на которой находятся работающие постоянно или большую часть своего рабочего времени (более 50 % или 2 часа непрерывно); при работе в различных пунктах – вся рабочая зона. В воздух рабочей зоны ВХВ могут поступать при различных производственных процессах: термических, химических, механических, транспортных и др. На предприятиях проводится систематический плановый контроль за соблюдением предельно допустимых концентраций (ПДК) токсических веществ, содержащихся в воздухе. Для химических загрязнителей воздуха рабочей зоны разрабатываются и регламентируются два вида ПДК – максимально разовые и среднесменные.



ПДК – это концентрация, которая при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 часов (но не более 41 часа в неделю) за весь период трудовой деятельности не вызывает возникновения заболевания или отклонений в состоянии здоровья работающего и его потомков. Такие отклонения обнаруживаются современными методами исследований во время работы или в отдаленные сроки.

Максимально разовая ПДК (устанавливаемая для всех ВХВ) – концентрация ВХВ в зоне дыхания работающих, усредненная периодом кратковременного (15 мин) отбора проб воздуха.

Среднесменная ПДК – это средняя концентрация, полученная при непрерывном или прерывистом отборе проб воздуха за период, составляющий не менее 75 % времени рабочей смены, или средневзвешенная по времени всей рабочей смены в зоне дыхания работающих на местах постоянного или временного их пребывания. Она устанавливается наряду с максимально разовой ПДК для веществ, обладающих выраженными кумулятивными свойствами (медь, ртуть, свинец и др.)

При установлении ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны в нашей стране руководствуются следующими принципами:

1. Принцип опережения разработки и внедрения профилактических мероприятий по сравнению с моментом поступления вещества в широкую практику.

2. Принцип стадийности токсикологических исследований – синхронно со стадиями химической и технологической разработки производства нового продукта.

3. Принцип примата медицинских и биологических показаний к установлению санитарных регламентов перед прочими подходами (техническая достижимость, экономические требования).

4. Принцип пороговости всех типов действия химических соединений (в т. ч. мутагенного и канцерогенного).

5. Принцип постоянства численности вида, единства организма со средой обитания, единства организма как биологической системы.

Гигиеническое нормирование ВХВ в настоящее время проводится в 3 этапа:

- 1) обоснование ОБУВ (ориентировочно безопасного уровня воздействия) как временного гигиенического норматива содер-

жания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, устанавливаемого расчётными методами;

2) обоснование ПДК - основывается на показателях токсикометрии в экспериментах на животных по порогу хронического действия и коэффициенту безопасности;

3) корректировка ПДК путём сравнения условий труда работающих и их состояния здоровья, при этом величина ПДК может быть пересмотрена с учётом данных о здоровье работающих или в связи с накоплением новых сведений о токсикологической характеристике данного соединения или близких к нему веществ.

При установлении ПДК в воздухе рабочей зоны обязательно исследуется воздействие ВХВ на кожные покровы, а для веществ, обладающих кожно-резорбтивным действием, обосновывается предельно допустимый уровень ( ПДУ, мг/см<sup>2</sup>) загрязнения кожи. Разработка ПДК, ПДУ и гигиеническая оценка загрязнения воздушной среды производственных помещений осуществляется методами санитарно-химического анализа, а также физико-химическими методами.

### **Определение ВХВ в воздухе рабочей зоны**

Задачей санитарно-химического исследования загрязнения воздуха рабочей зоны является его качественное обнаружение и количественное определение. Поскольку чаще всего приходится определять очень малые количества вещества, измеряемые миллиграммами или их долями, методы их определения должны быть высокочувствительными и точными. Однако нередко требуется дать быстрый ответ о наличии и концентрации ядов в воздухе; в таких случаях применяются менее точные экспресс-методы. Кроме того, при работе с веществами 1-го 2-го классов опасности проводится мониторинг (автоматический непрерывный контроль динамики уровня загрязнений) с помощью газоанализаторов.

### **Этапы санитарно-химического исследования воздуха рабочей зоны**

Санитарно-химический анализ воздуха производственных помещений проводится в несколько этапов:

- тщательное изучение технологического процесса и оборудования с целью установления причины загрязнения воздуха

ВХВ: на каких этапах производства, какие яды и в какие периоды они поступают в воздух;

- ознакомление с физико-химическими свойствами определяемых веществ: удельная масса, летучесть, растворимость, дисперсность, способность менять своё агрегатное состояние и др.;

- выбор точек отбора проб (места и периода) с учётом технологии, оборудования и зон пребывания работающих; составление карты-плана цеха (завода) с нанесением на нём точек отбора;

- отбор проб воздуха;

- анализ проб воздуха;

- оценка результатов.

### **Методы отбора проб воздуха; приборы**

Пробы воздуха отбираются в зоне дыхания работающих – в рабочей зоне, в местах их временного пребывания и в так называемых нейтральных точках. Уровень отбора проб от пола и рабочих площадок устанавливается с учётом физико-химических свойств этих веществ и направления потоков движения воздуха. Обязательно проводятся замеры температуры воздуха ( $t$ ) и барометрического давления ( $P$ ) в момент взятия пробы для приведения объёма отбираемого воздуха к т. н. нормальным условиям ( $t=0$  °С,  $P=760$  мм рт. ст.), при которых устанавливаются ПДК, по следующей формуле:

$$V_0 = \frac{(V_t \cdot 273) \cdot P}{(273 + t) \cdot 760}, \text{ где}$$

$V_0$  – объём воздуха при нормальных условиях;

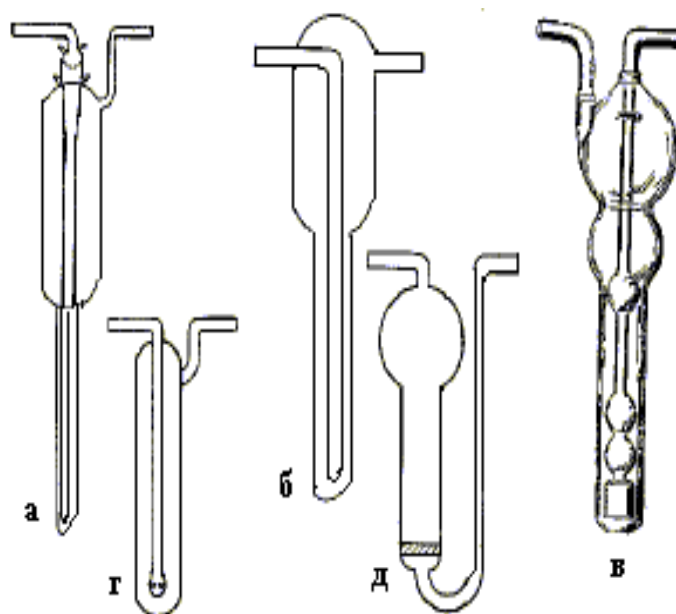
$V_t$  – объём воздуха, взятый для исследования при данных  $t$  и  $P$ ;

273 – коэффициент расширения газов.

Аспирационный метод применяется в тех случаях, когда трудно определить в малом объёме микроколичество вещества, присутствие которого уже имеет гигиеническое значение. В основе метода лежит принцип протягивания воздуха через жидкие или твердые поглотительные среды, задерживающие и концентрирующие искомое вещество. Результат анализа пробы в этом случае отражает усреднённые концентрации вещества за время взятия пробы, которое может занимать до 30–60 мин для накопления ВХВ.

Для отбора пробы необходимы воздухозаборные устройства, в качестве которых могут использоваться насосы, пылесосы, но наилучшим образом этой цели служат электроаспираторы (рис. 5). В них легко регулируется скорость протягивания воздуха – по верхнему краю поплавка реометров, два из которых градуированы от до 20 л/мин, а ещё два – от 0 до 1 л/мин; последние и используют для отбора проб газов и паров. Прибор требует обязательного заземления и применяется только при невзрывоопасных условиях. В тех случаях, когда производственные процессы взрывоопасны, может использоваться АЭРА – автоматический эжекторный рудничный aspirator (рис. 6). Его действие основано на засасывании исследуемого воздуха при создаваемом разрежении за счёт быстрого, со скоростью 20 л/мин, движения воздуха из баллона со сжатым воздухом.

Протягивание исследуемого воздуха для поглощения вредных паров и газов производят через поглотительные растворы или твёрдые сорбенты, помещаемые в абсорберы – стеклянные поглотительные приборы, заполняемые поглотительным раствором. Их устройство обеспечивает максимально возможный контакт протягиваемого воздуха с поглотительным раствором. Достигается это тем, что за счёт сужения нижней части поглотительного прибора повышается высота столба жидкости, через которую проходит анализируемый воздух. Для увеличения соприкосновения воздуха с жидкостью в некоторых поглотителях в нижнюю часть трубки впаяна стеклянная пористая пластинка. Верхняя часть стеклянного прибора обычно расширена с целью уменьшения скорости движения воздуха, предупреждения вспенивания жидкости и её выброса. Конструкции поглотительных приборов разнообразны (рис. 7), их называют чаще по имени авторов или институтов (поглотители Полежаева, Зайцева, Петри, Рихтера, Гернет и др.). В качестве поглотительных жидкостей подбирают среды, растворяющие определяемые вещества или быстро реагирующие с ними. В условиях высоких и низких температур, когда возможно испарение или замерзание раствора в поглотительных приборах, применяют твёрдые зёрнёные сорбенты – силикагель, активированный уголь в трубках или специальных поглотителях, из которых поглощенные вещества потом десорбируют соответствующими растворителями.



**Рис. 7.** Поглотительные приборы:  
 а) поглотитель Полежаева; б) поглотитель Зайцева; в) поглотитель Рихтера;  
 г) поглотитель Петри; д) поглотитель с пористой пластиной

### **Методы санитарно-химического анализа проб воздуха; приборы**

Пробы воздуха, отобранные аспирационным методом в жидкие поглотительные среды, представляют собой растворы и могут быть сразу подвергнуты анализу. Для анализа воздуха промышленных предприятий чаще всего применяют методы, позволяющие определить малые количества токсических веществ. Наряду с традиционными химическими (титрометрическими и др.) применяются фотометрический, хроматографический, полярографический, люминесцентный, спектроскопический и другие методы исследования. По результатам анализа даётся гигиеническая оценка содержанию ВХВ в воздухе рабочей зоны.

### **Экспресс-методы определения ВХВ**

Различают 3 группы экспресс-методов для определения ВХВ:

- 1) методы визуальной колориметрии (сопоставление со стандартной шкалой окраски поглотительного раствора, которая появляется после протягивания исследуемого воздуха;
- 2) методы с применением реактивной бумаги, которые позволяют проводить качественный и количественный анализ содержания ВХВ: о наличии того или иного вещества судят по по-

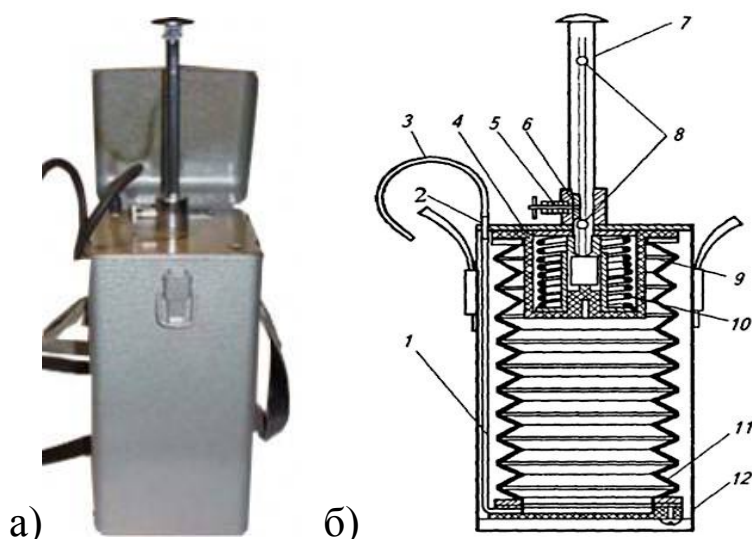
явлению характерной окраски, а о концентрации вещества – по её интенсивности;

3) линейно-колористические методы с применением индикаторных трубок.

В настоящее время для определения многих ВХВ в основном применяются линейно-колористические методы.

Линейно-колористические методы основаны на изменении цвета индикаторного порошка, заключенного в узкую стеклянную трубочку. Определение ВХВ в воздухе осуществляется при помощи специальных приборов – универсального газоанализатора (УГ-2), химического газоопределителя (ХГ), «Прибора СО» и др.

Универсальный газоанализатор типа УГ-2 (рис. 8) предназначен для быстрого количественного определения различных паро- и газообразных ВХВ (паров бензина, бензола, толуола, оксида азота, аммиака, ацетона, окиси углерода и др.).



**Рис. 8.** Универсальный газоанализатор

а – общий вид; б – внутреннее устройство: 1, 3 - трубки резиновые; 2 - штуцер; 4 - плата; 5 - стопор; 6 - втулка; 7 - шток; 8 - углубления канавки; 9 - кольцо распорное; 10 - пружина; 11 - сильфон; 12 - корпус

Принцип действия УГ-2 основан на измерении длины окрашенного столбика индикаторного порошка, помещенного в индикаторную трубку. Длина столбика индикаторного порошка, окрашенного в результате реакции с поглощенным ВХВ, пропорциональна его концентрации в воздухе и измеряется по приложенным к прибору шкалам, градуированным в мг/л ( $\text{мг/м}^3$ ).

Схема устройства УГ-2 представлена на рис. 8,б.

В состав устройства входят:

- воздухозаборное устройство – резиновая камера (сильфон), внутри которой помещена пружина;
- индикаторные трубки;
- измерительные шкалы;
- набор штоков, позволяющих отбирать различные объёмы ВХВ.

На верхней панели прибора расположена неподвижная втулка, куда вставляется шток, с помощью которого сжимается сильфон. Шток представляет собой четырёхгранный металлический стержень, на каждой грани которого указан объём воздуха (мл). Втулка имеет стопор, который фиксирует шток при просасывании воздуха через индикаторную трубку. Последняя соединяется с резиновой трубкой, надетой на штуцер резинового сильфона.

Индикаторная трубка представляет собой стеклянную трубочку (длина 90 мм, внутренний диаметр 2,5 мм), заполненную индикаторным порошком. В качестве индикаторного порошка используют силикагель и фарфор, которые обрабатываются реактивами, изменяющими свой цвет при соприкосновении с определяемыми ВХВ. Так, например, белый индикаторный порошок для определения бензина при прохождении через трубку паров бензина приобретает коричневый цвет, пары аммиака окрашивают оранжево-кирпичный порошок в синий цвет и т. д.

Состав индикаторных порошков для разных веществ различен, к примеру, для определения бензина – это силикагель, пропитанный раствором йодата калия в концентрированной серной кислоте; для определения аммиака – фарфоровый порошок, обработанный спиртовым раствором бромфенолового синего; для определения сероводорода – силикагель, обработанный раствором флюоресцина и бромида калия (желтый цвет его переходит в розовый) и т. д.

Индикаторные трубки заполняют индикаторным порошком, который находится в запаянных ампулах, с помощью специальной микроворонки. Порошок в трубке удерживается с обеих сторон двумя ватными пыжами, а концы её заливаются сургучом. Готовятся трубки непосредственно перед определением (ex tempore!).

## **Порядок работы с прибором УГ-2**

На месте проведения анализа воздуха открывают крышку прибора и совершают следующие действия:

- оттянуть стопор;
- вставить шток в направляющую втулку;
- продуть сильфон исследуемым воздухом (10-кратное продувание);
- установить шток на нужную глубину, указанную на бороздке штока;
- закрепить шток стопором;
- присоединить к штуцеру сильфона индикаторную трубку;
- отвести стопор.

При отведении стопора под натиском пружины сильфон расправляется и засасывает исследуемый воздух через индикаторную трубку. Протягивание воздуха продолжается до тех пор, пока кончик стопора не войдёт в нижнее отверстие штока (в это время слышен щелчок). После этого выдерживают паузу (5-7 мин), т. к. просасывание воздуха через трубку из-за отрицательного давления, образовавшегося в сильфоне, ещё продолжается.

По окончании протягивания воздуха индикаторную трубку устанавливают на измерительную шкалу, определяют концентрацию исследуемого вещества в воздухе.

Размытость границ раздела окрасок слоёв исходного и прореагировавшего порошка не должна превышать 2 мм. Отсчёт результата измерения проводят от середины размытости. При размытости границы, превышающей 2 мм, измерение необходимо повторить.

### **Практическая часть**

1. Подготовка и сбор установки для отбора пробы воздуха аспирационным методом (при участии преподавателя).
2. Определение с помощью УГ-2 содержания в воздухе (имитация загрязнения) паров бензина и аммиака. Дать гигиеническую оценку уровню загрязнения воздуха, сопоставив полученные данные с ПДК этих веществ (табл. 6).



Таблица 6

*ПДК ВХВ в воздухе рабочей зоны*

| № п/п | Название вещества | Величина ПДК, мг/м <sup>3</sup> | Преимущественное агрегатное состояние | Класс опасности в условиях производства |
|-------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| 1.    | Аммиак            | 20                              | Пары                                  | IV                                      |
| 2.    | Бензин            | 100                             | Пары                                  | IV                                      |
| 3     | Спирт этиловый    | 1000                            | Пары                                  | IV                                      |

Решение ситуационных задач.

***Пример решения ситуационной задачи:***

При профилактическом медицинском обследовании рабочих производства медицинских термометров у некоторых из них выявлены хронические заболевания ЖКТ, темно-фиолетовая кайма на деснах, явления стоматита. Все рабочие жаловались на раздражительность, быструю утомляемость, плохой сон, отмечали появление тремора пальцев рук, у двоих отмечено затрудненное произнесение некоторых слов при волнении.

1. Назвать профессиональное заболевание, развивающееся у рабочих.

2. Меры профилактики данного профессионального заболевания.

Решение:

1. У рабочих данного производства наблюдается хроническая ртутная интоксикация.

2. Все работы с ртутью необходимо проводить в помещениях, оборудованных общей и местной вентиляцией. При проливе ртути необходимо прекратить доступ людей в помещение и провести его демеркуризацию. Применять меры индивидуальной защиты (во время работы рекомендуется полоскать рот раствором перманганата калия). Рабочим, контактирующим с ртутью, назначается лечебно-профилактическое питание. При поступлении на работу обязательны предварительные медицинские осмотры.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Понятие «токсичность», «токсикант», «опасность».
2. Понятие «коэффициент распределения».
3. Превращение ядов в организме.
4. Влияние ПЯ на репродуктивную функцию организма, отдаленные последствия.
5. Механизм СНПС.
6. КВИО и зона острого действия.
7. Понятие ПДК, максимально разовая ПДК, среднесменная ПДК.
8. Этапы гигиенического нормирования ВХВ.
9. Экспрессные методы определения ВХВ.

## ЗАНЯТИЕ 3

### Шум как вредный производственный фактор

**Цель занятия:** сформировать у студента представление о шуме как вредном производственном факторе, особенностях его гигиенического нормирования и мерах профилактики воздействия шума на организм работающих.

**Практические навыки:** освоить методику измерения и гигиенической оценки производственного шума.

#### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Производственный шум: понятие, источники образования, физико-гигиеническая характеристика, абсолютные и относительные единицы измерения, пороги восприятия и переносимости.

2. Классификация шума по механизму образования, частоте, спектру, времени воздействия. Специфическое и неспецифическое действие шума на организм человека.

3 Мероприятия по борьбе с шумом на производстве.

#### **Теоретическая часть**

В настоящее время шум является одним из наиболее опасных и вредных факторов окружающей среды. Акустический дискомфорт сопровождает современного человека в жилище, на производстве, в транспорте, на улице. Шум, по образному выражению А. Белла, стал «общественным бедствием и опасностью для физического и психического здоровья населения». По данным ВОЗ, в 2002 г. в мире насчитывалось 250 млн. человек с нарушением слуха, что составляет 4,2 % от населения земного шара. В России зарегистрировано свыше 240 тыс. инвалидов по слуху и более 13 млн. человек с социально значимыми нарушениями слуха. Свыше 30 % жителей больших городов России проживают в зонах высокого уровня шума. Влияние шума на организм часто сочетается с другими производственными вредными факторами – вибрацией, ультра- и инфразвуком, токсическими веществами, неблагоприятным микроклиматом. Действие вы-

соких уровней шума на организм приводит к развитию преждевременного утомления, снижению работоспособности, повышению заболеваемости, инвалидности и другим неблагоприятным последствиям. Шум и вибрация как вредные производственные факторы обуславливают около 40 % всей профессиональной патологии.

### **Определение понятия «шум»**

Звуковые колебания воздействуют на человека постоянно, источники их могут быть естественного (природного) и искусственного (антропогенного) происхождения. Природные звуки могут быть как незначительной интенсивности – шелест листвы, голоса птиц и животных, шум ручья, так и огромной силы – шум урагана, водопада, вулкана при его извержении.

Эволюционно звук использовался живыми организмами как средство биокommunikации. Абсолютная тишина нефизиологична для организма человека. Звук является необходимым компонентом окружающей среды, психологическим стимулом, источником информации. Отмечено, что гармонические, упорядоченные звуковые колебания – речь, музыка, стихи – могут благотворно влиять на психоэмоциональную сферу, скрывать нежелательный шум, способствовать производительности труда и даже ускорению выздоровления при ряде заболеваний. В современных условиях гигиенисты придают большое значение шуму от акустических систем на концертах и дискотеках, при действии которого установлен высокий риск развития заболеваний как слухового анализатора, так и других органов и систем. Установлено повреждающее действие шума на организм подростков при использовании плееров, уровень звукового давления которых достигает 105 дБА. При использовании электромеханических детских игрушек со звуковыми сигналами шум может достигать 115 дБА, что у детей школьного возраста приводило к снижению слуха на частоте 4000 Гц.

Шум – это совокупность звуков различной частоты и интенсивности, беспорядочно сочетающихся и изменяющихся во времени, оказывающих неблагоприятное воздействие на организм, мешающих работе и отдыху.

## Механизм образования шума

По физической сущности шум – это механические колебания частиц упругой среды (газа, жидкости или твердого тела), возникающие под воздействием какой-либо возмущающей силы. При этом звуком называют регулярные периодические колебания, а шумом – непериодические, случайные колебательные процессы.

Шум возникает в результате колебаний при соударении, трении, скольжении твердых тел (механический); истечении жидкостей (гидродинамический); движении газов при работе форсунок, компрессоров, системы пневмотранспорта (аэродинамический); при распространении ударного шума по конструкциям здания (структурный).

Шум относится к наиболее широко распространенным профессиональным вредным факторам в литейном, металлообрабатывающем, фармацевтическом производствах, при лесозаготовительных и строительных работах, добыче полезных ископаемых, в текстильной, деревообрабатывающей и других отраслях промышленности.

В производственных условиях источниками шума являются работающие станки, ручные механизированные инструменты (электрические и пневматические пилы, отбойные молотки, перфораторы), электрические машины (генераторы, электродвигатели, турбины), компрессоры, кузнечно-прессовое и подъемно-транспортное оборудование, вентиляционные установки, кондиционеры и т. д. В фармацевтической промышленности источниками интенсивного шума являются таблеточные машины и грануляторы, при производстве драже – обдукторы, дробилки, мельницы, сита, в галеновых цехах – транспортеры. К примеру, шаровые мельницы генерируют шум интенсивностью более 90 дБ, щековые дробилки – 100–125 дБ.

Шум внутри лечебно-профилактических и аптечных учреждений создается при работе вентиляционных установок, водопровода и канализации, вакуумных насосов, отсосов жидкостей, электромоторов аппаратов искусственного кровообращения и вентиляции легких, моечных машин и другого оборудования.

## Основные акустические понятия и единицы

Звук представляет собой волнообразно распространяющийся в упругой среде колебательный процесс в виде чередующихся волн сгущения и разрежения частиц этой среды. Источником звука может быть любое колеблющееся тело. При соприкосновении этого тела с окружающей средой образуются звуковые волны. Волны сгущения вызывают повышение, а волны разрежения – понижение давления в упругой среде. Так возникает звуковое давление – переменное давление при прохождении звуковых волн, дополнительно к атмосферному давлению.

Звуковое давление измеряется в паскалях ( $1 \text{ Па} = 1 \text{ Н/м}^2$ ). Ухо человека ощущает звуковое давление от  $2 \cdot 10^{-5}$  (порог восприятия звука) до  $2 \cdot 10^2 \text{ Н/м}^2$  (порог болевого ощущения).

Звуковые волны являются носителями энергии. Звуковая энергия, которая приходится на  $1 \text{ м}^2$  площади поверхности, расположенной перпендикулярно к распространяющимся звуковым волнам, называется силой звука и измеряется в  $\text{Вт/м}^2$ .

Звуковая волна представляет собой колебательный процесс, который характеризуется такими понятиями, как период колебания ( $T$ ) – время, в течение которого совершается одно полное колебание; частота колебаний ( $f$ ) – число полных колебаний за 1 секунду (измеряется в герцах – Гц); амплитуда колебаний – наибольшее отклонение от точки устойчивого равновесия, размах звуковой волны. Частотный состав шума характеризует его спектр, то есть совокупность входящих в него частот.

Амплитуда колебаний определяет величину звукового давления, а частота колебаний – высоту звучания: чем больше частота колебаний, тем выше звук и тем меньше длина волны. Длина волны ( $\lambda$ ) равна скорости распространения звука ( $334 \text{ м/с}$ ), деленной на частоту колебаний:  $\lambda = 334/f$ .

По частоте все колебания делят на три диапазона:

- инфразвуковые – до 20 Гц;
- акустические (греч. akustikos – слуховой, слушающийся) – звуковые, воспринимаемые органом слуха человека как звук – от 20 до 20000 Гц;
- ультразвуковые – свыше 20000 Гц.

Голос человека имеет частоту звучания от 80-350 Гц (бас) до 260-1300 Гц (сопрано). Слуховой аппарат человека наиболее чув-

ствителен к звуковым колебаниям в диапазоне 1000–4000 Гц (рис. 9).

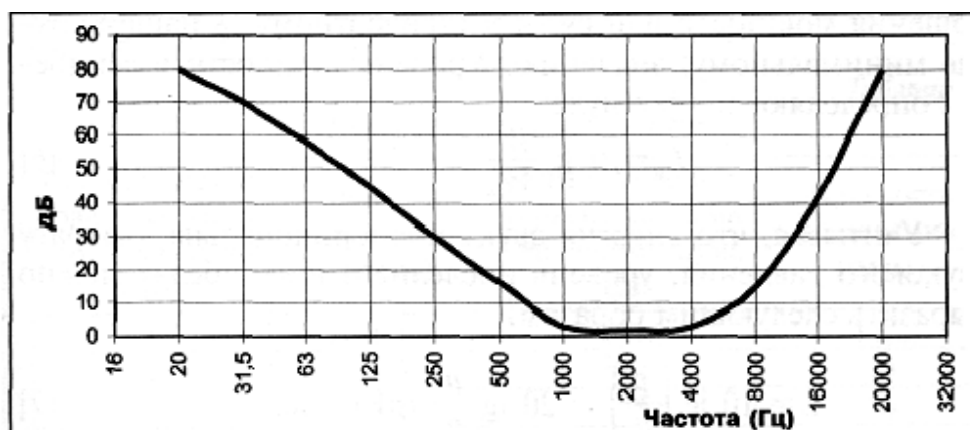


Рис. 9. Слышимый ухом диапазон частот

Частотный диапазон, который человек слышит, с возрастом даже при отсутствии органических поражений уменьшается, что связано с естественным старением организма. В большей степени снижение слуха происходит в диапазоне высоких частот.

Частотная характеристика шума имеет большое значение при оценке воздействия шума на организм, так как звуки одной и той же интенсивности, но разной частоты воспринимаются неодинаково. Звуки высокой частоты воспринимаются как более громкие и, следовательно, они оказывают более выраженное действие на слуховой анализатор. В условиях производства наиболее часто встречаются шумы в диапазоне от 45 до 11000 Гц. Этот диапазон разбит на 9 октав со среднегеометрическими значениями частот: 31,5; 63; 125; 250; 500; 1000; 2000; 4000; 8000 Гц. Октава – это интервал частот, в котором верхняя граница вдвое больше нижней, например, 45–90 Гц. Среднегеометрическая частота представляет собой квадратный корень из произведения граничных для данной октавы частот ( $\sqrt{45 \cdot 90} = 63$ ). По частоте колебаний шумы подразделяют на низкочастотные – до 400 Гц; среднечастотные – от 400 до 1000 Гц; высокочастотные – свыше 1000 Гц.

Для гигиенической характеристики шума пользуются не абсолютными физическими величинами (звуковое давление, звуковая энергия), а относительными, учитывающими субъективное восприятие звука – бел, децибел. Орган слуха различает не разность (абсолютный прирост), а кратность изменения звуковых

давлений, например, если интенсивность одного звука больше уровня другого в 10, 100, 1000 раз, то по логарифмической шкале она соответствует увеличению на 1, 2, 3 единицы ( $\lg 10 = 1$ ;  $\lg 100 = 2$  и т. д.).

В диапазоне от порога слышимости (порога восприятия) звука до болевого порога отношение звуковых давлений изменяется в миллион раз, поэтому для уменьшения шкалы измерения уровни звукового давления выражают через их уровни в логарифмических единицах. Логарифмическая единица, отражающая десятикратную степень увеличения интенсивности звука над уровнем другого, называется белом (Б). Децибел (дБ) – 1/10 бела. Ноль дБ соответствует звуковому давлению  $2 \cdot 10^{-5}$  Н/м<sup>2</sup>, приблизительно равному порогу слышимости тона с частотой 1000 Гц. Сила звука, или звуковая энергия, принятая за 0 децибел, составляет  $10^{-12}$  Вт/м<sup>2</sup>. Шкала децибел укладывается в пределы от 0 до 140 дБ: 0 дБ – порог слышимости; 85 дБ – начало опасной зоны; 140 дБ – порог болевого ощущения.

### **Классификация шума**

Санитарные нормы устанавливают классификацию шумов; характеристики и допустимые уровни шума на рабочих местах; общие требования к измерению нормируемых величин; основные мероприятия по профилактике неблагоприятного влияния шума на работающих.

Шум классифицируют по двум факторам – характеру спектра и временным характеристикам.

По характеру спектра (совокупности звуков, образующих шум) шум подразделяют на:

- широкополосный, с непрерывным спектром, шириной более одной октавы;
- тональный, в спектре которого имеются слышимые дискретные тона, то есть звуки определенной высоты. Тональный характер шума устанавливается измерением в 1/3 октавных полосах частот по превышению уровня в одной полосе над соседними не менее чем на 10 дБ.

По временным характеристикам шум подразделяют на:

- постоянный, уровень звука которого за 8-часовой рабочий день изменяется во времени не более чем на 5 дБА;
- непостоянный, уровень звука которого за 8-часовой рабочий день изменяется во времени более чем на 5 дБА.



Непостоянный шум, в свою очередь, подразделяют на:

- колеблющийся во времени, уровень звука которого непрерывно изменяется во времени;
- прерывистый, уровень звука которого ступенчато изменяется на 5 дБА и более, при этом длительность интервалов, в течение которых уровень остается постоянным, составляет 1 секунду и более;
- импульсный, состоящий из одного или нескольких звуковых сигналов, каждый длительностью менее 1 секунды.

### **Влияние шума на организм человека**

Орган слуха выполняет две функции: обеспечивает организм сенсорной информацией, что позволяет ему приспособиться к окружающей обстановке и обеспечивает самосохранение, то есть противостоит повреждающему действию сильного акустического сигнала. В условиях шума эти функции вступают в противоречие: с одной стороны, слух должен обладать высокой разрешающей чувствительностью к информационным сигналам, с другой – с целью приспособления к интенсивному шуму слуховая чувствительность должна снижаться. В связи с этим организм принимает компромиссное решение – снижение слуховой чувствительности, временное смещение порога слуха, т. е. внутренней адаптации органа слуха с одновременным снижением адаптационной способности организма в целом.

Различают специфическое (ауральное) и неспецифическое (экстраауральное) действие шума. Первое связывают с нарушением функции слухового анализатора вследствие длительного спазма сосудов звуковоспринимающего аппарата, механической травматизацией слуховых рецепторов и нарушением обменных процессов. Это приводит к дегенеративным изменениям преддверно-улиткового нерва и клеток спирального (кортиева) органа, их атрофии. Развивается профессиональная тугоухость, или неврит слухового нерва (кохлеарный неврит). На ранних стадиях развития процесса максимальная потеря слуха отмечается на частоте около 4000 Гц, дальнейшее развитие профессиональной тугоухости характеризуется снижением звуковосприятия по всему диапазону слышимых звуковых волн. Профессиональная потеря слуха развивается медленно, постепенно прогрессирует с увели-

чением возраста работающих и стажа их работы. В связи с этим, главным методом ранней диагностики нарушения слуха у рабочих шумных производств является аудиометрия, позволяющая определить минимальную интенсивность тонов разных частот, воспринимаемую каждым ухом в отдельности.

Профессиональной патологией органа слуха также является звуковая травма. Она обусловлена воздействием интенсивного импульсного шума и заключается в механическом повреждении барабанной перепонки и среднего уха.

Основную роль в развитии шумового поражения органа слуха играет интенсивность шума. Изменения в центральной нервной системе наступают значительно раньше, чем нарушения в звуковом анализаторе. При этом шум, воздействуя как стресс-фактор, вызывает изменение реактивности центральной нервной системы, следствием чего являются расстройства регулируемых функций органов и систем.

Кроме интенсивности шума, особенности его биологического действия определяет характер спектра. Шумы высоких частот (выше 1000 Гц) оказывают более неблагоприятное влияние, чем низкочастотные шумы (31,5–125 Гц). К биологически агрессивному шуму относят импульсный шум, возникающий от ударных процессов (клепка, обрубка, ковка, штамповка и др.), а также шум, в спектре которого имеются слышимые дискретные тоны.

Неспецифическое действие шума на организм человека связано с воздействием на кору головного мозга, гипоталамус и спинной мозг. В коре на начальных этапах действия шума развивается запредельное торможение, которое проявляется нарушением уравновешенности и подвижности процессов возбуждения и торможения. При этом происходит истощение нервных клеток, что проявляется такими симптомами, как раздражительность, эмоциональная неустойчивость, снижение памяти, внимания и трудоспособности.

Возбуждение из гипоталамуса передается в гипофиз, затем в корковое вещество надпочечников. Ответ организма реализуется по типу стресс-реакции. При поступлении возбуждения в спинной мозг происходит переключение его на центры вегетативной нервной системы, что вызывает нарушение функций многих внутренних органов, угнетает иммунные

реакции организма. В результате развивается шумовая болезнь – симптомокомплекс функциональных и органических изменений с преимущественным поражением органа слуха, центральной нервной системы, системы кровообращения и пищеварения.

Отмечаются жалобы на головную боль, повышенную утомляемость, нарушение сна, снижение памяти, раздражительность. Объективно наблюдаются удлинение латентного периода рефлексов, изменение дермографизма, лабильность пульса, повышение артериального давления. Отмечаются угнетение дыхания, нарушения функции зрительного анализатора (снижение чувствительности роговицы, уменьшение времени ясного видения и критической частоты слияния мельканий, ухудшение цветового зрения), вестибулярного аппарата (головокружения), желудочно-кишечного тракта (нарушение моторной и секреторной функций) и др.

После длительного воздействия шума у рабочих изменяется ритм дыхания, пульса; усиливается тонус сосудистой системы, что приводит к повышению систолического и диастолического давления; изменяются двигательная и секреторная функции желудочно-кишечного тракта; имеет место гиперсекреция отдельных желез внутренней секреции; наблюдаются вегетативные расстройства, проявляющиеся в повышенной потливости стоп и кистей; нарушается липидный обмен, что ускоряет развитие атеросклероза и гипертонической болезни.

Формирование патологического процесса при шумовом воздействии происходит постепенно и начинается с неспецифических проявлений вегетососудистой дисфункции. В дальнейшем развиваются невротические изменения, которые проявляются астеновегетативным синдромом. У рабочих со стажем более 10 лет изменения приобретают стойкий характер.

### **Гигиеническая оценка шума**

Для ориентировочной оценки постоянного шума на рабочем месте определяют его уровень в дБА, измеряемый по шкале «А» шумомера, которая приблизительно соответствует частотной характеристике шума, физиологически скорректированного, воспринимаемого ухом человека. При спектральной оценке постоян-

ный шум характеризуют в уровнях звукового давления (дБ) в октавных полосах частот. Это основной метод оценки.

Непостоянный шум оценивают по эквивалентному уровню звука в дБА. Эквивалентный уровень звука непостоянного шума – это уровень звука постоянного широкополосного шума, оказывающий на человека такое же действие, как и исследуемый непостоянный шум.

При импульсном шуме ориентируются на пиковый уровень, и если он не превышает 125 дБА, то в норматив, установленный для постоянного шума для данного рабочего места, вносится поправка в минус 5 дБА. Полученная таким образом величина является нормой.

Допустимые уровни звукового давления (дБ) в октавных полосах частот, эквивалентный и максимальный уровень звука (дБА) на рабочих местах приведены в табл. 7. Нормативная таблица представлена в «Строительных нормах и правилах Российской Федерации. Защита от шума», СНиП 23-03-2003, введенных в действие 1.01.2004 г.

### **Измерение и анализ производственного шума**

Для оценки уровня шума на рабочих местах в помещениях промышленных предприятий должно быть проведено его измерение не менее чем в трех точках. Микрофон, воспринимающий шум, следует располагать на высоте 1,5 м над уровнем пола (рабочей площадки) или на высоте головы человека, работающего сидя. Он должен быть направлен в сторону источника шума и удален не менее чем на 0,5 м от человека, производящего измерение.

При измерении могут быть определены общие уровни звукового давления, спектральный состав шума в октавных полосах, а также эквивалентные уровни звука в децибелах А (дБА). Преимущество измерения шума в дБА в том, что это позволяет определять повышение допустимого уровня шума, не проводя спектральный анализ в октавных полосах.

Для измерения уровней шума используют шумомер и анализатор шума. Принцип работы приборов, измеряющих уровень шума, состоит в преобразовании параметров электрического тока, образующегося в них под влиянием

звуковой энергии, и регистрации этих изменений тока по шкале, градуированной непосредственно в децибелах.

Для гигиенической характеристики шума на рабочих местах или в производственных помещениях измеряют уровень интенсивности и спектральный состав шума. С этой целью применяют шумомеры, фильтры, самописцы, для записи и воспроизведения исследуемых шумов используют магнитофоны.

Спектральный анализ шума проводят с помощью анализатора шума, или полосового фильтра. В качестве анализаторов шума применяют октавные фильтры, измеряющие уровни звукового давления в каждой октаве исследуемого шума.

Шумомер состоит из блок-схемы, включающей три основных узла: датчик-преобразователь (микрофон), усилитель и измерительное устройство. Шумомер имеет частотные (А, Б, С) и временные («Быстро», «Медленно») характеристики. При измерении уровней звука (дБА) применяется характеристика А. На характеристику «Медленно» шумомер переключают при измерении постоянного и других видов шума с целью их усреднения, характеристика «Быстро» применяется при измерении шума, колеблющегося во времени.

Шумомеры оборудованы фильтрами Б и С, в различной степени снижающими интенсивность низкочастотных сигналов. Уровни звука, измеренные по этим шкалам, используют для ориентировочной частотной характеристики шумов. Если уровни звука, измеренные по шкале А (дБА), Б (дББ), С (дБС) одинаковые, такой шум можно отнести к высокочастотному (выше 1000 Гц). Если уровень звука по шкале Б и С больше, чем по шкале А, на 2–5 дБ, такой шум называется среднечастотным (400–1000 Гц), если на 5 и более дБ – низкочастотным.

Гигиеническая оценка шума проводится путем сопоставления фактически измеренного уровня шума и предельно допустимого.

### **Мероприятия по борьбе с шумом на производстве**

Мероприятия по борьбе с шумом на производстве подразделяют на технические, архитектурно-планировочные, организационные и медико-профилактические.

Технические мероприятия направлены, во-первых, на устранение причин возникновения шума или снижение его

уровня в источнике (местах образования), во-вторых, на ослабление шума на путях передачи, в-третьих, на непосредственную защиту работающего или группы рабочих, подвергающихся действию шума.

Наиболее эффективным средством снижения шума является замена шумных технологических операций на мало- или бесшумные, например, замена клепки, производимой с помощью клепальных ручных машин – на сварку или гидравлическое соединение деталей; замена штамповки прессованием, ручной правки металлических листов – вальцовкой и т. д.

Если этот путь борьбы с шумом невозможен, снижают уровень шума в источнике за счет усовершенствования конструкции или схемы установки, производящей шум. Используют материалы с пониженными акустическими свойствами, например, текстолитовые, капроновые или пластмассовые детали шестерен, втулок и т. д. На источнике шума оборудуют дополнительные звукоизолирующие устройства или ограждения и располагают их по возможности ближе к источнику шума.

Наиболее простым техническим средством борьбы с шумом на путях передачи является звукоизолирующий кожух, закрывающий отдельный шумный узел машины (например, коробку передач) или агрегат в целом. Кожухи из листового металла с внутренней облицовкой звукопоглощающим материалом могут снижать шум на 20–30 дБ.

Увеличение звукоизоляции кожуха достигается нанесением на его поверхность вибродемпфирующей мастики, снижающей вибрацию на резонансных частотах и обеспечивающей быстрое затухание звуковых волн.

Для ослабления аэродинамического шума, создаваемого компрессорами, вентиляционными установками, системами пневмотранспорта применяют глушители.

Для размещения наиболее шумного оборудования используют звукоизолирующие камеры. При больших габаритах машин или значительной зоне обслуживания оборудуют специальные кабины для операторов, по возможности обеспечивают дистанционное управление.

Также эффективно применение акустических экранов, отгораживающих шумный механизм или источник шума от

рабочего места или зоны обслуживания машины. Экраны устанавливаются как вблизи источника, так и у рабочего места. Защитное действие акустического экрана основано на отражении звуковых волн и образовании за экраном области «звуковой тени». Эффект экранной защиты наиболее проявляется в области высоких и средних частот и в меньшей степени в области низких частот из-за значительной дифракции (огибания волнами препятствий) длинных волн, которые соизмеримы или больше линейных размеров экрана. В шумных цехах подвешивают звукопоглощающие кубы, конусы, маты, снижающие шум на 5–12 дБ.

Акустическая отделка шумных помещений может обеспечить снижение шума в зоне отраженного звукового поля на 10–12 дБ, в зоне распространения прямого звука – до 4–5 дБ в октавных полосах частот. Применение звукопоглощающих облицовок для отделки стен и потолка шумных помещений приводит к изменению спектра шума в сторону более низких частот, что даже при небольшом снижении уровня шума существенно улучшает условия труда. Используют пористые материалы, войлок, перфорированный картон, вату и др.

В многоэтажных промышленных зданиях важна защита помещений от структурного (ударного) шума, который распространяется по конструкциям здания. Источником структурного шума может быть производственное оборудование, имеющее жесткую связь с ограждающими конструкциями. Ослабление передачи этого вида шума достигается виброизоляцией и вибропоглощением, в частности, устройством «плавающих» полов.

Архитектурно-планировочные мероприятия направлены на локализацию звука и уменьшение его распространения из помещения с источником шума в другие помещения.

Шумный цех располагают торцом относительно нешумных, вокруг него высаживают полосу широколиственных деревьев, поглощающих шум. Шумный цех рекомендуется располагать на 1-м этаже многоэтажного производственного здания; если его разместить на 2–3-м этажах, то возникает вторичный структурный шум.

Шумовой режим производственных помещений обусловлен их размерами и формой, плотностью и видом расстановки машин

и оборудования, наличием звукопоглощающего фона и т.п. В помещениях большого объема число отраженных от ограждающих конструкций звуковых волн за единицу времени значительно меньше по сравнению с небольшими помещениями. С акустических позиций, вытянутая форма большого производственного помещения предпочтительнее квадратной, оптимальная высота цеха – 6–7 м.

Помещения с высоким уровнем шума следует группировать в одной зоне здания, примыкающей к складским и вспомогательным помещениям, и отделять коридорами или подсобными помещениями с кратковременным пребыванием работающих.

*Организационные мероприятия.* Если технические меры не обеспечивают соблюдение гигиенических нормативов, то ограничивают длительность воздействия шума на организм работающих – через каждый час работы 10-минутный перерыв, который должен проводиться в специально оборудованном помещении (комнате акустической разгрузки), положительно влияющем на эмоциональный статус человека; предусматриваются сокращенный рабочий день, дополнительный отпуск, ранний выход на пенсию.

Средства индивидуальной защиты органа слуха от производственного шума – это специальные шумопоглощающие устройства. По назначению и конструктивному исполнению их разделяют на три типа: вкладыши «беруши» и заглушки из резины, пластмассы, ваты, перекрывающие наружный слуховой проход; наушники (антифоны), закрывающие ушные раковины; шлемы и подшлемники, закрывающие уши и часть головы (рис. 10, 11).





**Рис. 10.** Вкладыши в наружный слуховой проход



**Рис. 11.** Наушники

Медико-профилактические мероприятия включают проведение предварительных при приеме на работу и периодических медицинских осмотров в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 90 от 14.03.1996 г. Основная цель предварительных медицинских осмотров заключается в оценке состояния здоровья претендента для решения вопросов его пригодности к работе в условиях воздействия шума. Периодические медицинские осмотры обеспечивают динамическое наблюдение за состоянием здоровья работающих в условиях воздействия шума с целью своевременной диагностики начальных признаков профессиональной патологии. В Приказе имеется перечень общих медицинских противопоказаний к допуску на работу, связанную с опасными, вредными веществами и неблагоприятными производственными факторами (Приложение 3).

Для работы в условиях производственного шума, превышающего 80 дБА, противопоказаниями являются:

- снижение слуха любой этиологии хотя бы на одно ухо;
- отосклероз и другие хронические заболевания уха с неблагоприятным прогнозом;
- нарушение функции вестибулярного аппарата любой этиологии, в том числе болезнь Меньера (лабиринтопатия).

Периодические медицинские осмотры проводятся при превышении предельно допустимого уровня шума от 81 до 99 дБА 1

раз в 2 года, от 100 дБА и выше – 1 раз в год с участием терапевта, отоларинголога и невропатолога. Лабораторные и функциональные исследования включают аудиометрию, по показаниям – исследование вестибулярного аппарата.

Для исключения риска повреждающего действия шума на орган слуха с целью рационального профессионального отбора не рекомендуется принимать на работу в «шумные» цехи лиц в возрасте до 18 и старше 30 лет.

Для повышения сопротивляемости организма рабочих к неблагоприятному действию шума рекомендуется ежедневный прием витамина В<sub>1</sub> (2 мг) и аскорбиновой кислоты (50 мг) в течение двух недель с перерывом в одну неделю.

Значительный положительный эффект оказывает санаторно-курортное лечение, отдых в пансионатах, домах и базах отдыха.

К законодательным мерам профилактики воздействия шума на организм относится гигиеническое нормирование его параметров (табл. 6).

Таблица 6

## Предельно допустимый уровень шума

| Назначение помещений или территорий   | Время суток, ч | Уровень звукового давления (эквивалентный уровень звукового давления) L, дБ, в октавных полосах частот со среднегеометрическими частотами, Гц |    |     |     |     |      |      |      |      | Уровень звука L <sub>A</sub> (эквивалентный уровень звука L <sub>AэКВ</sub> ), дБА | Максимальный уровень звука L <sub>Amax</sub> , дБА |
|---|----------------|---|----|-----|-----|-----|------|------|------|------|--|--|
|   |                | 31,5  | 63 | 125 | 250 | 500 | 1000 | 2000 | 4000 | 8000 |  |  |
| 1   | 2              | 3   | 4  | 5   | 6   | 7   | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   |
| 1. Рабочие помещения административно-управленческого персонала производственных предприятий, лабораторий, помещения для измерительных и аналитических работ   | –              | 93  | 79 | 70  | 63  | 58  | 55   | 52   | 50   | 49   | 60   | 70   |
| 2. Рабочие помещения диспетчерских служб, кабины наблюдения и дистанционного управления с речевой связью по телефону, участки точной сборки, телефонные и телеграфные станции, залы обработки информации на ЭВМ | –              | 96  | 83 | 74  | 68  | 63  | 60   | 57   | 55   | 54   | 65   | 75   |

Продолжение таблицы 6

|   |                                     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 3. Помещения лабораторий для проведения экспериментальных работ, кабины наблюдения и дистанционного управления без речевой связи по телефону  | –                                   | 103 | 91 | 83 | 77 | 73 | 70 | 68 | 66 | 64 | 75 | 90 |
| 4. Помещения с постоянными рабочими местами производственных предприятий, территории предприятий с постоянными рабочими местами (за исключением работ, перечисленных в позиции 1-3) | –                                   | 107 | 95 | 87 | 82 | 78 | 75 | 73 | 71 | 69 | 80 | 95 |
| 5. Палаты больниц и санаториев  | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup> | 76  | 59 | 48 | 40 | 34 | 30 | 27 | 25 | 23 | 35 | 50 |
|   | 23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 69  | 51 | 39 | 31 | 24 | 20 | 17 | 14 | 13 | 25 | 40 |
| 6. Операционные больницы, кабинеты врачей больниц, поликлиник, санаториев   | –                                   | 76  | 59 | 48 | 40 | 34 | 30 | 27 | 25 | 23 | 35 | 50 |

Продолжение таблицы 6

|   |                                     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 7. Классные помещения, учебные кабинеты, аудитории учебных заведений, конференц-залы, читальные залы библиотек, зрительные залы клубов и кинотеатров, залы судебных заседаний, культовые здания | –                                   | 79 | 63 | 52 | 45 | 39 | 35 | 32 | 30 | 28 | 40 | 55 |
| 8. Жилые комнаты квартир: в домах категории А   | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup> | 76 | 59 | 48 | 40 | 34 | 30 | 27 | 25 | 23 | 35 | 50 |
|   | 23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 69 | 51 | 39 | 31 | 24 | 20 | 17 | 14 | 13 | 25 | 40 |
| в домах категории Б и В   | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup> | 79 | 63 | 52 | 45 | 39 | 35 | 32 | 30 | 28 | 40 | 55 |
|   | 23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 72 | 55 | 44 | 35 | 29 | 25 | 22 | 20 | 18 | 30 | 45 |
| 9. Жилые комнаты общежитий  | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup> | 83 | 67 | 57 | 49 | 44 | 40 | 37 | 35 | 33 | 45 | 60 |
|   | 23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 76 | 59 | 48 | 40 | 34 | 30 | 27 | 25 | 23 | 35 | 50 |
| категории В   | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup> | 83 | 67 | 57 | 49 | 44 | 40 | 37 | 35 | 33 | 45 | 60 |
|   | 23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 76 | 59 | 48 | 40 | 34 | 30 | 27 | 25 | 23 | 35 | 50 |
| 11. Жилые помещения домов отдыха, пансионатов, домов-интернатов для престарелых и инвалидов, спальные помещения детских дошкольных учреждений и школ-интернатов                                 | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup> | 79 | 63 | 52 | 45 | 39 | 35 | 32 | 30 | 28 | 40 | 55 |
|   | 23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 72 | 55 | 44 | 35 | 29 | 25 | 22 | 20 | 18 | 30 | 45 |

Продолжение таблицы 6

|   |  |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|---|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 12. Помещения<br>офисов, рабочие<br>помещения и<br>кабинеты<br>административны<br>х зданий,<br>конструкторских,<br>проектных и<br>научно-<br>исследовательски<br>х организаций:<br>категории А<br>категории Б и В |  | 83<br>86 | 67<br>71 | 57<br>61 | 49<br>54 | 44<br>49 | 40<br>45 | 37<br>42 | 35<br>40 | 33<br>38 | 45<br>50 | 60<br>65 |
| 13. Залы кафе,<br>ресторанов, фойе<br>театров и<br>кинотеатров:<br>категории А,<br>категории Б и В  | –  | 86<br>89 | 71<br>75 | 61<br>66 | 54<br>59 | 49<br>54 | 45<br>50 | 42<br>47 | 40<br>45 | 38<br>43 | 50<br>55 | 60<br>65 |
| 14. Торговые залы<br>магазинов,<br>пассажирские<br>залы вокзалов и<br>аэровокзалов,<br>спортивные залы  | –  | 93       | 79       | 70       | 63       | 58       | 55       | 52       | 50       | 49       | 60       | 70       |
| 15. Территории,<br>непосредственно<br>прилегающие к<br>зданиям больниц<br>и санаториев  | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup><br>23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 86<br>79 | 71<br>63 | 61<br>52 | 54<br>45 | 49<br>39 | 45<br>35 | 42<br>32 | 40<br>30 | 38<br>28 | 50<br>40 | 65<br>55 |
| 16. Территории,<br>непосредственно<br>прилегающие к<br>жилым зданиям,<br>домам отдыха,<br>домам-<br>интернатам для<br>престарелых и<br>инвалидов  | 7. <sup>00</sup> -23. <sup>00</sup><br>23. <sup>00</sup> -7. <sup>00</sup> | 90<br>83 | 75<br>67 | 66<br>57 | 59<br>49 | 54<br>44 | 50<br>40 | 47<br>37 | 45<br>35 | 44<br>33 | 55<br>45 | 70<br>60 |

## Окончание таблицы 6

|   |  |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|--|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 7. Территории, непосредственно прилегающие к зданиям поликлиник, школ и других учебных заведений, детских дошкольных учреждений, площадки отдыха микрорайонов и групп жилых домов |  |  | 90 | 75 | 66 | 59 | 54 | 50 | 47 | 45 | 44 | 55 | 70 |
|---|--|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

*Примечания:*

1. Допустимые уровни шума в помещениях, приведенные в поз.1, 5-13, относятся только к шуму, проникающему из других помещений и извне.
2. Допустимые уровни шума от внешних источников в помещениях, приведенные в поз. 5-12, установлены при условии обеспечения нормативного воздухообмена, т. е. при отсутствии принудительной системы вентиляции или кондиционирования воздуха, должны выполняться при условии открытых форточек или иных устройств, обеспечивающих приток воздуха. При наличии систем принудительной вентиляции или кондиционирования воздуха, обеспечивающих нормативный воздухообмен, допустимые уровни внешнего шума у зданий (поз. 15-17) могут быть увеличены из расчета обеспечения допустимых уровней в помещениях при закрытых окнах.
3. При тональном и (или) импульсном характере шума допустимые уровни следует принимать на 5 дБ (дБА) ниже значений, указанных в табл. 6.
4. Допустимые уровни шума от оборудования систем вентиляции, кондиционирования воздуха и воздушного отопления, а также от насосов систем отопления и водоснабжения и холодильных установок, встроенных (пристроенных) предприятий торговли и общественного питания следует принимать на 5 дБ (дБА) ниже значений, указанных в табл. 1. При этом поправку на тональность шума не учитывают.
5. Допустимые уровни шума от транспортных средств (поз. 5, 7-10, 12) разрешается принимать на 5 дБ (дБА) ниже значений, указанных в табл. 6.

**Практическая часть**

1. Ознакомиться с аппаратурой для определения интенсивности производственного шума.

2. Измерить с помощью шумомера фоновый уровень шума в учебной комнате, а также уровень производственного шума, записанного на магнитную ленту.

3. Физиологическими методами оценить кратковременное воздействие производственного шума на организм студента-добровольца (волонтера).

Студенты под контролем преподавателя измеряют фоновый уровень шума в учебной комнате.

Для демонстрации воздействия производственного шума на организм моделируется следующая ситуация: у студента-добровольца до шумовой нагрузки проводится определение артериального давления, частоты пульса и дыхания, остроты слуха – акуметрия. Эти показатели характеризуют работу сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем.

Наиболее простым методом акуметрии является обнаружение восприятия шепотной речи. Доброволец удаляется на 6–7 м от экспериментатора, встает к нему боком, чтобы звуковая волна прямолинейно достигала его уха. Экспериментатор шепотом (на уровне 30 дБА) произносит поочередно 20 двухзначных (от 21 до 99) цифр, а волонтер каждое названное число должен громко повторить. При этом фиксируется количество ошибок – неправильно воспроизведенных или нерасслышанных цифр.

Затем дается шумовая нагрузка – на 5 мин включается магнитофонная запись производственного шума (работа котлоагрегатов на ГРЭС), с помощью регулятора громкости создается уровень шума в 85 дБА. Все тесты повторяют и результаты заносят в таблицу.

| Показатели                        | До шумовой нагрузки | После шумовой нагрузки |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|
| Артериальное давление             |                     |                        |
| Частота пульса                    |                     |                        |
| Частота дыхания                   |                     |                        |
| Шепотная речь (количество ошибок) |                     |                        |

Сопоставление физиологических показателей до и после воздействия шума дает возможность оценить степень изменений, возникающих в организме под влиянием шума на уровне начала



опасной зоны (85 дБА), и сделать заключение о воздействии шума на организм.

#### 4. Решение ситуационной задачи.

##### **Пример решения ситуационной задачи:**

В таблеточном цехе ХФП проведено измерение уровня шума. Полученные результаты представлены в таблице:

Таблица

| Уровень шума | Уровень интенсивности шума |   |    |     |     |     |      |      |      |      |
|--------------|----------------------------|---|----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
|              | Общий                      | в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц |    |     |     |     |      |      |      |      |
|              |                            | 31,5  | 63 | 125 | 250 | 500 | 1000 | 2000 | 4000 | 8000 |
| Фактический  | 94                         | 99  | 90 | 80  | 81  | 86  | 87   | 86   | 85   | 80   |
| ПДУ          | 75                         | 107   | 95 | 87  | 82  | 78  | 75   | 73   | 71   | 69   |

Дать гигиеническое заключение по шумовой ситуации в данном производственном помещении.

##### Решение

Результаты сравнения фактических уровней шума в Дб в соответствующих частотных октавных полосах с нормативными величинами показали значительное превышение интенсивности шума в данном производственном помещении.

Опасность этого превышения усугубляется преобладанием высокочастотных шумов, что требует строгого контроля выполнения комплекса профилактических мероприятий.

##### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Источники интенсивного шума в фармацевтической промышленности и аптечных учреждениях.
2. Основные акустические понятия и единицы.
3. Специфическое «ауральное» действие шума.
4. Гигиеническая оценка шума.

## ЗАНЯТИЕ 4

### **Гигиена труда в химико-фармацевтической промышленности. Международные правила качества продукции GMP**

**Цель занятия:** ознакомиться по данному пособию с современными технологическими процессами производства лекарств, неблагоприятными факторами трудового процесса в химико-фармацевтическом производстве и профилактическими мероприятиями, направленными на минимизацию негативного влияния факторов производственной среды на организм работающих; ознакомить студентов с гигиеническими аспектами современных международных требований производства лекарственных форм (GMP).

#### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Основные технологические процессы при производстве лекарств.
2. Промышленные факторы, определяющие условия труда в производстве лекарств.
3. Основные производственные этапы производства антибиотиков.
4. Основные вредные факторы условий труда при изготовлении фитопрепаратов.
5. Основные вредные факторы труда при производстве таблеток и драже.

#### **Теоретическая часть**

Химико-фармацевтическая промышленность (ХФП) – одна из ведущих отраслей народного хозяйства. В неё входит комплекс производств, в котором наряду с химическими способами обработки материалов широко используется биологический синтез лекарственных препаратов. Особую актуальность проблема охраны здоровья работающих в контакте с вредными производственными факторами приобретает в настоящее время, т.к. прекращается поставка лекарств (в том числе и жизненно важных)

из-за рубежа в связи с экономическими санкциями. С ростом курса валюты относительно рубля резко возросла цена импортных препаратов. Возникла острая необходимость импортозамещения – быстрого развёртывание производства отечественных лекарств, а также выпуска инновационных препаратов. В этой связи будет прогрессивно увеличиваться контингент работающих в производстве лекарственных препаратов. Создавать и поддерживать здоровьесберегающие условия производственной среды – одна из важнейших задач гигиены труда в ХФП.

Вопрос о производстве отечественных лекарств поднимался и до введения санкций. Так, разработана стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. Правительство России утвердило перечень из 57 лекарств, производство которых предстоит запустить на территории страны в ближайшие пять лет. Все они являются аналогами дорогим зарубежным продуктам фарминдустрии.

В настоящее время решается актуальная задача дальнейшего увеличения производства антибиотиков, витаминов, гормонов и других лекарственных средств для профилактики и лечения туберкулёза, вирусных, острых бактериальных, инфекционных, сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных и других заболеваний.

Современная ХФП имеет ряд особенностей, что определяет специфику её развития, в частности, высокие требования, предъявляемые к химической чистоте выпускаемой продукции. Помимо этого, для препаратов, предназначенных для подкожных, внутримышечных инъекций и внутривенных вливаний необходима абсолютная стерильность. Их качество должно строго соответствовать требованиям Государственной фармакопеи России.

Следующей особенностью ХФП является небольшой объём производства большинства лекарственных препаратов. Только сульфаниламиды, салицилаты, барбитураты, анальгетики, некоторые антибиотики и противотуберкулёзные средства выпускаются в больших количествах. Характерен также большой расход сырья и материалов, что обусловлено многостадийностью и сложностью синтеза лекарственных средств.

Наконец, ХФП характеризуется относительно быстрым обновлением номенклатуры лекарственных препаратов. Данная особенность, а также малый объём производства лекарственных

средств, обусловили широкое распространение совмещенных технологических схем, позволяющих осуществлять выпуск 2–3 видов лекарств и более в течение года. Кроме того, все выпускаемые данной отраслью вещества должны быть переработаны в готовые лекарственные формы. Указанные особенности ХФП ставят перед гигиенической наукой и практикой ряд новых и сложных задач в области организации и проведения оздоровительных мероприятий.

### **Гигиеническая характеристика основных технологических процессов производства лекарств**

В химико-фармацевтической промышленности выделяют несколько групп предприятий, ведущими из них являются заводы по изготовлению синтетических лекарственных препаратов, заводы по производству антибиотиков и предприятия по производству экстракционных лекарственных препаратов. В основу промышленного производства синтетических лекарственных средств положено применение органического синтеза, что сближает данные предприятия с предприятиями основной химической промышленности.

В особую группу объединяются предприятия, производящие антибиотики. Это связано с тем, что основой технологического процесса получения данных препаратов является биологический синтез. Характерной особенностью заводов по производству галеновых фармацевтических и готовых лекарственных форм является выпуск разнообразных лекарственных средств в виде жидких экстрактов и настоек, инъекционных растворов в ампулах, таблеток, драже, пластырей др.

В промышленном производстве химико-фармацевтических препаратов используют разнообразное натуральное сырьё, получаемое из растительных и животных продуктов, а также путём химического синтеза. Наиболее распространено химическое сырьё. Минеральное сырьё применяется для производства неорганических солей, а также в качестве ингредиентов для проведения синтеза органических соединений. Используется большое количество минеральных кислот и щелочей. Исходное органическое сырьё поставляют коксохимическая, нефтехимическая, анилино-красочная промышленность и предприятия основного органического синтеза. В производстве лекарственных препаратов исполь-

зуется животное сырьё, в частности, гистидин получают из крови, адреналин – из надпочечников, инсулин – из поджелудочной железы, тиреоидин – из щитовидной железы животных и т. д.

Технологические операции при получении лекарственных препаратов можно разделить на подготовительные, собственно процессы получения лекарственного препарата, заключительные и дополнительные.

Подготовительные операции – хранение, перемещение твёрдых, жидких и газообразных материалов, их преобразование: измельчение и дробление твёрдого сырья, разделение твёрдых веществ, удаление из них жидкостей и газов с использованием методов отстаивания, фильтрации, центрифугирования, охлаждения, кристаллизации, вакуумирования и др.

В основе собственно процессов получения лекарственных средств лежат обменные, термические, электрохимические, биологические процессы, электролиз и др. На этой стадии технологии широко применяются реакции сульфирования, нитрования и галогенирования, аминирования и оксидирования, восстановления и окисления и т. д.

На заключительном этапе лекарственные препараты подвергаются сушке, измельчению, таблетированию, ампулированию, расфасовке и упаковке.

### **Подготовительные операции**

Значительная часть исходного сырья для получения галеновых и синтетических лекарственных препаратов находится в твёрдом состоянии, поэтому подвергается дроблению и размолу, что часто необходимо для получения лекарственных форм (таблетки, драже и др.). Дробление ведётся на щековых, валковых, конусных, молотковых и других дробилках. Размол осуществляется с помощью шаровых и фарфоровых мельниц, дезинтеграторов. Небольшие объёмы лекарственного продукта измельчаются в ступках на механическом приводе, мельницах Исламгулова, «Эксцельсиор» и др.

Профессиональными вредными факторами при дроблении, размолу и разделении исходных продуктов являются пыль, интенсивный шум и общая вибрация. Пыль выделяется в месте поступления лекарственного сырья или готового продукта в дробилки или на мельницы и в месте выхода измельченного вещества.

Неблагоприятной в гигиеническом отношении операцией является разделение материалов на фракции. Используемые при этом воздушные сепараторы и механические сита служат источниками выделения большого количества пыли. При производстве малотоннажных лекарственных препаратов (например, гормональных) нередко применяется протирка ручным способом на ситах, что тоже связано с выделением пыли и загрязнением кожи и спецодежды работающих.

Для борьбы с выделением пыли необходимы правильная организация технологического процесса и оборудования, укрытие мест выделения пыли с аспирацией (удалением) запыленного воздуха. Так как шум и вибрация на дробильно-размольных установках могут превышать допустимые уровни, их требуется размещать в отдельных производственных помещениях, а фундаменты под ними не должны быть связаны с конструкциями здания. В борьбе с шумом и вибрацией необходимо использовать противозумные и виброгасящие устройства и материалы. Управлять процессами измельчения и дробления целесообразно дистанционно.

Существенное негативное влияние на уровень загрязнения воздуха рабочей зоны вредными веществами на подготовительном этапе оказывает транспортировка исходных компонентов. Это обусловлено большой нагрузкой на коммуникационные сооружения, наличием транспортировочных механизмов, не имеющих эффективных вытяжных устройств и необходимой герметичности. При транспортировке рабочие могут контактировать не только с парами и газами, но и с жидкими и сыпучими вредными веществами. В ряде всё ещё применяется ручная транспортировка, загрузка и выгрузка лекарственного сырья (например, растительного происхождения).

Жидкие вещества перемещаются по трубопроводам при помощи насосов, давлением воздуха или пара, самотеком или за счет вакуума. Газообразные вещества транспортируют при помощи сжатия и вакуума. Подача исходных продуктов сжатым воздухом связана с повышением давления в коммуникационных сетях, что может привести к выделению вредных паров и газов через неплотности в трубопроводах, аппаратах и емкостях. Следует отметить как несовершенную в гигиеническом отношении транспортировку жидких продуктов при помощи насосов, явля-

ющихся дополнительным фактором, способствующим загрязнению воздуха химическими веществами. С этой точки зрения наиболее благоприятна транспортировка жидких продуктов самотеком или при помощи вакуума. Основными гигиеническими требованиями к оборудованию являются устойчивость трубопроводов, прокладочного и набивочного материала к действию жидкостей, замена сальниковых насосов на бессальниковые и погружные.

Подача твердого лекарственного сырья (продуктов растительного происхождения, органических и минеральных веществ) из сырьевых складов в подготовительные цехи, от одного оборудования к другому осуществляется ленточными транспортерами, элеваторами, шнеками, а также пневматическими и гидравлическими системами. Способ транспортировки определяется агрегатным состоянием веществ, их токсичностью, характером производства и др. Транспортировка с помощью ленточных транспортеров, шнеков и др. связана со значительным выделением пыли. Наиболее совершенной в гигиеническом отношении является подача сухих исходных продуктов пневмотранспортом.

### **Собственно процессы получения лекарственных веществ**

Данный технологический этап получения лекарственных препаратов характеризуется большим разнообразием технологических процессов и операций, применяемого оборудования и химических веществ. Значительный удельный вес в промышленном синтезе полупродуктов и лекарственных веществ имеют процессы, связанные с реакциями замещения атомов водорода в ядре ароматических соединений теми или иными группами атомов, превращения уже имеющихся в молекуле органического соединения заместителей в другие с целью придания ему новых свойств и, наконец, изменение углеродной структуры молекулы. Это реакции нитрования, сульфирования, галогенирования, восстановления, алкилирования и др. Данные процессы осуществляются в реакторах различных типов, которые получили свое название в зависимости от проводимых в них химических реакций (хлоратор, нитратор, сульфатор и др.).

Реакторы могут работать при повышенном, нормальном атмосферном давлении или при разрежении. Они могут быть периодического и непрерывного действия. Это стальные, свинцовые

или чугунные емкости с мешалками или без них, с обогревом или охлаждением. В зависимости от происходящих в реакторах процессов применяются различные типы мешалок: лопастные, рамные, якорные и др.

Основным вредным фактором в реакторном отделении является химический. Местами выделения токсичных веществ из реакторов могут быть сальники мешалок, люки, через которые загружают и выгружают продукты, мерные стекла, смотровые окна, фланцевые соединения. Состав и уровень вредных веществ в воздухе рабочей зоны зависят от степени совершенства и режима эксплуатации применяемого оборудования, вида получаемого лекарственного полупродукта или готового лекарства и других факторов. Неблагоприятная гигиеническая обстановка может быть обусловлена ручными операциями, например, при замере уровня жидкостей, отборе проб. Перевод аппаратуры на вакуумный процесс, применение закрытых реакторов с экранированными двигателями мешалок, а также автоматического контроля в значительной степени снижают выделение вредных веществ в воздух рабочих помещений.

Большой удельный вес на этом этапе имеют процессы разделения химических компонентов. Основным оборудованием для проведения таких операций являются перегонный аппарат и ректификационные установки. Их обслуживание связано с возможностью контакта работающих с вредными веществами, которые могут поступать в воздух через коммуникационные системы, люки, краны, места отбора проб и др.

Для разделения суспензий на твердую и жидкую фазы широко используются процессы фильтрации и центрифугирования. Фильтрацию проводят на фильтрах периодического и непрерывного действия. К первым относят нутч-фильтры (механические фильтры периодического действия для сбора и промывки, в виде осадка, различных взвешенных веществ, являющихся целевым продуктом), фильтр-прессы, листовые фильтры, ко вторым – барабанные, дисковые и ленточные фильтры. Работа нутч-фильтров и фильтр-прессов часто сопровождается выделением токсичных веществ в воздух рабочей зоны, связана с применением ручного труда и возможностью интенсивного загрязнения кожных покровов и спецодежды. В гигиеническом отношении более благопри-



ятны барабанные фильтры, которые герметичны и снабжены вытяжной вентиляцией.

Для быстрого разделения лекарственного полупродукта применяются центрифуги периодического и непрерывного действия. Центрифуги периодического действия менее совершенны и имеют ряд недостатков, главными из которых являются неудобство удаления отжатого материала, применение ручного труда, отсутствие надёжной герметичности. Эти недостатки являются причиной выделения вредных веществ в воздух рабочей зоны и загрязнение ими кожных покровов.

Надёжными в гигиеническом отношении являются механизированные и закрытые фильтры, саморазгружающиеся центрифуги с нижней выгрузкой, барабанные вакуум-фильтры и автоматические фильтр-прессы.

Значительная часть полупродуктов и готовых лекарственных средств подвергается сушке. Этот процесс необходим при получении экстракционных, синтетических препаратов, антибиотиков, витаминов и др. Влага удаляется механическими (фильтрование, прессование, центрифугирование), физико-химическими (поглощение гигроскопичными материалами) и тепловыми (испарение, выпаривание и конденсация) способами. В производстве лекарственных препаратов наиболее широкое применение получили камерные, барабанные, распылительные, шахтные сушилки. На персонал, обслуживающий сушилки, воздействуют повышенное тепловыделение и токсические вещества.

Существенным недостатком сушилок является недостаточная механизация и герметизация процессов загрузки и выгрузки, что обуславливает загрязнение воздуха рабочей зоны пылью готового препарата. Значительно меньше вредных веществ выделяется при использовании сушилок непрерывного действия (гребковые, распылительные, сушильные барабаны и др.), обеспеченных полной герметизацией и механизацией процессов загрузки и выгрузки.

Широкое распространение в производстве лекарственных препаратов получили процессы выпаривания и кристаллизации. Первые применяются для получения более концентрированных растворов из менее концентрированных (синтетические и экстракционные препараты, антибиотики, витамины и др.). Для этой цели в большинстве случаев используются многокорпусные вы-

парные аппараты. Неблагоприятными в гигиеническом отношении операциями при работе с ними являются подача растворов и выгрузка готового продукта, поскольку они сопровождаются выделением вредных соединений в воздух рабочей зоны.

Процессы кристаллизации применяются при очистке лекарственных веществ от примесей или выделении из жидкости. Эти процессы проводят в кристаллизаторах открытого и закрытого типов. Основным их недостатком является недостаточная герметизация и механизация процессов загрузки и выгрузки лекарственных веществ. Более благоприятные санитарные условия на рабочих местах создаются при обслуживании вакуум-кристаллизаторов.

Получение готовых лекарственных форм в виде таблеток, драже, ампул складывается из многих подготовительных и основных процессов и операций, осуществляемых в определенной последовательности на соответствующем оборудовании. Готовые лекарственные формы в виде таблеток, драже, ампул упаковывают в конвалюты или блистеры, представляющие собой пластину из пластмассы или другого материала, в которой сформированы индивидуальные ячейки для экземпляров изделия. Они герметично заклеиваются фольгой, полиэтиленом, картоном и т. п., которые при вскрытии разрушаются. Иногда в пластине делается перфорация, позволяющая разделять пластину на части по одной или несколько ячеек.

### **Заключительные операции**

В заключительной стадии технологического процесса лекарственные вещества фасуют, упаковывают и маркируют. Упаковка лекарственных форм производится в пластмассовую, бумажную и стеклянную тару. Большинство операций механизировано, однако ручные операции на отдельных предприятиях составляют ещё значительную часть.

Основным неблагоприятным в гигиеническом отношении фактором в данной стадии производства является пыль, причем пыль сложного состава, поскольку одновременно могут проходить фасовку и упаковку несколько видов лекарственных препаратов.

Кроме того, работа при полумеханизированном и особенно ручном способе расфасовки и упаковки таблеток, ампул, драже, а

также заклеивании коробок и конвалют полосками целлофана и ряд других операций связаны с вынужденным положением тела.

### **Общая характеристика промышленных факторов, определяющих условия труда в производстве лекарств**

**Химические вещества.** Как показывают исследования, основным неблагоприятным действующим фактором производственной среды на предприятиях ХФП является загрязнение вредными органическими и неорганическими веществами воздуха рабочей зоны, одежды и кожных покровов работающих.

Загрязнение воздуха токсичными веществами возможно на всех этапах технологического процесса: при подготовительных, основных и заключительных операциях. Основными причинами содержания вредных веществ в воздухе производственных помещений являются несовершенство оборудования, нарушение технологических режимов, отсутствие или недостаточная механизация многих операций, связанных с транспортировкой, загрузкой и выгрузкой материалов из аппаратов, применение негерметичного оборудования, переливы химических продуктов при заполнении аппаратов и др.

Состав загрязняющих воздух рабочей зоны веществ на большинстве предприятий по производству лекарственных средств разнообразен, что обусловлено одновременным присутствием многих химических ингредиентов в виде аэрозолей, паров или газов. В зависимости от стадии технологического процесса, вида получаемого лекарственного препарата воздух производственных помещений может загрязняться исходными, промежуточными и готовыми продуктами химического синтеза. При этом вредные вещества в организм поступают главным образом через дыхательные пути и в меньшей степени через кожные покровы и желудочно-кишечный тракт.

Воздействие вредного вещества на организм возможно на различных стадиях технологического процесса: при подготовке сырья, собственно в процессе получения лекарственного препарата, на заключительных операциях. При этом степень выраженности и характер воздействия химических веществ на организм рабочих определяются степенью совершенства технологии и оборудования, рецептурой лекарственного вещества, а также

строительно-планировочными решениями помещений и организацией в них воздухообмена.

Значительную роль в загрязнении воздуха производственных помещений играет характер технологического процесса и прежде всего его прерывистость. Осуществление процессов по периодической схеме связано с неоднократной загрузкой и выгрузкой жидкостей или сыпучих материалов, применением различных способов транспортировки обрабатываемого материала. Это в значительной степени затрудняет организацию эффективных мер по предотвращению загрязнений воздуха. Организация же технологического процесса по непрерывной схеме дает возможность герметизировать ряд процессов и операций (выгрузка, транспортировка, загрузка полуфабрикатов и др.), при этом создаются благоприятные условия для ликвидации трудоемких и опасных ручных операций.

На уровень загрязнения воздуха парами и газами вредных веществ большое влияние оказывает величина давления в аппаратах и коммуникационных сетях. В гигиеническом отношении наиболее благоприятные условия создаются при синтезе лекарственных препаратов, осуществляемом под вакуумом, так как при этом токсичные вещества не могут выделяться из оборудования. Вакуумные процессы используются в реакторном отделении, при сушке и выделении лекарств.

Вместе с тем, многие химические процессы синтеза полупродуктов и готовых лекарств протекают при повышенном и высоком давлении, например, образование анилина из хлорбензола – при температуре около  $200^{\circ}\text{C}$  и давлении 5,9–9,8 мПа (60–100 атм), гидролиз амина до фенола – при температуре  $350^{\circ}\text{C}$  и давлении 19,6 мПа (200 атм). При таких процессах герметичность оборудования достигается использованием фланцевых соединений труб и аппаратов специальной конструкции с применением фторопластовых, асбестосвинцовых и других прокладочных материалов.

Как показали специальные хронометражные наблюдения, аппаратчик при производстве сульфаниламидных препаратов 10–12 % рабочего времени находится в условиях повышенного содержания в воздухе вредных веществ. Наиболее высокие уровни загрязнения химическими веществами отмечаются в момент нарушения герметичности технологического оборудования.

Например, в стадии гидролиза фенилгидразинсульфата в производстве амидопирина во время отбора пробы через открытый люк аппарата концентрация сернистого газа в воздухе цеха может в 4 раза превышать ПДК.

**Пыль.** Загрязнение воздуха рабочих помещений пылью наблюдается в основном на подготовительном и заключительном этапах получения лекарственных веществ. Главными источниками пылевыведения на подготовительном этапе являются доставка исходного сырья из складских помещений в производственные цехи, а также операции, связанные с дроблением, измельчением, просеиванием, транспортировкой, загрузкой и др. Так, значительное количество пыли отмечается в воздухе рабочих мест при измельчении растительного сырья, дроблении исходных компонентов синтетических средств. При этом уровень пыли может в 3–5 раз превышать допустимый.

На заключительной стадии получения лекарств наиболее часто высокие уровни загрязнения воздуха пылью готового лекарственного препарата, в несколько раз превышающие допустимые, наблюдаются в процессе таблетирования, дражирования, сушки, размола, просеивания смесей, фасовки и упаковки готовых лекарств. В данных условиях лекарственную пыль следует рассматривать как производственную и считать промышленным ядом. Содержание пыли в воздухе рабочей зоны при работе на вибрационных ситах, особенно при ручном просеивании, может в 5 раз и более превышать допустимые величины.

Известно, что характер воздействия пыли на организм и степень выраженности биологических изменений во многом определяется её дисперсностью. Пыль некоторых лекарственных препаратов на 85–98 % состоит из частиц размером менее 5 мкм (см. табл. 3). Это способствует проникновению большого количества лекарственных веществ в организм через дыхательные пути и органы пищеварения со слюной

**Микроклимат.** На предприятиях ХПК микроклимат производственных помещений должен соответствовать требованиям, установленным СанПиН 2.2.4.548-96. Однако исследования показывают, что при недостаточной теплоизоляции нагретых поверхностей аппаратов и коммуникационных тепловых сетей возможно воздействие на работающих одновременно с химическим фактором и неблагоприятного микроклимата. Повышена температура

воздуха в сушильных отделениях и у аппаратов, в которых реакция протекает с выделением тепла или при высокой температуре (кристаллизаторы, растворители, гидролизеры и др.). В теплое время года температура воздуха на данных участках может достигать 34–38° С при относительной влажности 40–60 %.

Таким образом, микроклимат со значительными тепловыделениями на отдельных рабочих местах предприятий ХФП является дополнительным фактором, усугубляющим действие химического фактора.

**Шум.** Источником производственного шума на рабочих местах при изготовлении лекарственных препаратов являются многие технологические аппараты— компрессоры, вакуум-фильтры, барабанные сушилки, центрифуги, дробилки, вибросита, вакуум-насосы и др. Уровень шума в ряде случаев может превышать допустимый. Так, на рабочих местах у центрифуг шум может превышать допустимые уровни на 5 дБ, у вакуум-насоса – на 5–6 дБ, у компрессора – на 14–17 дБ. Наиболее неблагоприятны машинные отделения, где суммарный уровень высокочастотного шума нередко превышает допустимый на 20–25 дБ. Необходимо отметить, что производственный шум, даже на уровне допустимого, может усугублять неблагоприятное действие химических веществ.

**Мероприятия по оздоровлению условий труда.** Борьба с загрязнением воздуха производственных помещений должна идти в первую очередь по пути усовершенствования технологических процессов получения лекарственных веществ и оборудования. Необходимо проведение таких мероприятий, как замена вредных веществ в рецептуре на менее вредные, замена открытого процесса закрытым, перевод процесса с повышенного давления на пониженное, механизация процесса, тепловая изоляция агрегатов и т. д. Развитие новой техники, способствующей оздоровлению воздушной среды и условий труда в химико-фармацевтической промышленности, предусматривает переход к герметизированным непрерывным технологическим процессам с дистанционным управлением и контролем.

Исключительно большое значение в борьбе с профессиональной вредностью имеет автоматизация производства, позволяющая сократить до минимума число рабочих и время их пребывания у технологического оборудования. При этом значитель-

ную роль играет автоматизация с применением технологического оборудования с программным управлением, позволяющего создавать системы взаимосвязанных производственных агрегатов, самостоятельно выполняющих и корректирующих заданные процессы в соответствующей технологической последовательности.

Однако даже на современном уровне ведения технологических процессов не всегда можно избежать поступления в воздух рабочей зоны некоторого количества газов, паров, пыли, тепла и влаги. Поэтому наряду с совершенствованием технологического процесса и оборудования большое значение в борьбе с профессиональными вредностями имеет вентиляция. Для обеспечения высокой эффективности вентиляции необходима правильная объёмно-планировочная компоновка помещений, отделка внутренних поверхностей материалами, препятствующими сорбции ядовитых веществ, и т. д. Для удаления вредных веществ непосредственно от места их образования целесообразно устройство местной вентиляции в соответствии с особенностями работающего оборудования и характера выполняемых операций. Так, нутч-фильтры целесообразно оборудовать зонтом с опущенными шторками, пробоотборные краны должны находиться в укрытиях типа вытяжного шкафа. Над люками реакторов и другого оборудования, которые периодически открываются, устраивается вытяжная система в виде зонта с мягким подвижным рукавом. При отборе проб, открывании люков аппаратов, выгрузке компонентов и других операциях может происходить значительное выделение вредных веществ, поэтому при выполнении таких операций следует использовать индивидуальные средства защиты.

Среди мероприятий по борьбе с шумом большое внимание должно уделяться совершенствованию технологического оборудования, правильной планировке производственных помещений, использованию шумопоглощающих строительных материалов (пенопласт, войлок, древесноволокнистые плиты и др.). Необходимо также следить за своевременным профилактическим осмотром и ремонтом аппаратуры и систем, являющихся источником шума. В ряде случаев, когда невозможно снизить шум до допустимых величин, рекомендуется использовать индивидуальные средства защиты (антифоны).

Лечебно-профилактические мероприятия по охране здоровья рабочих включают проведение предварительных и периоди-

ческих медицинских осмотров. Важны также соблюдение установленного режима труда и отдыха, организация рационального питания, занятия спортом.

### **Гигиена труда в производстве синтетических лекарственных веществ**

Промышленность синтетических лекарственных препаратов выпускает нескольких сотен различных средств, которые могут быть объединены в шесть групп.

1. Неорганические лекарственные вещества (препараты брома, йода, перманганата калия и др.).
2. Лекарственные соединения алифатического ряда (спирты, простые эфиры, альдегиды, альдегидокислоты, карбоновые кислоты, алифатические амины, аминокислоты и др.).
3. Лекарственные соединения алициклического ряда (терпеноиды, витамины А, К, Р, Е, D, гормоны, заменители плазмы крови и др.).
4. Лекарственные соединения ароматического ряда (фенолы и их производные, ароматические карбоновые кислоты и их производные, сульфаниламидные препараты, производные ароматических сульфокислот и др.).
5. Элементоорганические лекарственные вещества (органические соединения мышьяка, сурьмы, висмута, ртути, фосфора, рентгеноконтрастные средства и др.).
6. Лекарственные соединения гетероциклического ряда (производные пяти- и шестичленных гетероциклов с одним или двумя гетероатомами).

Исходным сырьём синтетических лекарственных средств служат продукты перегонки каменного угля, нефти и другие вещества, число которых составляет многие сотни наименований. Это разнообразные органические и неорганические химические вещества, находящиеся в жидком, твердом или газообразном состоянии. Из них путём сложной технологической переработки получают органические полупродукты, представляющие собой преимущественно ароматические, реже гетероциклические и алифатические соединения, главным образом, различные ароматические амины и нитросоединения, фенолы и нафтолы, их сульфокислоты и галоидопроизводные.



Вспомогательным сырьем в производстве синтетических лекарств служат:

- неорганические кислоты (серная, азотная, хлористоводородная, олеум);
- органические кислоты и их ангидриды (уксусная, муравьиная, щавелевая, уксусный ангидрид и др.);
- щелочи (едкий натр, аммиачная вода и др.);
- соли (натрия, калия, магния и др.);
- многие металлы и их окислы, спирты, эфиры, альдегиды, кетоны и др.

Технологическая схема получения большинства синтетических препаратов однотипна. Так, изготовление сульфаниламидных, гормональных, наркотических и многих других препаратов осуществляется в несколько стадий (до 10 и более). На этих производствах используется различное оборудование, системы коммуникаций – водопроводные, газовые, электрические, канализационные и другие, а также значительный ассортимент органических и неорганических соединений. Процесс получения лекарств состоит из проведения химических реакций, операций фильтрации, сушки, размола, смешивания, просеивания, развешивания, фасовки и упаковки.

Начальные процессы синтеза лекарственных препаратов складываются из многих подготовительных операций, что, в частности, обусловлено несоответствием качества сырья, поставляемого смежными отраслями промышленности, тем высоким требованиям, которые установлены для синтеза лекарств. В таких случаях исходное сырье подвергается предварительной очистке путем промывки, перегонки, ректификации, дробления, измельчения, просеивания, перекристаллизации и т.п. Первые контакты рабочих с токсичными продуктами происходят в момент получения сырья с заводского или прицехового склада, а также во время загрузки в аппаратуру.

Собственно процессы производства синтетических веществ начинаются с получения тех или иных полупродуктов, из которых на дальнейших этапах синтезируют лекарственное вещество.

Предварительно обработанные исходные компоненты загружают в реакторы. Загрузка аппаратов в большинстве случаев производится по массопроводам при помощи насосов, давления воздуха или пара, самотеком либо за счет вакуума. Транспорти-

ровка ингредиентов подготовительных цехов может осуществляться с помощью ленточных транспортеров, элеваторов, шнеков, а также гидравлическими и пневматическими системами. Для этих целей цехи имеют самостоятельные насосные станции, в которых размещаются компрессорные, вакуумные или центробежные насосы. По технологическому регламенту, многие компоненты поступают в аппараты в нагретом или горячем состоянии. В реакциях могут участвовать агрессивные, взрывоопасные и огнеопасные продукты. Это вызывает необходимость применения более совершенного технологического оборудования, оснащения его контрольно-измерительными, регистрирующими приборами, высококачественной коммуникацией и арматурой. При этом рабочие должны неукоснительно выполнять правила техники безопасности и гигиены труда.

Наиболее частой операцией на данном этапе получения синтетических средств является отбор проб полупродуктов и готовых веществ через открытый люк аппарата, контроль за кислотно-щелочной реакцией среды и уровнем жидкости. Несмотря на кратковременность этой операции (3–5 мин), она является причиной массивных поступлений вредных веществ в воздух рабочей зоны. Так, при производстве амидопирина в стадии гидролиза во время отбора проб выделяется большое количество сернистого газа, превышающее ПДК. В случаях применения вакуумного способа отбора проб через соответствующий штуцер в аппарате или отбора проб через специальный пробоотборный кран отмечается незначительное загрязнение воздуха.

Особого внимания требуют процессы, связанные с транспортировкой реакционной смеси из аппарата в аппарат. Осуществляемые, как правило, под большим давлением, они могут сопровождаться выделением токсичных продуктов вследствие нарушения герметичности оборудования. Местами выделения вредных веществ являются неплотности во фланцевых соединениях и сальниковых уплотнениях.

Получение многих синтетических лекарственных средств связано с процессами фильтрации. Отмечено, что при проведении этих процессов на фильтр-прессах, нутч-фильтрах, представляющих собой емкости с большой открытой поверхностью фильтрации, возможно поступление в воздух рабочей зоны в значительных количествах окислов азота, аммиака, формальдегида и др.

Более благоприятные условия труда при обслуживании барабанных фильтров, автоматических фильтр-прессов, барабанных вакуум-фильтров.

В процессе синтеза лекарственных препаратов выполняются операции по выделению и извлечению готового продукта из реакционной массы, проводимые в аппаратах-экстракторах, перегонных аппаратах, ректификационных установках, кристаллизаторах, различных центрифугах и др. Для извлечения лекарственного препарата широко применяются органические растворители – бензол, дихлорэтан, толуол, хлороформ, трихлорэтилен и др. Контакт работающих с вредными продуктами на данном участке производства возможен при нарушении герметичности оборудования, применении ручного труда, аварийных ситуациях. Последние стадии получения лекарственных веществ – это сушка, размол, просеивание и фасовка. Эти процессы должны быть организованы в условиях, которые исключали бы возможность загрязнения воздуха лекарственными средствами.

### **Мероприятия по оздоровлению условий труда**

Основой комплекса оздоровительных мероприятий на предприятиях синтетических лекарственных средств является совершенствование технологических процессов, широкое применение средств механизации и автоматизации. Весьма существенное оздоровительное мероприятие – замена прерывистых процессов непрерывными с широким использованием дистанционного управления технологическим оборудованием. Важную роль в системе профилактических оздоровительных мероприятий играют правильная планировка производственных помещений и размещение технологического оборудования, приточно-вытяжная и местная вентиляция, стандартизация исходного сырья, индивидуальные средства защиты и др.

В борьбе с профессиональными вредными факторами при производстве лекарственных препаратов большая роль принадлежит лечебно-профилактическим мероприятиям и прежде всего предварительным и периодическим медицинским осмотрам. Важное значение имеют организация питания, научно обоснованный режим труда и отдыха, инструктаж по технике безопасности и производственной санитарии.

## **Гигиена труда в производстве антибиотиков**

Отечественная медицинская промышленность выпускает более 30 видов антибиотиков и более 75 их лекарственных форм. Их удельный вес в структуре ассортимента продукции медицинской промышленности составляет 18 %.

Антибиотики – вещества, вырабатываемые микроорганизмами, высшими растениями и животными тканями в процессе жизнедеятельности и обладающие бактерицидным или бактериостатическим действием. В настоящее время насчитывают около 400 антибиотиков, принадлежащих к различным классам химических соединений. Антибиотики широко применяются при лечении и профилактике инфекционных заболеваний и воспалительных процессов. Кроме того, антибиотики применяют в пищевой промышленности для увеличения сроков хранения свежего мяса, мясных и рыбных продуктов, полуфабрикатов.

### **Основные технологические процессы получения антибиотиков**

Технологический процесс получения антибиотиков состоит из нескольких последовательных стадий:

- выращивание посевного материала и биосинтез антибиотиков (ферментация);
- предварительная обработка культуральной жидкости;
- фильтрация;
- выделение антибиотиков и их химическая очистка ионообменным методом, путем экстракции, осаждения;
- изготовление готовых лекарственных форм;
- фасовка и упаковка.

На первом этапе технологической цепочки выращивается посевного материала (продуцента) в колбах и ферментерах. Выращенный производственный штамм продуцента для его дальнейшего обогащения переносят в специальные аппараты – инокуляторы. Грибы и бактерии в инокуляторах выращиваются при определенных параметрах среды, которые обеспечиваются системами обогрева и охлаждения, подачи воздуха, приспособлениями для перемешивания продуцента. На следующем этапе проводится ферментация продуцента, то есть его культивирование (выращивание) с целью образования максимального количества антибиотика. Антибиотики синтезируются в клетках микроорга-

низмов или выделяются в процессе биосинтеза в культуральную жидкость.

Основным оборудованием на этом этапе являются ферментеры – емкости объемом до 100 тыс. л. Они снабжены системами обогрева и охлаждения, подачи стерильной воздушной смеси, мешалками, а также приспособлениями для загрузки и выгрузки питательной среды и культуральной жидкости. Ферментация проводится в условиях герметизации применяемого оборудования, поэтому практически исключается возможность загрязнения воздуха цеха веществами, применяемыми для биосинтеза антибиотиков, а также самой биомассой, образующейся по окончании процесса ферментации.

Поскольку антибиотики образуют со многими компонентами культуральной жидкости нерастворимые соединения, для увеличения концентрации, а также более полного осаждения примесей её подкисляют до pH 1,5–2 щавелевой кислотой или смесью щавелевой и хлористоводородной кислот. Затем культуральную жидкость отфильтровывают от мицелия и осажденных балластных веществ до получения прозрачного фильтрата, называемого нативным раствором. Фильтрацию проводят в рамных фильтр-прессах открытого типа, при этом возможно разбрызгивание нативного раствора. Ручная разгрузка фильтр-прессов сопровождается контактом рабочих с культуральной жидкостью, содержащей антибиотик.

Следующий этап получения антибиотика – его выделение и химическая очистка, которые заключаются в концентрировании и очистке раствора антибиотика до такой степени чистоты, чтобы из него можно было получить готовый лекарственный препарат. Для получения 1 л антибиотика необходимо переработать около 600 л культуральной жидкости.

Для выделения и химической очистки антибиотиков используют экстракцию с применением различных растворителей, ионообменный метод или осаждение. Наиболее широко применяются первые два метода экстракции, причем *ионообменный метод* выделения и очистки используется и при получении других лекарственных препаратов. Основное его преимущество в том, что исключается необходимость применения токсичных и взрывоопасных растворителей. Кроме того, метод экономически более выгоден, так как его технология проста и не требует доро-

гостоящего оборудования и сырья. Данный метод имеет преимущества в гигиеническом отношении – не требует ручного труда при работе с осадками, что исключает контакт рабочих с концентрированными растворами и осадками антибиотиков.

*Метод ионной сорбции* заключается в том, что нативный раствор пропускают через батарею ионообменных колон, загруженных сульфокатионитом. В результате ионного обмена антибиотик сорбируется на ионите, после чего его десорбируют (элюируют) аммиачно-бортным буферным раствором.

Экстракция антибиотиков из нативного раствора осуществляется в экстракторах-сепараторах, основным недостатком которых является необходимость ручной выгрузки и, как следствие, загрязнение воздуха цехов растворителями, например, изооктанолом при производстве тетрациклина и окситетрациклина. На стадии выделения и химической очистки антибиотиков наряду с растворителями в воздушную среду могут поступать олеиновая и щавелевая кислоты, едкий натр, бутиловый и этиловый спирты, бутилацетат и др.

Полученные в процессе химической очистки пастообразные продукты подвергаются в дальнейшем высушиванию и просеву. От организации процесса сушки зависит качество конечной продукции. Термостабильные антибиотики, получаемые в кристаллическом виде с небольшим содержанием влаги, высушивают в вакуумных сушильных шкафах. Антибиотики, получаемые после химической очистки в виде водных концентратов, подвергаются сушке в стерильных условиях в испарительно-сушильных агрегатах и вакуум-сублимационных сушилках.

Неблагоприятным фактором работы в сушильных отделениях является применение ручного труда при загрузке и выгрузке продукции. Выполнение этих операций, а также необходимость перемешивания порошкообразной массы и проведение контроля за технологическим режимом работы сушильных агрегатов связаны с возможностью контакта работающих с пылью антибиотиков. Недостаточная герметизация сушильных агрегатов способствует выделению в воздух производственных помещений ряда токсических веществ, остаточные количества которых могут содержаться в антибиотиках, например, готовый хлортетрациклин может содержать примесь метанола; тетрациклин – изооктиловый

спирт; хлоргидраты тетрациклина и окситетрациклина– п-бутанол и хлористоводородную кислоту.

Антибиотики, высушенные в стерильных условиях, расфасовывают в стерильные стеклянные флаконы. Дозирование сухого антибиотика во флаконы, укупорку, накрывание колпачком и обкатку выполняют автоматы. В некоторых случаях применяют полуавтоматы, в которых автоматизирован только процесс заполнения флаконов. Остальные операции выполняют вручную, в связи с чем возможно загрязнение воздуха производственных помещений пылью антибиотика, в при одновременной фасовке двух их видов и более работающие могут подвергаться комбинированному воздействию этих продуктов.

Для приема внутрь антибиотики выпускают в виде таблеток и драже. Процесс таблетирования заключается в следующем: все входящие в смесь компоненты – антибиотики, наполнители (сахарная пудра, стеарат кальция, тальк и др.) – загружают в смеситель, перемешивают и увлажняют смесью сахарного сиропа, раствора желатина, хлористоводородной кислоты и этилового спирта. Затем массу гранулируют и направляют на сушку в калориферные сушилки. После сушки гранулят опудривают смесью талька, стеарата кальция и крахмала для увеличения сыпучести, а затем прессуют на ротационных таблеточных машинах и упаковывают в конвалюты.

В гигиеническом отношении процесс таблетирования характеризуется такими неблагоприятными для здоровья работающих факторами как прерывистость, отсутствие герметичности и большое количество ручных операций. Вследствие этого антибиотики могут попадать в воздух производственных помещений практически при всех операциях таблетирования.

### **Гигиеническая характеристика условий труда и состояние здоровья работающих в производстве антибиотиков**

Условия труда в производстве антибиотиков характеризуются возможным поступлением в воздух высокодисперсной пыли антибиотиков, паров и газов, применяемых в технологическом процессе химических веществ и выделением избыточного тепла. На этапе ферментации работающие могут подвергаться воздей-

ствию пыли продуцента, а также паров фенола и формальдегида, используемых для стерилизации помещений и оборудования.

На этапе предварительной обработки и фильтрации работающие контактируют с парами щавелевой и уксусной кислот. При операциях, выполняемых вручную, возможно загрязнение кожи и спецодежды культуральной жидкостью и нативным раствором антибиотика.

Процессы выделения и химической очистки антибиотика, проводимые методами экстракции и осаждения, связаны с возможностью воздействия на организм работающих паров и газов бутилового, изопропилового и метилового спиртов, ацетата, щавелевой, уксусной, серной и хлористоводородной кислот и других веществ в концентрациях, превышающих предельно допустимые. Основными причинами загрязнения воздуха рабочей зоны вредными веществами являются недостаточная герметичность аппаратуры, наличие ручных операций, низкая эффективность вентиляции и др.

Процессы сушки, просеивания, таблетирования, фасовки и упаковки антибиотиков могут сопровождаться значительным загрязнением окружающей среды их мелкодисперсной пылью.

Рабочие подготовительных цехов, сушильного отделения, ферментации помимо химического фактора могут подвергаться воздействию избыточного тепла, основными источниками которого являются инокуляторы, ферментеры, сушильные агрегаты, а также поверхности коммуникационных сетей при их недостаточной теплоизоляции.

Анализ показателей состояния здоровья работающих в производстве антибиотиков свидетельствует о наличии нарушений функционального состояния организма, а в некоторых случаях и развитии профессиональных заболеваний. Характерные проявления токсического действия антибиотиков на организм – упорный кожный зуд, резь в глазах, боль и сухость в горле, частые головные боли, повышенная утомляемость. При воздействии стрептомицина работающие отмечают ослабление слуха и боли в области сердца. Специфическое действие антибиотиков проявляется в поражении органов пищеварения, симптомами которого являются отсутствие аппетита, тошнота, метеоризм, боли в животе. При профессиональном контакте с антибиотиками возможно развитие



анемии, агранулоцитоза, лейкопении и других нарушений в системе крови.

Антибиотики следует отнести к группе так называемых аллергенов, сенсibilизирующее действие которых проявляется в основном в поражении кожи и органов дыхания. Аллергические реакции возникают как при ингаляционном пути поступления в организм, так и при контакте с кожей. Развитию кожной сенсibilизации способствует нарушение целостности кожных покровов. Положительные аллергенные пробы на пенициллин выявлены у 18 %, на стрептомицин – у 18,5 %, на оба антибиотика при сочетанном действии – у 47 % работающих.

У лиц, постоянно контактирующих с антибиотиками (биомицин, левомецетин, тетрациклин, пенициллин), в 50 % случаев развиваются дерматиты, экземы, крапивница, локализующиеся на кистях рук, предплечьях, лице. Поражение кожи начинается с диффузной гиперемии и отека лица (особенно в области век), кистей рук и предплечий. При дальнейшем контакте с антибиотиками возможно развитие острого или подострого рецидивирующего дерматита, переходящего в экзему.

Изменения верхних дыхательных путей выражаются в развитии гиперемии и атрофии слизистых оболочек, преимущественно носа и гортани. При прогрессировании заболевания развиваются астмоидный бронхит и бронхиальная астма.

Одним из проявлений побочного действия антибиотиков является дисбактериоз – нарушение нормальной микрофлоры слизистых оболочек, развиваются вторичные микозы (чаще кандидоз). У работающих наблюдаются запоры, поносы, метеоризм, эрозии и язвы слизистой оболочки кишечника. Вследствие угнетения антибиотиками факторов естественного иммунитета у рабочих отмечается повышенная заболеваемость гриппом, острыми респираторными заболеваниями и болезнями женской половой сферы.

Профилактические мероприятия в производстве антибиотиков должны быть направлены на борьбу с выделением в воздух рабочей зоны вредных веществ. С этой целью в комплексе оздоровительных мероприятий необходимо предусматривать радикальные мероприятия, существенно меняющие ситуации к лучшему. К таким мероприятиям относится замена в технологической рецептуре вредных ингредиентов на безвредные или менее

токсичные соединения, а также автоматизация и механизация технологических процессов. Большое значение имеет эффективная работа общеобменной и местной вентиляции, соблюдение технологического режима. Это не только позволяет устранить или минимизировать действие на работающих вредных химических веществ, но и оптимизировать микроклимат производственных помещений.

Особое внимание в борьбе с загрязнением воздуха вредными веществами должно уделяться герметизации технологического оборудования и коммуникаций, механизации процессов и операций по загрузке, выгрузке и транспортировке сырья, полупродуктов и готовой продукции.

Важное место среди профилактических мероприятий занимает лабораторный контроль за содержанием в воздухе рабочей зоны вредных веществ. В настоящее время установлены ПДК для стрептомицина, окситетрациклина, флоримицина, ампициллина, биовита (по содержанию хлортетрациклина в воздухе), фитобактерина –  $0,1 \text{ мг/м}^3$ ; оксациллина –  $0,05 \text{ мг/м}^3$ , гигромицина Б –  $0,001 \text{ мг/м}^3$ ; олеандомицина –  $0,4 \text{ мг/м}^3$ .

Большое значение имеют также лечебно-оздоровительные мероприятия – организация и проведение предварительных при приеме на работу и периодических медицинских осмотров работающих во вредных условиях труда. Прием на работу в подготовительное, реакторное, сушильное и другие отделения должен проводиться с учетом противопоказаний, предусмотренных для работы в контакте с имеющимися в этих отделениях вредными факторами. Проведение периодических медицинских осмотров направлено на своевременное выявление возможных профессиональных заболеваний. С целью предупреждения алергизации организма и кожно-раздражающего действия химических веществ рекомендуется проведение профилактической десенсибилизации, применение защитных мазей (салициловой), моющих средств и др.

Важное значение в предупреждении заболеваний и укреплении здоровья работающих имеет организация правильного режима питания и отдыха. Наряду с соблюдением принципов рационального питания, рекомендуется выдача молочнокислого колибактерина для профилактики диспептических расстройств у ра-

бочих, а также обогащение пищевых рационов витаминами А, В, РР, С.

Работающим на производстве антибиотиков необходимо строго соблюдать правила личной гигиены – после каждой манипуляции с антибиотиками и химическими веществами мыть руки, после работы принимать душ, менять одежду. Работающие должны быть обеспечены рациональной рабочей одеждой, бельем, обувью, перчатками, рукавицами, противопылевыми респираторами и защитными очками.

### **Гигиена труда в производстве экстракционных препаратов и готовых лекарственных форм**

Фармацевтическая промышленность объединяет предприятия, выпускающие синтетические и фитохимические препараты, антибиотики, витамины, кровезаменители и органопрпараты, различные дозированные лекарственные средства (инъекционные растворы в ампулах, таблетки, драже, капсулы, пилюли, медицинские свечи) мази, эмульсии, аэрозоли, пластыри и др. На предприятиях изготавливают экстрактивные препараты – фармацевтические препараты, полученные обработкой лекарственного сырья механическим путем: выжиманием, вываривание, настаиванием, а также настойки, жидкие и сухие экстракты, сиропы, растворы, капли, таблетки, пластыри. Технологический процесс построен по цеховому принципу и включает галеновый, ампульный, таблеточный, фасовочный, дражировочный и другие цехи.

В качестве исходного лекарственного сырья для получения экстракционных препаратов используются разнообразные вещества растительного, животного и минерального происхождения. Особенностью этого производства являются широкий ассортимент продукции, разнообразие исходного сырья, выпуск многочисленных препаратов в небольшом количестве (малотоннажность), разнообразие оборудования, применяемого для основных технологических и вспомогательных операций. Эти производства часто работают по совмещенной технологической схеме, то есть аппаратура устроена и размещена таким образом, чтобы на ней можно было получать различные лекарственные препараты, но сходные по технологическому регламенту изготовления.

## Гигиеническая характеристика условий труда при изготовлении фитопрепаратов

Фитопрепараты получают из лекарственного растительного сырья. Их разделяют на две группы: препараты из свежих растений и препараты из высушенного растительного сырья. Препараты из свежих растений – это соки и извлечения. При их изготовлении в случае нарушения герметичности аппаратуры и низкой эффективности работы вентиляции на работающих могут воздействовать пары экстрагентов (дихлорэтана, эфира, спиртов и др.). Неблагоприятными в гигиеническом отношении следует считать операции по измельчению свежих лекарственных трав, так как капельки сока и мелкие частицы могут попадать в органы дыхания, на кожу открытых частей тела (руки, лицо) и оказывать кожно-раздражающее и сенсибилизирующее действие.

К препаратам из высушенного растительного сырья относятся настойки и экстракты. *Настойки* – это спиртовые и спирто-эфирные извлечения из сухого растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента. Настойки получают путем настаивания, перколяции (непрерывного фильтрования через фильтр) и растворения экстрактов.

*Экстрактивные препараты* – концентрированные вытяжки из сухого растительного сырья, очищенные от балластных веществ. По концентрации различают жидкие, густые и сухие экстракты. Основными операциями в технологической схеме получения экстрактов являются:

- экстрагирование сухого растительного сырья;
- отделение жидкой фазы от твердой путем отстаивания, фильтрования, центрифугирования и прессования;
- отгонка экстрагентов – воды, эфира, спирта, хлороформа и др. путем выпаривания (густые экстракты) или сушки под вакуумом (сухие экстракты).

Способы экстрагирования делят на статические и динамические. В гигиеническом отношении наиболее прогрессивными являются методы динамической экстракции, основанные на постоянной смене экстрагента или экстрагента и сырья.

Густые экстракты получают путем выпаривания (сгущения) жидких экстрактов в вакуум-выпарных аппаратах при температуре 50° – 60° С.

Сухие экстракты представляют собой извлечения из сухого растительного сырья. Их получают путем дальнейшего высушивания густого экстракта в вакуум-вальцевой сушилке или сушки несгущенной вытяжки в распылительной сушилке.

Условия труда при изготовлении экстракционных препаратов характеризуются возможностью воздействия на работающих пыли лекарственных растений, выделяющейся в процессе измельчения растительного сырья, его просеивания, транспортировки, загрузки, выгрузки и др. Так, загрузка лекарственного растительного сырья в перколяторы сопровождается загрязнением воздуха рабочей зоны пылью лекарственных трав. Ее концентрация зависит от вида растительного сырья, степени его измельчения, массы и др. К примеру, концентрация пыли элеутерококка при загрузке его в перколяторы в 2–4 раза превышает таковую при загрузке корня валерианы.

Лекарственная пыль, в зависимости от физических свойств и химического строения, может оказывать общетоксическое, кожно-раздражающее, аллергенное воздействие на организм. Например, при загрузке трава белладонны, содержащая алкалоиды группы атропина, попадая на кожу, вызывает ее раздражение. При продолжительном воздействии, особенно при попадании пыли этой травы через дыхательные пути, токсическое действие проявляется головокружениями, общим возбуждением, учащением пульса и дыхания. Кожно-раздражающее действие оказывает пыль красного перца, шалфея, полыни и др. Описаны случаи аллергических поражений при контакте с пылью лимонника, ликоподия и других трав.

Получение экстрактивных препаратов сопряжено с загрязнением воздуха рабочей зоны парами экстрагентов и растворителей (спирт, эфир, хлороформ, дихлорэтан и др.). Например, высокие концентрации паров этилового спирта были обнаружены на ряде предприятий в помещении по изготовлению спиртовых растворов, где в 20–30 % взятых проб содержание паров в воздухе рабочей зоны превышало ПДК.

На отдельных участках производства рабочие подвергаются комплексному воздействию химических веществ, избыточного тепла и шума. Характер и степень выраженности воздействия химического фактора на работающих в цехах определяется степенью совершенства применяемого оборудования, составом ле-

карственного сырья, а также строительно-планировочными решениями помещений и организацией в них воздухообмена.

На тех предприятиях, где при изготовлении экстракционных препаратов широко используется герметизированная аппаратура, а процессы загрузки, выгрузки и транспортировки полуфабрикатов и готовых лекарственных форм механизированы, концентрация в воздухе паров и аэрозолей экстрагентов и лекарственных средств не превышали допустимых уровней. Вместе с тем, нарушение герметичности оборудования и коммуникаций, использование ручного труда, наличие открытых поверхностей, прерывистость технологических процессов, несовершенство вентиляционных устройств являются причинами высокой запыленности и загазованности воздуха цехов.

Важнейшим оздоровительным мероприятием в цехах по производству экстрактивных препаратов является рационализация технологических процессов с широким внедрением средств автоматизации и механизации. Герметизация оборудования, коммуникаций, транспортеров является важным звеном в системе профилактических мер. Существенное значение в оздоровлении условий труда имеет приточно-вытяжная вентиляция – местные вытяжные устройства у дробилок, вибросит, мест загрузки и выгрузки сырья и вспомогательных ингредиентов и др.

Важную роль в обеспечении нормальных условий труда имеет планировка цехов. Большое значение в предупреждении вредного влияния производственных факторов имеют средства индивидуальной защиты. Рабочие, обслуживающие дробилки, мельницы, сита, шнековые и ленточные транспортеры, должны быть обеспечены спецодеждой, защитными очками, перчатками, респираторами. Кроме того, аппаратчики, контактирующие с органическими экстрагентами, должны иметь противогазы с фильтрующей коробкой.

### **Гигиеническая характеристика условий труда в производстве лекарств в ампулах**

Технологический процесс производства лекарств в ампулах осуществляется в ампульном цехе фармацевтического завода. Производственный цикл изготовления ампул состоит из следующих операций:

- изготовление ампул;

- подготовка инъекционного раствора и заполнение ампул (ампулирование);
- запайка ампул;
- стерилизация;
- контроль;
- маркировка;
- упаковка.

Ампулы изготавливаются в отделении ампульного цеха при помощи специальных аппаратов из пустотелых длинных химически устойчивых стеклянных трубок – дротов. Дрот моют, укрепляют на карусельных полуавтоматах или автоматах, где с помощью газовых горелок из него изготавливают ампулы. Затем ампулы с открытыми капиллярами подвергают мойке в вакуумных полуавтоматах. Для более эффективной мойки в последние годы используется обработка ампул ультразвуком. Вымытые ампулы сушат горячим воздухом в сушильных шкафах и транспортируют в отделения заполнения ампул.

На этом участке работающие подвергаются воздействию окиси углерода и высокой температуры (до 28 °С). Основным источником выделения вредных веществ и высокой температуры является процесс сжигания природного газа в газовых горелках ампульных машин.

При нарушении правил уборки помещений, в частности, при удалении пыли механическим способом и сдуванием с поверхности ампульных машин, концентрация стеклянной пыли может превышать ПДК в 2 и более раз.

Подготовка инъекционного раствора начинается с обработки растворителя, в качестве которого применяется вода, различные масла (персиковое, миндальное, арахисовое и др.), синтетические и полусинтетические соединения. Обработка воды для инъекций осуществляется в высокопроизводительных дистилляторах, обеспечивающих соответствующее ее качество, включая и апиrogenность.

Ампулирование производится шприцевым или вакуумным методом: при первом ампулы наполняют раствором автоматически с помощью шприца, при втором в ампуле создается вакуум, после снятия которого погруженная в инъекционный раствор ампула заполняется. Наполнение ампулы лекарственным веществом требует идеальной чистоты, поэтому к технологическим опера-

циям, планировке, отделке и содержанию помещений предъявляются особо строгие санитарные требования. Стены цеха должны быть облицованы плиткой или покрыты масляной краской. Материал пола должен быть устойчив к действию воды, дезинфицирующих средств, органических растворителей и других химических веществ. Этим требованиям в большей мере соответствуют плитки из поливинилхлорида, релина. Важным условием является очистка приточного воздуха и его обеззараживание с помощью бактерицидных ламп. В помещении цеха необходимо систематически проводить влажную уборку.

При подготовке инъекционных растворов и заполнении ими ампул воздух рабочей зоны может загрязняться растворителями и лекарственными веществами. Наиболее неблагоприятны в гигиеническом отношении операции по получению растворов лекарственных веществ, в частности, дозирование порошкообразных лекарств и загрузка их в реакторы ручным способом.

В целях оздоровления условий труда на этом этапе необходимо проведение комплекса санитарно-технических мероприятий, направленных на предупреждение загрязнения воздуха химическими соединениями. Важно соблюдение работающими правил личной гигиены и использование ими средств индивидуальной защиты.

Запайка ампул проводится на полуавтоматах. Основными вредными факторами на этом участке, как и при изготовлении ампул, являются высокая температура воздуха и наличие в нем окиси углерода. Концентрация окиси углерода, выделяющейся при сжигании природного газа на карусельных полуавтоматах, на ряде предприятий была почти в 2 раза выше, чем при запайке ампул на конвейерных линиях.

Наиболее эффективным санитарно-техническим мероприятием по борьбе с имеющимися вредными факторами является устройство рациональной приточно-вытяжной вентиляции с преобладанием вытяжки над притоком. Большое внимание должно уделяться использованию средств индивидуальной защиты рук и глаз (перчатки и защитные очки).

После запайки ампулы проверяют на герметичность, стерилизуют и направляют на контроль. Контроль заключается в проверке каждой! изготовленной ампулы на отсутствие механиче-



ских примесей и микроорганизмов, а также в определении количественного содержания действующих веществ.

Проверка на механические включения проводится визуально или с помощью соответствующих оптических устройств. Визуальный контроль ампул осуществляется в затемненном помещении (общая освещенность около 5 лк) на специальном световом стенде, на рабочем месте, у которого освещенность должна быть не менее 1000 лк.

Визуальный контроль сопряжен со значительным зрительным напряжением, занимающим около 85 % рабочего времени. Кроме того, при контроле ампул работающий длительное время находится в вынужденном положении сидя и испытывает значительную нагрузку на мелкие мышцы кистей рук. Это обусловлено тем, что необходимо удерживать до четырех ампул в одной руке, после нескольких встряхиваний веерообразно разворачивать их перед световым экраном для определения механических загрязнений лекарственного вещества. Эта операция многократно повторяется в течение смены и может привести к развитию тендовагинита и координаторного невроза. Монотонность и однообразие работы в темном помещении отрицательно сказываются на эмоциональном состоянии работающих.

Для профилактики неблагоприятного воздействия указанных факторов необходим периодический осмотр работающих окулистом. При первых признаках снижения остроты зрения и появления близорукости следует переводить их на другие участки. Через каждые два часа работы необходимо устраивать перемены для производственной гимнастики. С целью поддержания положительных эмоций и хорошего настроения создается музыкальный фон.

Визуальный контроль ампул трудоемок и не всегда объективен. К концу рабочего дня увеличивается число ошибок, поэтому в настоящее время применяется более прогрессивный в гигиеническом отношении способ контроля ампул с помощью оптических устройств. Он не требует от работающих постоянного зрительного напряжения, более производителен и объективен.

## **Гигиеническая характеристика условий труда при изготовлении таблеток**

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой спрессованные порошки или их смеси из уже готовых лекарственных препаратов. По способу изготовления таблетки делятся на прессованные и тритурационные. Наиболее распространенными являются прессованные таблетки.

В состав таблетки, кроме лекарственного вещества, входят вспомогательные компоненты, которые в зависимости от назначения разделяют на:

- разбавители, которые вводят в таблетку с целью достижения необходимой массы (крахмал, молочный сахар, свекловичный сахар, глюкоза, окись магния, каолин, сорбит и др.);

- разрыхлители – соединения, обеспечивающие механический распад таблетки в желудке или кишечнике. Это вещества, разрушающие таблетку за счет ее набухания (агар-агар, желатин и др.) или газообразования (гидрокарбонат натрия с лимонной или виннокаменной кислотой), или вещества, улучшающие смачиваемость (крахмал, твины, спены и др.);

- скользящие или смазывающие вещества, которые вводят в таблетку для ее лучшего скольжения (крахмал, тальк, парафин, стеариновая кислота, силикат алюминия и др.);

- связывающие и склеивающие вещества, применяемые для увеличения прочности гранул и таблеток (глюкоза, этилцеллюлоза, альгиновая кислота и др.).

Изготовление таблеток включает три основные производственные операции: смешение, гранулирование (зернование) и прессование (таблетирование).

Лекарственные вещества, предназначенные для таблетирования, доставляют на фармацевтический завод и хранят на складе в стандартной упаковке. По мере надобности их доставляют в таблеточный цех. Далее выполняются подготовительные операции: подсушивание, измельчение, просеивание лекарственных и вспомогательных компонентов. На этом этапе работающие подвергаются воздействию пыли различных веществ, причем через дыхательные пути в организм может поступать одновременно пыль нескольких веществ.

Требуемые ингредиенты смешиваются и перемешиваются в смесителях. Для последующей грануляции таблеточная масса, уже в другой емкости, увлажняется склеивающим веществом.

Грануляция – это превращение порошкообразного материала в зерна определенной величины с целью улучшения сыпучести таблетлируемой смеси и предотвращения ее расслаивания. Грануляция достигается различными способами – размолотом, продавливанием; существует и структурная грануляция. Грануляция проводится в специальных грануляторах. Чаще используют влажное гранулирование, после которого необходимо подсушивание гранул в сушильных шкафах при температуре 30–40° С. Кроме того, используются способы сушки с помощью инфракрасных лучей, токов высокой частоты и др.

Для обеспечения качественного прессования полученный гранулят опудривают в опудривателе тальком, крахмалом, твином и другими скользящими веществами. Далее производится прессование (таблетирование) в таблеточных машинах. Процесс получения таблеток включает дозирование материала, прессование, выталкивание таблетки из матрицы и сбрасывание ее в приемник. Основными деталями таблеточной машины являются матрица, представляющая собой стальной диск с цилиндрическими отверстиями для таблетки, и пуансоны – стальные стержни для выдавливания прессуемой массы в матрицу. Таблеточные машины работают автоматически.

Тритурационные таблетки, в отличие от прессованных, получают путем втирания увлажненной лекарственной массы в специальную форму с последующим ее выталкиванием при помощи поршней-пуансонов и высушиванием при температуре около 40° С. Таким способом изготавливают таблетки нитроглицерина; перспективен этот способ и для других лекарственных препаратов.

На всех этапах работы в таблеточном цехе работающие подвергаются воздействию пыли лекарственных и вспомогательных веществ. Это основная производственная вредность таблеточного цеха. Максимальные концентрации пыли отмечены при смешении, грануляции, сушке гранулята и его опудривании. Отдельные компоненты лекарственной пыли могут усиливать действие смешанной пыли на организм работающих.

Интенсивный шум от таблеточных машин и высокая температура воздуха являются дополнительными неблагоприятными физическими производственными факторами, усугубляющими действие лекарственной пыли.

Для профилактики воздействия производственной вредности в таблеточном цехе необходимо проводить такие технологические мероприятия, как автоматизация и механизация основных и вспомогательных процессов, что позволяет обходиться без ручного труда в зоне высокой запыленности и высокого уровня шума, уменьшать физические нагрузки на работающих. Необходима максимальная герметизация оборудования. Процессы загрузки, выгрузки и транспортировки сыпучих веществ должны быть механизированы.

Большое значение имеет устройство рационального воздухообмена в цехе. Необходимо устройство местной вытяжной вентиляции у мест наибольшего образования пыли, прежде всего у смесителей, грануляторов, опудривателей, сушильных аппаратов, таблеточных машин. В сушильном, прессовочном, грануляционном и других отделениях наряду с местной вытяжной вентиляцией должна быть оборудована общеобменная приточно-вытяжная вентиляция.

Для борьбы с шумом эффективно совершенствование таблеточных машин, облицовка стен шумопоглощающими панелями, размещение машинного отделения в отдельном помещении.

С целью профилактики производственного травматизма таблеточные машины должны иметь соответствующие ограждения, а работающие должны проходить инструктаж по технике безопасности. Кроме того, они должны быть обеспечены спецодеждой и средствами индивидуальной защиты – защитными перчатками, противопылевыми респираторами, антифонами, вкладышами в наружный слуховой проход, а также лечебно-профилактическим питанием. Все работающие в таблеточном цехе должны проходить при поступлении на работу предварительные, а затем периодические медицинские осмотры.

## Гигиеническая характеристика условий труда в производстве драже

Драже – твердая дозированная лекарственная форма, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Дражированию подвергают таблетки для маскировки их неприятного вкуса или запаха, из эстетических соображений, для защиты составных частей таблетки от неблагоприятных внешних воздействий, предохранения действующего начала таблетки от разрушения в желудке.

Сметанообразную массу, состоящую из лекарственных и вспомогательных веществ, готовят с помощью сахарного сиропа или крахмального клейстера. Дражирование производят в обдукторах – дражировальных котлах, которые представляют собой косо поставленные вращающиеся котлы эллипсоидной формы. К обдуктору подводится трубопровод, по которому внутрь котла подается горячий воздух.

В процессе дражирования лекарственная форма (таблетка, пилюля) или сахарные гранулы загружаются в обдуктор и смачиваются соответствующим обволакивающим раствором. При вращении котла и одновременном воздействии горячего воздуха происходит покрытие лекарственной формы и ее подсушивание.

Основными производственными вредностями в этом отделении являются высокая температура воздуха (до 30° С) и интенсивный шум, источником которого служат работающие моторы и ударяющиеся друг о друга лекарственные формы при их перемешивании.

При надежной герметизации оборудования и эффективной работе приточно-вытяжной вентиляции содержание лекарственной пыли в воздухе на рабочих местах аппаратчиков у обдукторов не превышает ПДК.

Меры профилактики в дражировочном отделении должны быть направлены на устранение шума. С этой целью обдукторы устанавливают на шумоизолирующие прокладки, стены помещения облицовывают шумогасящими материалами. Для борьбы с пылевыделением обдукторы оборудуют бортовыми отсосами, в цехе устраивают общеобменную приточно-вытяжную вентиляцию.

Работающие в отделении дражировки должны проходить медицинские осмотры, обеспечиваться средствами индивидуальной защиты (антифоны, рис. 11, 12, с.) и получать лечебно-профилактическое питание.

**GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика) – система норм, правил и указаний в отношении производства:**

- лекарственных средств;
- медицинских устройств;
- изделий диагностического назначения;
- продуктов питания;
- пищевых добавок;
- активных ингредиентов.

Первые правила GMP были приняты в 1963 г. в США. В настоящее время около 140 стран мира признают Систему сертификации фармацевтической продукции в международной торговле, основанную на GMP. Национальные правила GMP применяются более чем в 40 странах. Кроме того, существуют региональные правила GMP: правила GMP стран-участниц "Соглашения по фармацевтическому контролю" (GMP PIC), правила GMP стран Европейского Союза (GMP EU), правила GMP ASEAN (членов Ассоциации стран Юго-Восточной Азии), а также международные правила ВОЗ (GMP WHO).

Стандарт GMP позволяет регулировать и оценивать параметры производства и лабораторной проверки качества продукции. Для стандартизации качества медицинского обслуживания населения также применяются стандарты:

GLP (Good Laboratory Practice) – надлежащая лабораторная практика;

GCP (Good Clinical Practice) – надлежащая клиническая практика;

GDP (Good Distribution Practice) – надлежащая дистрибьюторская практика.

Стандарт GMP представляет собой пакет документов, в которых прописаны требования к этапам производства лекарственных средств, фармацевтических субстанций и активных фармацевтических ингредиентов: от требований к чистоте субстанции, воды, вспомогательных веществ и производственного контроля качества продукции до уровня подготовки персонала.

В России в феврале 1998 г. вступил в силу совместный Приказ Минздрава и Минэкономики России о введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств».

В соответствии с этими правилами, с 1 июля 2000 г. ввод в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции осуществляются лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте.

Российский стандарт GMP был разработан Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ). Постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 г. был утвержден ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который гармонизирован с правилами GMP (Good Manufacturing Practice for medicinal products) Европейского Союза.

Правила GMP – ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроль качества лекарственных средств» – являются аналогом европейских Правил GMP ЕС на русском языке. Взамен ГОСТа Р 52249-2004, 1 января 2010 г. был введен в действие Национальный стандарт Российской Федерации – ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроль качества лекарственных средств», который содержит основные требования и 20 приложений.

Настоящий Стандарт устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных.

Стандарт распространяется на все виды лекарственных средств и устанавливает общие требования к их производству и контролю качества, а также специальные требования к производству активных фармацевтических субстанций и отдельных видов лекарственных средств.

### **Гигиенические аспекты требований GMP**

**Гигиена персонала.** На предприятии должны быть разработаны и внедрены инструкции по личной гигиене персонала с учетом особенностей конкретного производства. Инструкции должны устанавливать требования к состоянию здоровья сотрудников,

соблюдению ими личной гигиены и правилам ношения одежды. Данные инструкции должны соблюдать все сотрудники, связанные с нахождением в производственных помещениях и помещениях контроля качества. Руководство предприятия несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения.

Все лица, принимаемые на работу, должны пройти медицинский осмотр. На предприятии должны быть разработаны и внедрены инструкции с перечнем показателей состояния здоровья, которые могут оказать влияние на качество продукции. В случаях, связанных с производственной необходимостью или состоянием здоровья, сотрудники должны пройти повторный медицинский осмотр. Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела к производству лекарственных средств не допускаются.

Одежда сотрудника, входящего в производственные помещения, должна соответствовать назначению этого помещения.

В производственных и складских зонах запрещаются: курение, прием пищи или питье, жевание резинки, хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных средств. Не допускается любая деятельность, нарушающая установленные правила гигиены в производственных помещениях или других местах, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.

Не допускается непосредственный контакт операторов с открытой продукцией или любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией.

Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.

Специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции, например, стерильных препаратов, приведены в Приложениях к настоящему Стандарту.

**Помещения и оборудование.** При эксплуатации помещений следует соблюдать меры предосторожности, при этом проведение технического обслуживания и ремонта не должно оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с письменными инструкциями.



Освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния на работу оборудования и лекарственные средства во время их изготовления и хранения.

При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникания в них насекомых или животных.

В помещения не должны допускаться лица, не имеющие права доступа в них. Производственные, складские помещения и помещения контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.

Риск загрязнения материалов и продукции, создаваемый окружающей средой производственных помещений (зданий), должен быть минимальным при условии соблюдения всех мер защиты.

Планировочные решения рабочих зон и зон хранения внутри производства должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводить к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, перекрестного загрязнения и ошибочного выполнения или пропуска любых операций по производству или контролю.

Если исходные и первичные упаковочные материалы, промежуточные или нерасфасованные продукты подвергаются воздействию окружающей среды, внутренние поверхности помещений (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, не иметь открытых соединений и трещин, не выделять частиц и должны обеспечивать возможность беспрепятственной и эффективной уборки, а также, при необходимости, дезинфекции.

Конструкция и размещение труб, осветительных приборов, оборудования, вентиляции и т.п. не должны иметь мест, труднодоступных для очистки. По возможности, их обслуживание должно осуществляться с внешней стороны производственных помещений.

Трубопроводы для стоков (канализация) должны иметь необходимые размеры и быть оборудованы устройствами, предотвращающими обратный поток. Следует избегать применения от-

крытых желобов. При необходимости, они должны быть неглубокими для удобства очистки и дезинфекции.

В производственных зонах, в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и требований к окружающей среде, следует предусмотреть эффективную систему вентиляции с обеспечением требуемой температуры и, при необходимости, влажности воздуха и его фильтрации.

Исходные материалы взвешивают, как правило, в специально оборудованных для этого помещениях.

Если выполнение работы сопровождается выделением пыли (например, при отборе проб, взвешивании, смешении, производственных операциях и упаковке сухих продуктов), необходимо предусмотреть меры по предотвращению перекрестного загрязнения и проведению очистки.

При проектировании (в т. ч. разработке планировочных решений) помещений для упаковки лекарственных средств следует предусмотреть специальные меры, предотвращающие перепутывание или перекрестное загрязнение материалов и продукции.

Производственные помещения должны быть хорошо освещены, особенно в местах проведения визуального контроля.

**Зоны складирования.** Зоны складирования должны иметь достаточную вместимость для обеспечения надлежащего хранения различных категорий материалов и продукции (исходного сырья и упаковочных материалов; промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции; продукции, находящейся в карантине; разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной продукции).

При проектировании и организации зон складирования следует обеспечить надлежащие условия хранения. Зоны складирования должны быть чистыми и сухими, в них должен быть обеспечен требуемый температурный режим. При необходимости следует обеспечивать специальные условия хранения (температура, влажность воздуха и т.п.) и их контроль.

**Зоны контроля качества.** Лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных помещений. Это особенно важно для лабораторий контроля биологических, микробиологических препаратов или радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга.

Проект контрольных лабораторий должен соответствовать требованиям к выполняемым в них операциям. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестного загрязнения, а также для хранения образцов и документации.

Для размещения чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электромагнитных полей, вибрации, повышенной влажности воздуха или других внешних факторов, могут быть предусмотрены отдельные помещения.

**Вспомогательные зоны.** Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон. Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины должны иметь удобный доступ; их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается выход из туалетов непосредственно в производственные или складские зоны.

### **Производство стерильных лекарственных средств по правилам GMP**

**Принципы производства.** К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, которые направлены на сведение к минимуму риска загрязнения микроорганизмами, частицами и пирогенами.

Производство стерильной продукции должно быть организовано в чистых помещениях (зонах) с воздушными шлюзами для обеспечения доступа персонала и/или перемещения оборудования и материалов. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты по соответствующему стандарту, а воздух должен подаваться через фильтры необходимой эффективности.

Процессы производства стерильных лекарственных средств разделяются на две категории:

- предусматривающие финишную стерилизацию (т.е. стерилизацию в герметичной первичной упаковке);
- проводимые в асептических условиях на одном или всех этапах производства.

Для обеспечения соответствия чистых помещений (чистых зон) требованиям, предъявляемым к эксплуатируемому состоянию, проектом должно предусматриваться соответствие заданным классам чистоты воздуха в оснащённом состоянии. *Оснащённое состояние* – состояние, в котором чистое помещение по-

строено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

*Эксплуатируемое состояние* – состояние чистого помещения, в котором технологическое оборудование функционирует в требуемом режиме с заданным числом работающего персонала.

Требования к оснащенному и эксплуатируемому состояниям должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Чистые зоны при производстве стерильных лекарственных средств разделяются на четыре типа:

**А** – локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, зоны наполнения, укупорки; зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, в таких зонах используют однонаправленный (ламинарный) поток воздуха, обеспечивающий в незамкнутой чистой зоне однородную скорость 0,36-0,54 м/с. В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшей скоростью;

**В** – зона, непосредственно окружающая зону А и предназначенная для асептического приготовления и наполнения;

**С и D** – чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

#### **Классификация чистых помещений и чистых зон**

Чистые помещения и чистые зоны следует классифицировать по ГОСТ ИСО 14644-1 (табл. 7).

Таблица 7

*Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждой зоны*

| Зона | Максимально допустимое число частиц в 1 м <sup>3</sup> воздуха при размере частиц, равном или большем |         |                             |                     |
|------|---|---------|-----------------------------|---------------------|
|      | в оснащённом состоянии  |         | в эксплуатируемом состоянии |                     |
|      | 0,5 мкм   | 5,0 мкм | 0,5 мкм                     | 5,0 мкм             |
| А    | 3520  | 20      | 3520                        | 20                  |
| В    | 3520  | 29      | 352000                      | 2900                |
| С    | 352000  | 2900    | 3520000                     | 29000               |
| D    | 3520000   | 29000   | Не регламентируется         | Не регламентируется |

Порядок подтверждения класса чистоты при аттестации (испытании) и порядок текущего контроля различаются.

При аттестации зон А на класс чистоты объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее  $1 \text{ м}^3$  для каждой точки отбора проб.

**Зоне А** соответствует класс чистоты воздуха 4, 8 ИСО, определяемый требованием к концентрации частиц с размерами  $\geq 5,0$  мкм.

**Зоне В** в оснащённом состоянии соответствует класс 5 ИСО для обоих значений пороговых размеров частиц.

**Зоне С** (оснащённое и эксплуатируемое состояние) соответствуют классы чистоты 7 ИСО и 8 ИСО соответственно.

**Зоне D** (оснащённое состояние) соответствует класс чистоты 8 ИСО.

### **Текущий контроль чистых помещений и чистых зон**

Точки отбора проб для текущего контроля выбирают на основе анализа риска и результатов, полученных при аттестации или испытании чистых помещений и/или чистых зон.

Контроль концентрации частиц в зонах А должен проводиться в течение всего времени выполнения критических процессов, включая операции сборки оборудования, за исключением случаев, когда загрязнения могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы и радиоактивные вещества). В этих случаях контроль при подготовке оборудования следует проводить до появления риска. Контроль следует также проводить при имитации процесса. Периодичность контроля зон А и объем проб должны быть такими, чтобы выявить все вмешательства и любые нарушения в работе. При превышении значений пределов предупреждения должны подаваться сигналы тревоги.

В табл. 8 представлены рекомендуемые предельные значения допустимого микробного загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии.

Таблица 8

*Рекомендуемые предельные значения допустимого микробного загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии*

| Зона | Рекомендуемые предельные значения микробного загрязнения (а) |   |   |  |
|------|--|---|---|--|
|      | В воздухе, КОЕ/м <sup>3</sup>                                | Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч (b) | Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина | Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка |
| A    | < 1  | < 1   | < 1   | < 1  |
| B    | 10   | 5   | 5   | 5  |
| C    | 100  | 50  | 25  | -  |
| D    | 200  | 100   | 50  | -  |

(а) - указаны средние значения.  
 (b) - допускается экспонирование отдельных седиментационных пластин менее 4 ч.

### **Изолирующая технология**

Применение изолирующей технологии сводит к минимуму влияние человека на технологические зоны. В асептическом производстве это позволяет значительно снизить риск микробного загрязнения продукции из окружающей среды. В изоляторах и передаточных устройствах всех типов должны выполняться установленные требования к качеству воздуха. При этом следует учитывать, в какой степени возможны утечки (повреждения), вызванные особенностями конструкции или материалов изолятора. Передаточные устройства могут быть разными: от конструкций с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, предусматривающих проведение стерилизации.

Процесс передачи материалов внутрь и наружу изолятора является одним из наиболее сильных потенциальных источников загрязнений. Изолятор предназначен для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции. Допускается организация рабочих зон внутри изолятора без одностороннего (ламинарного) потока воздуха.

Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения.

### **Технология «выдувание - наполнение – герметизация»**

Устройство «выдувание - наполнение – герметизация» представляет собой устройство специальной конструкции, в котором

в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются упаковки, которые наполняются продуктом и герметизируются. Все эти операции проводятся в пределах одного автоматического комплекса. Устройство «выдувание – наполнение – герметизация», используемое в асептическом производстве и имеющее зону А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено в зоне С, но при условии использования персоналом одежды, применяемой в зонах А и В. Окружающая среда в оснащённом состоянии должна соответствовать установленным требованиям по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии – только по микроорганизмам.

### **Продукты, подлежащие финишной стерилизации**

Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и приготовление большинства продуктов должна проводиться, по крайней мере, в зоне D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень загрязнения микроорганизмами и частицами перед стадиями фильтрации и стерилизации. При повышенном риске загрязнения микроорганизмами (например, когда продукт является хорошей питательной средой для микроорганизмов или он должен храниться в течение длительного времени до стерилизации, или процесс проводят, в основном, на незакрытом оборудовании) технологические операции следует проводить в зоне С.

Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, должно проводиться, по крайней мере, в зоне С.

### **Асептическое производство**

Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки должны проводиться, по крайней мере, в зоне D. Операции со стерильными исходными материалами и компонентами, если на последующих стадиях процесса не предусмотрена их стерилизация или фильтрация через фильтры, удерживающие микроорганизмы, должны проводиться в зоне А.

Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в зоне С. Если фильтрация не предусмотрена, приготовление материалов и продуктов должно проводиться в зоне А.

Операции по переработке и наполнению приготовленных в асептических условиях продуктов следует проводить в зоне А.

Транспортировка частично закрытых первичных упаковок, например, при лиофильной сушке, должна до завершения укупорки проводиться либо в зоне А, либо в герметичных передаточных устройствах, перемещаемых в зоне В.

Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий должно проводиться в зоне А, если продукт находится в открытом виде и не подлежит последующей фильтрации.

### Персонал

В чистых зонах допускается нахождение только минимально необходимого числа персонала.

Не допускается вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с материалами из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе.

В чистых зонах персоналу запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также применять косметику.

Переодеваться и мыться следует в соответствии с инструкциями, чтобы свести к минимуму риск загрязнения одежды, предназначенной для чистых зон, и загрязнения самих чистых зон.

К одежде, предназначенной для зон различных типов, предъявляются следующие требования:

- **Зона D:** головной убор должен закрывать волосы. Борода (при ее наличии) также должна быть закрыта специальной маской. Следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, надеваемые поверх обуви.

- **Зона C:** головной убор должен закрывать волосы. Борода и усы (при их наличии) также должны быть закрыты. Следует носить костюм (комбинезон), плотно облегающий запястья, с воротником-стойкой, и соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц.

- **Зоны А и В:** головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии). Края головного убора должны быть убраны под воротник костюма. Следует носить маску, стерильные, неопудренные резиновые или полимерные перчатки и стерильные (или дезинфицированные) бахилы. Ниж-



няя часть брюк должна быть заправлена внутрь бахил, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда не должна выделять волокон или частиц и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела.

Каждый работник в зонах А и В должен быть обеспечен чистой стерильной одеждой (стерилизованной или прошедшей необходимую обработку) на каждую смену. Во время работы перчатки следует регулярно дезинфицировать.

При обработке и обращении с одеждой для чистых помещений должно быть исключено накопление загрязнений, которые могут от нее впоследствии отделиться. Эти операции следует выполнять в соответствии с инструкциями. Желательно иметь отдельные участки для подготовки такой одежды (прачечные). При неправильной подготовке одежды могут повреждаться волокна ткани и увеличивается риск отделения частиц.

### **Помещения**

Для того, чтобы свести к минимуму отделение частиц или микроорганизмов или их накопление, обеспечить возможность их многократной обработки моющими и дезинфицирующими средствами, все открытые поверхности в чистых зонах должны быть гладкими, непроницаемыми, без трещин и изломов.

Количество выступающих частей оборудования, полок и стеллажей должно быть минимальным. Конструкция дверей должна предусматривать отсутствие труднодоступных для очистки мест. По этой причине применение раздвижных дверей может быть нежелательным.

Подвесные потолки должны быть герметичными с целью предотвращения попадания загрязнения из пространства над ними.

Монтаж трубопроводов, воздуховодов и другого оборудования следует выполнять так, чтобы не было труднодоступных для очистки зон и поверхностей, а также негерметичных мест.

Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах А и В, применяемых для асептического производства. При удалении стоков в чистых помещениях более низких классов следует предусматривать трапы (гидрозатворы) для предотвращения обратного потока.

Комнаты (помещения) для переодевания должны проектироваться по принципу воздушных шлюзов. Они должны обеспечивать физическое разделение различных этапов переодевания, чтобы свести к минимуму загрязнение технологической одежды частицами и микроорганизмами, и эффективное обтекание помещений потоком отфильтрованного воздуха. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания. Устройства для мытья рук следует, как правило, устанавливать только в передней части комнаты (помещения) для переодевания.

Обе двери воздушного шлюза не должны быть одновременно открыты. Для предотвращения открывания более одной двери одновременно следует предусмотреть систему блокировки или оповещения (визуальную и/или звуковую).

Система вентиляции должна поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам более низкого класса и соответствующий поток воздуха при всех условиях функционирования, а также эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Соседние помещения различных классов должны иметь перепад давления 10 – 15 Па (рекомендуемый диапазон). Особое внимание следует уделять защите зон с большей степенью риска, т.е. непосредственному окружению открытого продукта или компонентов, контактирующих с продуктом. При работе с некоторыми материалами (патогенными, высокотоксичными, радиоактивными и пр.) или живыми вирусами, бактериями и препаратами из них могут потребоваться специальные способы подготовки воздуха и обеспечения перепада давления. Для некоторых операций может потребоваться деконтаминация оборудования и обработка удаляемого воздуха.

### **Оборудование**

Ленты конвейеров не должны пересекать разделительный барьер между зонами А или В и производственной зоной с меньшей чистотой воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации (например, в туннеле стерилизации).

Конструкция, установка и расположение оборудования, фитингов (мест соединения) и зон обслуживания должны предусматривать возможность работы с оборудованием, его технического обслуживания и ремонта снаружи чистой зоны. В случае

необходимости проведения стерилизации ее следует выполнять после максимально полной (насколько это возможно) разборки оборудования.

Не допускается эксплуатация оборудования подготовки воды сверх проектной мощности. Приготовление, хранение и распределение воды для инъекций должны быть такими, чтобы исключить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше 70 °С.

Все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы подготовки, хранения и распределения воды и пр.) подлежит аттестации (испытаниям) и плановому техническому обслуживанию.

### **Очистка и дезинфекция**

При проведении дезинфекции чистых помещений не следует ограничиваться только одним дезинфицирующим средством.

Следует контролировать микробное загрязнение моющих и дезинфицирующих средств. Растворы должны находиться в предварительно обработанных контейнерах. Хранение растворов, для которых не предусмотрена последующая стерилизация, допускается только в течение определенного периода времени. В зонах А и В следует применять только стерильные моющие и дезинфицирующие средства.

С целью уменьшения микробного загрязнения недоступных для очистки мест может использоваться газовая дезинфекция (фумигация)

### **Технологический процесс**

Не допускается приготовление лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, применяемых для производства других лекарственных средств. Операции наполнения вакцинами убитых организмов или экстрактами бактерий после их инактивации могут быть проведены в тех же помещениях, что и операции наполнения другими стерильными лекарственными средствами.

Источники водоснабжения, оборудование подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному контролю на нали-

чие химических и биологических загрязнений и, в необходимых случаях, на эндотоксины.

В чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, любая деятельность должна быть сведена к минимуму; передвижения персонала должны соответствовать установленным правилам и контролироваться, чтобы избежать выделения частиц и микроорганизмов вследствие повышенной активности персонала.

Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией упаковки, деталей и оборудования, а также между их стерилизацией и использованием должны быть сведены к минимуму. Длительность этих интервалов должна определяться с учетом условий хранения.

Уровень исходного микробного загрязнения материала следует определять для каждой серии продукции как для асептического производства, так и для производства продукции, подлежащей финишной стерилизации.

Детали, компоненты первичной упаковки, оборудование и другие предметы, используемые в чистых зонах асептического производства, должны стерилизоваться и поступать в чистую зону через проходные стерилизаторы, герметично встроенные в стены. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

## **Стерилизация**

Предпочтителен метод термической стерилизации. В любом случае метод стерилизации должен соответствовать лицензии на производство и регистрационному досье.

Биологические индикаторы следует рассматривать как дополнительный метод контроля стерилизации. При их использовании следует предусмотреть меры, исключая возможность микробиологического загрязнения от самих биологических индикаторов.

## **Термическая стерилизация**

Должно быть предусмотрено достаточно времени, чтобы весь объем загрузки достиг необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации следует принять меры против загрязнения загрузки в период охлаждения. Следует стерилизовать любую охлаждающую жидкость или газ, которые вступают в контакт с продуктом.

### **Влажное тепло (пар)**

При стерилизации влажным теплом (паром) следует контролировать температуру и давление. Средства управления не должны зависеть от средств контроля и записывающих устройств. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования, следует достаточно часто проводить проверку камеры на герметичность.

Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторное загрязнение этих предметов после стерилизации. Необходимо обеспечить контакт всех частей загрузки со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

### **Сухое тепло (жар)**

При стерилизации сухим теплом (жаром) должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления, чтобы предотвратить попадание внутрь нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через фильтры высокой эффективности (HEPA-фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то при аттестации (испытаниях) следует проводить проверку на наличие эндотоксинов.

### **Радиационная стерилизация**

Радиационную стерилизацию используют главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и продуктов. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению. В связи с этим, данный метод допускается только для экспериментального подтверждения отсутствия его отрицательного влияния на про-

дукт. Облучение ультрафиолетовым излучением – неприемлемый метод стерилизации.

Во время стерилизации должно проводиться измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой мощности дозы излучения, но которые определяют количественное значение поглощенной дозы непосредственно в продукции. Для каждой загрузки в стерилизуемой продукции должно находиться достаточное количество дозиметров, расположенных таким образом, чтобы в облучаемой зоне всегда находился дозиметр.

При проведении радиационной стерилизации не должно происходить смешивания облученной и необлученной продукции. На каждой упаковке должны быть нанесены чувствительные к излучению цветные индикаторы для того, чтобы различить упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение. Суммарная поглощенная доза излучения должна быть набрана в течение времени, отведенного на процесс стерилизации.

### **Стерилизация оксидом этилена**

Метод стерилизации оксидом этилена может использоваться только в том случае, если нельзя применить другие методы стерилизации. При проведении испытаний следует показать, что процесс стерилизации оксидом этилена не оказывает вредного влияния на продукцию, а заданные условия и длительность дегазации позволяют снизить остаточную концентрацию газа и продуктов реакции до допустимых уровней, определенных для данного вида продукции или материала.

На процесс стерилизации оксидом этилена могут оказать существенное влияние вид и количество упаковочного материала.

Температуру и влажность загрузки перед обработкой газом следует привести в соответствие с требованиями процесса. Каждый цикл стерилизации должен контролироваться соответствующими биологическими индикаторами, распределенными в достаточном количестве по всему объему загрузки.

После стерилизации загрузку следует хранить под контролем в вентилируемых зонах, чтобы обеспечить снижение остаточной концентрации газа и продуктов реакции до определенного уровня.

Если стерилизация продукта в окончательной упаковке невозможна, то перед наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную окончательную упаковку их следует пропустить через стерильные фильтры с номинальным размером пор не более 0,22 мкм или с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такие фильтры могут задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. По возможности, процесс фильтрации следует дополнить термической обработкой.

Окончательную стерилизующую фильтрацию продукции следует проводить как можно ближе к месту наполнения. Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

Сразу после использования следует подтвердить целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие интервалы времени.

### **Завершающие операции по приготовлению стерильной продукции**

Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне А до их полного укупоривания пробкой.

Единицы продукции должны укупориваться аттестованным методом. При использовании метода запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100%-ному контролю на целостность. Система укупоривания флаконов, наполненных в асептических условиях, не будет полностью целостной до тех пор, пока на укупоренном пробкой флаконе не будет обжат (закатан) алюминиевый колпачок (крышка), поэтому обжим колпачка после укупоривания пробкой следует выполнять как можно раньше.

Поскольку при обжиге колпачков может выделяться большое количество нежизнеспособных частиц, оборудование для обжига следует размещать отдельно и снабжать его системой вытяжки воздуха (местными отсосами). Установка и обжим колпачков могут проводиться как часть асептического процесса с использованием стерильных колпачков или как чистый процесс вне асептической зоны. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной А до границы асептической зоны. Затем

укупоренные пробкой флаконы должны быть защищены воздушной средой, соответствующей зоне А, до обжима колпачка.

Первичные упаковки, герметизированные под вакуумом (вакуумные упаковки), должны проверяться на сохранение вакуума после заранее определенного промежутка времени. Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо проверять индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других дефектов. Визуальный контроль следует проводить при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Следует регулярно проверять зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения проводится в очках). В ходе визуального контроля продукции рекомендуется достаточно часто организовывать перерывы в работе операторов. При использовании других методов контроля этот процесс необходимо аттестовать; состояние оборудования следует периодически проверять. Результаты визуального контроля должны быть оформлены документально.

### **Контроль качества**

Образцы продукции, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии продукции, особенно для тех частей серии, вероятность загрязнения которых максимальна, например:

- а) для продуктов, расфасованных в асептических условиях, в отобранные образцы должны входить первичные упаковки, наполненные в начале и в конце серии, и после любого существенного вмешательства в ходе технологического процесса;
- б) для продуктов, прошедших тепловую стерилизацию в первичной упаковке, особое внимание следует уделить отбору образцов из потенциально наиболее холодной части загрузки стерилизатора.

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Основной вредный фактор в реакторном отделении при получении лекарственных форм.
2. Главный источник пылевыделения на подготовительном этапе получения лекарственных форм.
3. Являются ли фильтры, применяемые для разделения суспензий, наиболее надежными в гигиеническом отношении?



4. Вредные факторы при производстве таблеток.
5. Год введения в действие Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52249-2009.
6. Гигиенические требования в Национальном стандарте GMP, предъявляемые к помещениям и оборудованию.
7. Особенности проведения контроля качества стерилизации готовой продукции.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выбрать один правильный ответ.

1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ С ПОМОЩЬЮ
  - 1) универсального газового анализатора (УГ 2)
  - 2) электроасpirатора
  - 3) прибора АЭРА
  - 4) актинометра
2. СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ЯДОВ ПРОНИКАТЬ В ОРГАНИЗМ ЧЕРЕЗ КОЖУ ЗАВИСИТ ОТ ИХ
  - 1) дисперсности
  - 2) растворимости в воде и жирах
  - 3) летучести
3. К МАЛОЛЕТУЧИМ ОРГАНИЧЕСКИМ РАСТВОРИТЕЛЯМ ОТНОСИТСЯ
  - 1) этиловый эфир
  - 2) толуол
  - 3) этиленгликоль
  - 4) ацетон
4. НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННОЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА СИСТЕМУ КРОВЕТВОРЕНИЯ ОКАЗЫВАЮТ
  - 1) минеральные кислоты
  - 2) ароматические углеводороды
  - 3) аминоксоединения
  - 4) хлорированные углеводороды
5. К ГРУППЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ОТНОСЯТ
  - 1) вещества, вызывающие угнетение костного мозга, гемолитики
  - 2) вещества, повреждающие слизистую оболочку глаз, верхних дыхательных путей
  - 3) бластомогенные, мутагенные, эмбриотропные вещества
6. ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ШУМА ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ
  - 1) санитарно-технических
  - 2) технологических
  - 3) законодательных
  - 4) медико-профилактических

7. ВЕРХНИЙ ЧАСТОТНЫЙ ПОРОГ СЛЫШИМОСТИ ЗВУКОВ СОСТАВЛЯЕТ (КГЦ)

- 1) 10
- 2) 15
- 3) 20
- 4) 200

8. ВЕРХНЯЯ ГРАНИЦА ЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА ИНФРАЗВУКА (ГЦ)

- 1) 20
- 2) 200
- 3) 2000

9. ШУМ, СОСТОЯЩИЙ ИЗ ОДНОГО ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ЗВУКОВЫХ СИГНАЛОВ, ДЛЯЩИХСЯ МЕНЕЕ 1 СЕКУНДЫ, НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) прерывистым
- 2) колеблющимся
- 3) импульсным
- 4) непрерывным

10. ЗАБОЛЕВАНИЕ, ВОЗНИКАЮЩЕЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВДЫХАНИЯ ПЫЛИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СВОБОДНУЮ ДВУОКИСЬ КРЕМНИЯ

- 1) силикоз
- 2) асбестоз
- 3) антракоз
- 4) силикатоз

11. В АЛЬВЕОЛЫ ПРОНИКАЕТ ПЫЛЬ ДИСПЕРСНОСТЬЮ (МКМ)

- 1) 5
- 2) 10
- 3) 50
- 4) 100

12. РИНОЛИТЫ – ЭТО

- 1) вещества, лизирующие обонятельные нейросенсорные клетки
- 2) вещества, поражающие кровеносные сосуды слизистой оболочки носа
- 3) камни на слизистой оболочке носа

13. ПРИ НОРМАЛЬНОМ ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ И СРЕДНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЗАДЕРЖКА В НИХ ВДЫХАЕМОЙ ПЫЛИ СОСТАВЛЯЕТ (%)

- 1) 10-30
- 2) 30-50
- 3) 50-90

14. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЕ МЕРОПРИЯТИЕ ПО БОРЬБЕ С ШУМОМ НА ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВ В АМПУЛАХ

- 1) использование средств индивидуальной защиты
- 2) использование облицовочных пористых материалов для отделки помещений
- 3) изменение технологического процесса и конструкции механизмов для снижения шума в источнике образования

15. ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СОПРОТИВЛЯЕМОСТИ ОРГАНИЗМА РАБОЧИХ К НЕБЛАГОПРИЯТНОМУ ДЕЙСТВИЮ ШУМА РЕКОМЕНДУЕТСЯ ЕЖЕДНЕВНЫЙ ПРИЕМ ВИТАМИНА

- 1) В<sub>1</sub>
- 2) С
- 3) РР

16. ДЛЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ХАРАКТЕРНО

- 1) медленное обновление номенклатуры лекарственных препаратов
- 2) высокие требования к химической чистоте выпускаемой продукции
- 3) большой объем производства лекарственных препаратов
- 4) прямое использование химических веществ предприятий основной химии

17. ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ АНТИБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВА НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМ СПЕЦИФИЧЕСКИМ ОСЛОЖНЕНИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) дисбактериоз
- 2) гипертония
- 3) гипотония
- 4) сахарный диабет

18. ОСНОВНЫМ ВРЕДНЫМ ФАКТОРОМ В РЕАКТОРНОМ ОТДЕЛЕНИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) физический
- 2) химический
- 3) биологический
- 4) механический

19. ВЕДУЩИМ ВРЕДНЫМ ФАКТОРОМ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) шум
- 2) вибрация
- 3) тепловое излучение
- 4) химический фактор

20. ПЕРВОСТЕПЕННУЮ РОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ИГРАЮТ МЕРОПРИЯТИЯ

- 1) законодательные
- 2) санитарно-технические
- 3) лечебно-профилактические
- 4) планировочные

21. У РАБОТАЮЩИХ, ЗАНЯТЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ АНТИБИОТИКОВ, ЧАЩЕ РЕГИСТРИРУЮТСЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) опорно-двигательного аппарата
- 2) аллергические
- 3) нервно-психические
- 4) эндокринные

22. МЕСТНАЯ ВЫТЯЖНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ОРГАНИЗУЕТСЯ ДЛЯ

- 1) аэрации помещений
- 2) удаления вредных химических веществ в местах их образования
- 3) создания комфортных микроклиматических условий во всем помещении

23. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА УЛУЧШЕНИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ПРОИЗВОДСТВА СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- 1) стандартизация исходного сырья
- 2) рациональное питание
- 3) совершенствование технологических процессов

24. АБРРЕВИАТУРА GMP ПЕРЕВОДИТСЯ КАК

- 1) надлежащая производственная практика
- 2) надлежащая аптечная практика
- 3) надлежащая практика хранения медикаментов

25. МЕРОПРИЯТИЯ ПО ЗАМЕНЕ ХИМИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ С РЕЗКО ВЫРАЖЕННЫМИ ТОКСИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ НА БЕЗВРЕДНЫЕ ИЛИ МЕНЕЕ ТОКСИЧНЫЕ ОТНОСЯТСЯ К ГРУППЕ

- 1) технологических
- 2) санитарно-технических
- 3) законодательных

26. ЗАПАС ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ХРАНИМЫХ В ПОДГОТОВИТЕЛЬНОМ ЦЕХЕ ХФП, НЕ ДОЛЖЕН ПРЕВЫШАТЬ ПОТРЕБНОСТИ

- 1) суточной
- 2) 3-суточной
- 3) недельной

27. НА ХФП СУШКУ И ФАСОВКУ СИНТЕТИЧЕСКИХ МУЖСКИХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДОЛЖНЫ ПРОВОДИТЬ

- 1) мужчины
- 2) женщины
- 3) независимо от пола

28. ОСНОВНЫМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФАКТОРОМ НА ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОЙ СТАДИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) пыль
- 2) вибрация
- 3) тепловое излучение

29. НА ХФП НАИБОЛЕЕ СОВЕРШЕННОЙ В ГИГИЕНИЧЕСКОМ ОТНОШЕНИИ ЯВЛЯЕТСЯ ПОДАЧА СУХИХ ИСХОДНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИ ПОМОЩИ:

- 1) ленточных транспортеров
- 2) шнеков
- 3) пневмотранспорта

30. ПЕРИОДИЧНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ РАБОТАЮЩИХ С ВРЕДНЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ (ВХВ) ЗАВИСИТ ОТ

- 1) концентрации ВХВ в воздухе рабочей зоны
- 2) летучести ВХВ
- 3) растворимости ВХВ
- 4) опасности ВХВ

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### ЗАДАЧА 1.

В гальваническом цехе электротехнического завода отбирали пробу воздуха на содержание хромового ангидрида в течение 10 мин. со скоростью 10 л/мин. Температура воздуха в цехе в момент отбора пробы была 20°С, атмосферное давление 760 мм рт. ст. При анализе поглотительного раствора в нём обнаружено 0,03 мг хромового ангидрида. ПДК хромового ангидрида в воздухе рабочей зоны – 0,01 мг/м<sup>3</sup>.

*1. Дать гигиеническую оценку содержания хромового ангидрида в воздухе рабочей зоны.*

### ЗАДАЧА 2.

На участке фасовки и упаковки стрептомицина ХФП были отобраны пробы воздуха аспирационным методом на содержание антибиотика. Масса фильтра до исследования воздуха составила 10,015 г; отбор воздуха проводили в течение 20 мин со скоростью 30 л в мин., масса фильтра после отбора пробы воздуха – 10,018 г.

ПДК стрептомицина в воздухе рабочей зоны – не более 0,1 мг/м<sup>3</sup>.

*1. Дать гигиеническую оценку содержания антибиотика в воздухе цеха.*

*2. Дать рекомендации по оздоровлению труда рабочих данного производства.*

### ЗАДАЧА 3.

В цехе фармацевтического завода была отобрана проба воздуха на содержание пыли. Основной компонент пыли – окись цинка (ПДК в воздухе рабочей зоны – 0,5 мг/м<sup>3</sup>). Воздух отбирали электроаспиратором в течение 3 мин. со скоростью 20 л/мин. Вес фильтра до аспирации воздуха 0,345 г, после отбора пробы – 0,370 г. Температура воздуха в момент отбора пробы 20° С, барометрическое давление – 760 мм рт. ст.

*1. Дать гигиеническую оценку содержания окиси цинка в воздухе цеха.*

#### ЗАДАЧА 4.

В помещении здравпункта завода проведено измерение общего уровня шума и октавных полосах частот. Полученные данные в сравнении с предельно допустимыми уровнями (ПДУ) представлены в таблице.

Уровни шума в октавных полосах частот (дБ)

| Уровень шума | Уровень интенсивности шума |   |    |     |     |     |      |      |      |      |
|--------------|----------------------------|---|----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
|              | Общий                      | в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц |    |     |     |     |      |      |      |      |
|              |                            | 31,5  | 63 | 125 | 250 | 500 | 1000 | 2000 | 4000 | 8000 |
| Фактический  | 65                         | 85  | 70 | 60  | 60  | 65  | 60   | 48   | 40   | 35   |
| ПДУ          | 50                         | 86  | 71 | 61  | 54  | 49  | 45   | 42   | 40   | 38   |

1. *Дать гигиеническое заключение по шумовой ситуации в помещении здравпункта.*

#### ЗАДАЧА 5.

На фармацевтическом предприятии аппаратчик цеха по производству амидопиринана ежедневно берет пробу полупродукта на стадии гидролиза. Во время отбора пробы ручным способом из открытого люка реактора выделяются значительные концентрации сернистого газа. В цехе функционирует приточная вентиляция.

Рабочий обратился к цеховому терапевту с жалобами на першение в горле, чиханье, охриплость голоса, кашель и насморк, слезотечение, покраснение слизистых оболочек носа и глотки.

После проведенного анализа проб воздуха установлено, что содержание сернистого газа в цехе  $40 \text{ мг/м}^3$ .

1. *Причина жалоб на самочувствие работника цеха.*
2. *Перечислить мероприятия по оздоровлению условий труда в цехе.*

#### ЗАДАЧА 6.

Восемь рабочих цеха по очистке свинцового глета, необходимого для производства простого свинцового пластыря, прошли ежегодный медицинский осмотр. У трех рабочих цеха отме-



чена землисто-бледная окраска кожных покровов, лилово-серая полоска по краю десен и зубов. Некоторые рабочие жаловались на колики в животе.

Анализ крови показал повышенное количество базофильно-зернистых эритроцитов и ретикулоцито, анализ мочи – повышенное содержание порфиринов.

- 1. Назвать профессиональное заболевание, развивающееся у рабочих цеха.*
- 2. Перечислить группы профилактических мероприятий по оздоровлению условий труда на данном участке производства.*

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

| Номер задания | Номер ответа | Номер задания | Номер ответа |
|---------------|--------------|---------------|--------------|
| 1             | 1            | 16            | 2            |
| 2             | 2            | 17            | 1            |
| 3             | 3            | 18            | 2            |
| 4             | 3            | 19            | 1            |
| 5             | 3            | 20            | 1            |
| 6             | 3            | 21            | 2            |
| 7             | 3            | 22            | 2            |
| 8             | 1            | 23            | 3            |
| 9             | 3            | 24            | 1            |
| 10            | 1            | 25            | 1            |
| 11            | 1            | 26            | 1            |
| 12            | 3            | 27            | 1            |
| 13            | 3            | 28            | 1            |
| 14            | 3            | 29            | 3            |
| 15            | 1            | 30            | 4            |

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

### ЗАДАЧА 1.

Приводим объём воздуха к нормальным условиям:

$$(V_t \cdot 273) \cdot B$$

$$V_o = \frac{\text{-----}}{(273 + t) \cdot 760}, \text{ где}$$

$V_o$  – искомый объём воздуха при  $0^\circ \text{C}$  и давлении 760 мм рт. ст.;

$V_t$  – объём воздуха, взятый для анализа при данной температуре  $t$  и барометрическом давлении  $B$ ;

273 – коэффициент расширения газов.

$$(10 \cdot 10 \cdot 273) \cdot 760$$

$$\text{В данной задаче } V_o = \frac{\text{-----}}{(273 + 20) \cdot 760} = 93 \text{ л.}$$

Содержание хромового ангидрида – (X) в  $1 \text{ м}^3$  воздуха определяется по пропорции:

В 93 л воздуха обнаружено 0,03 мг ВХВ,

а в  $1000 \text{ л}$  ( $1 \text{ м}^3$ ) – X.

$$0,03 \cdot 1000$$

$$X = \frac{\text{-----}}{93} = 0,322 \text{ мг/м}^3.$$

1. Гигиеническую оценку загрязнения воздуха рабочей зоны проводим, сопоставляя фактическую концентрацию хромового ангидрида ( $\text{CrO}_3$ ) с его ПДК, равной  $0,01 \text{ мг/м}^3$ .

2. Таким образом, делаем заключение о значительном превышении ПДК хромового ангидрида в воздухе рабочей зоны.

### ЗАДАЧА 2.

Масса пыли на фильтре – 3 мг. Объём протянутого воздуха –  $600 \text{ л}$  ( $0,6 \text{ м}^3$ ).

Соответственно, если в  $0,6 \text{ м}^3$  воздуха содержание антибиотика – 3 мг, то в  $1 \text{ м}^3$  воздуха рабочей зоны концентрация его составит  $5 \text{ мг/м}^3$ .

1. Концентрация антибиотика значительно превышает гигиенический норматив.

2. Воздействие высоких концентраций производственной пыли может вызывать развитие профессиональной пато-

логии у работающих: дисбактериоз, аллергические реакции.

В комплексе профилактических мероприятий необходимо предусмотреть автоматизацию и механизацию технологических процессов, эффективную работу общей и местной вентиляции, использование эффективных средств индивидуальной защиты: респираторов, щитков для защиты глаз и лица.

### ЗАДАЧА 3.

Масса окиси цинка на фильтре – 0,025 мг. Объем протянутого воздуха, приведенного к нормальным условиям, составил 55,9 л.

Соответственно, если в 55,9 л содержание пыли составило 0,025 мг, то в 1 м<sup>3</sup> – 0,45 мг.

1. Содержание окиси цинка в воздухе цеха не превышает гигиенический норматив.

### ЗАДАЧА 4.

1. При сравнении фактических уровней шума в Дб и в соответствующих октавных полосах с нормативными величинами видно как превышение интенсивности общего шума, так и уровней звукового давления в 4 октавах (на частотах от 250 до 2000 Гц).

### ЗАДАЧА 5.

1. Жалобы рабочего на ухудшения самочувствия связаны с острой интоксикацией сернистым газом.

2. К основным мерам профилактики относятся герметизация производственных процессов и оборудования, а также эффективно действующая приточно-вытяжная вентиляция. На участках возможного образования газа используют СИЗ (противогаз, спецодежда). Работа в контакте с сернистым газом противопоказана при заболеваниях органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, воспалительных заболеваниях глаз, атрофических ринофаринголарингитах. При предварительных и периодических медицинских осмотрах обязательно лабораторное исследование крови.

### ЗАДАЧА 6.

1. У рабочих данного производства наблюдается хроническая свинцовая интоксикация (сатурнизм).

2. Для предупреждения возникновения свинцовой интоксикации предусматривается механизация и автоматизация процессов на данном производстве, герметизация аппаратуры, эффективная организация общей и местной вентиляции. Кроме того, необходимо использовать СИЗ, санитарно-бытовые помещения устраивать по типу санпропускников. Проводить санацию полости рта, принимать пищу в строго отведенных местах.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Классы опасности вредных веществ по типу действия на низких уровнях воздействия

| Класс опасности | Вид действия  |
|-----------------|---|
| I               | Вещества, оказывающие избирательное действие в отдаленный период: бластомогены, мутагены, атеросклеротические вещества, вызывающие склероз органов (пневмосклероз, нейросклероз и др.), гонадотропные, эмбриотропные вещества |
| II              | Вещества, действующие на нервную систему: судорожные и нервно-паралитические, наркотики, вызывающие поражение паренхиматозных органов, наркотики, оказывающие чисто наркотический эффект                                      |
| III             | Вещества, оказывающие действие на кровь – вызывающие угнетение костного мозга, изменяющие гемоглобин, гемолитики  |
| IV              | Раздражающие и едкие вещества: раздражающие слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей, раздражающие кожу  |

**Предельно допустимые концентрации лекарственных  
веществ (аэрозолей) в воздухе рабочей зоны  
(извлечение из ГН 2.2.5.686-98)**

| Наименование вещества  | ПДК, мг/м <sup>3</sup> | Класс опасности |
|--|------------------------|-----------------|
| Амидопирин   | 0,5                    | 2               |
| Ампициллин   | 0,1                    | 2               |
| n-Аминобензосульфагуанидин (сульгин)                             | 1                      | 2               |
| 2-(n-Аминобензосульфамидо-4,6- диметил-пиримидин (сульфадимезин) | 1                      | 2               |
| n-Аминобензосульфацетамид (сульфацил)                            | 1                      | 2               |
| Антибиотики группы цефалоспоринов                                | 0,3                    | 2               |
| Бензилпенициллин   | 0,1                    | 2               |
| Кофеин-бензоат натрия  | 0,5                    | 2               |
| Левомецетин  | 1                      | 2               |
| Никотинамид  | 1                      | 2               |
| Норсульфазол   | 1                      | 2               |
| Окситетрациклин  | 0,1                    | 2               |
| Полимиксин М   | 0,1                    | 2               |
| Рифампицин   | 0,02                   | 1               |
| Стрептомицин   | 0,1                    | 1               |
| Стрептоцид   | 1                      | 2               |
| Сульфален  | 0,1                    | 2               |
| Сульфапиридазин  | 0,1                    | 1               |
| Сульфамонометоксин   | 1                      | 2               |
| Сульфадиметоксин   | 0,1                    | 1               |
| Сульфазин  | 1                      | 2               |
| Тетрациклин  | 0,1                    | 2               |
| Теобромин  | 1                      | 2               |
| Теофиллин  | 0,5                    | 2               |
| Триходермин  | 0,1                    | 1               |
| Уросульфан   | 1                      | 2               |
| Фенацетин  | 0,5                    | 2               |
| Фенантрен  | 0,8                    | 2               |
| Фуразолидон  | 0,5                    | 2               |
| Хлортетрациклин  | 0,1                    | 2               |
| Цинка окись  | 0,5                    | 2               |
| Эритромицин  | 0,4                    | 2               |
| Этазол   | 1                      | 2               |

## ПЕРЕЧЕНЬ

### **общих медицинских противопоказаний к допуску на работу, связанную с опасными, вредными веществами и неблагоприятными производственными факторами**

1. Врожденные аномалии органов с выраженной недостаточностью их функций.
2. Органические заболевания центральной нервной системы со стойкими выраженными нарушениями функций.
3. Эпилепсия с частыми приступами и изменением личности.
4. Болезни эндокринной системы с выраженными нарушениями функций.
5. Злокачественные новообразования.
6. Выраженные формы болезней крови и кроветворных органов.
7. Гипертоническая болезнь II-III стадии.
8. Болезни сердца с недостаточностью кровообращения.
9. Хронические болезни легких с выраженной легочно-сердечной недостаточностью, склонностью к кровотечениям.
10. Бронхиальная астма тяжелого течения с выраженными функциональными нарушениями дыхания и кровообращения вне приступов.
11. Активные формы туберкулеза любой локализации.
12. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки с хроническим рецидивирующим течением и склонностью к кровотечениям.
13. Циррозы печени и активные хронические гепатиты.
14. Хронические болезни почек с явлениями почечной недостаточности.
15. Болезни соединительной ткани.
16. Болезни нервно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата со стойкими нарушениями функций, мешающими выполнению обязанностей по профессии.
17. Беременность и период лактации.
18. Привычное невынашивание беременности и аномалии плода в анамнезе у женщин, планирующих деторождение.
19. Нарушения менструальной функции, сопровождающиеся маточными кровотечениями (кроме работ, связанных с напряжением зрения).
20. Глаукома декомпенсированная.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|        |  |
|--------|--|
| АЭРА   | – аппарат эжекторный рудничный аспирационный   |
| АФА    | – аналитический фильтр аэрозольный             |
| ВХВ    | – вредные химические вещества                  |
| ДО     | – дополнительный отпуск                        |
| ПДК    | – предельно допустимая концентрация            |
| ПЗОД   | – профессиональные заболевания органов дыхания |
| ПЯ     | – производственные яды                         |
| СанПиН | – санитарные правила и нормы                   |
| СНиП   | – строительные нормы и правила                 |
| СИЗ    | – средства индивидуальной защиты               |
| ФПП    | – фильтр Петрянова перхлорвиниловый            |
| ХПБ    | – хронический пылевой бронхит                  |
| ХФП    | – химико-фармацевтическая промышленность       |

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная:

1. Гигиена труда: учебник / под ред. Н.Ф. Измерова, В.Ф. Кириллова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 592 с.

### Дополнительная:

1. Большаков А.М., Маймулов В.Г. Общая гигиена: учебное пособие / под ред. А.М. Большакова, В.Г. Маймулова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. – 736 с.
2. Измеров Н.Ф., Кириллов В.Ф. Гигиена труда. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С. 259–277; 353–445.
3. Приказ МЗ СР РФ №302н от 12 апреля 2011 г. Порядок проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на работах с вредными условиями труда.
4. ГН 2.2.5.686-98. Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны.
5. Строительные нормы и правила Российской Федерации. Защита от шума. СНиП 23-03-2003.
6. ГОСТ ИСО 14644-1-2002. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха. – М.: ИПК Изд-во стандартов, 2003.
7. ГОСТ Р 52249 2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – М, Стандартинформ, 2009.

# СОДЕРЖАНИЕ

|  |            |
|--|------------|
| <b>ЗАНЯТИЕ 1. ПЫЛЬ КАК ВРЕДНЫЙ ФАКТОР ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ. ПРОФИЛАКТИКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЫЛИ НА ОРГАНИЗМ РАБОТАЮЩИХ .....</b>                    | <b>3</b>   |
| <b>ЗАНЯТИЕ 2. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ЯДЫ. ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ .....</b> | <b>25</b>  |
| <b>ЗАНЯТИЕ 3. ШУМ КАК ВРЕДНЫЙ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ФАКТОР .....</b>  | <b>67</b>  |
| <b>ЗАНЯТИЕ 4. ГИГИЕНА ТРУДА В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ. МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРАВИЛА КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ GMP .....</b>                                     | <b>90</b>  |
| <b>ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ .....</b>  | <b>146</b> |
| <b>СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ .....</b>   | <b>151</b> |
| <b>ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ .....</b>   | <b>154</b> |
| <b>ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ .....</b>  | <b>155</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>  | <b>158</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>   | <b>161</b> |
| <b>РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА .....</b>  | <b>162</b> |

Учебное издание

**Л.П. Волкотруб, Т.В. Андропова**

**ГИГИЕНА ТРУДА НА ПРЕДПРИЯТИЯХ  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

**Учебно-методическое пособие**

Редактор Суханова Н.А.

Технический редактор Забоенкова И.Г.

Верстка, обложка Забоенкова И.Г.

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. 8(382-2) 51-41-53  
факс. 8(382-2) 51-53-15  
E-mail: [otd.redaktor@ssmu.ru](mailto:otd.redaktor@ssmu.ru)

---

Подписано в печать 15.03.2016 г.

Формат 60x84  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 10,18

Тираж 100 экз. Заказ №

---

Отпечатано в Издательстве СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2  
E-mail: [lab.poligrafii@ssmu.ru](mailto:lab.poligrafii@ssmu.ru)