

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЕДУЩЕЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

УДК: 613.63/65:612.794]:612.017.3

**ФИЛОНЮК
Василий Алексеевич**

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ АЛЛЕРГООПАСНЫХ
КОМПОЗИЦИЙ ЗАМАСЛИВАТЕЛЕЙ СТЕЛОВОЛОКНА
НА КОЖНЫХ ПОКРОВАХ РАБОТАЮЩИХ**

14.00.07 – Гигиена

*Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Минск-2003

Работа выполнена в ГУ «Научно-исследовательский институт санитарии и гигиены»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Научный руководитель:	доктор медицинских наук Шевляков В.В., ГУ «НИИ санитарии и гигиены», лабора- тория гигиены труда в аллергоопасных производствах
Официальные оппоненты:	доктор медицинских наук, профессор Тернов В.И., Белорусская медицинская академия пост- дипломного образования, кафедра гигие- ны и медицинской экологии кандидат медицинских наук, доцент Дубаневич О.В., Белорусский государственный медицин- ский университет, кафедра гигиены труда
Оппонирующая организация:	Гродненский государственный медицин- ский университет

Защита состоится «28» мая 2003 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.18.06 в Белорусском государственном медицинском университете по адресу: 220016, г.Минск, проспект Дзержинского, д. 83, корп. 1, тел. (8-017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «___» апреля 2003 г.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

Л.М.Бондаренко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Увеличение распространения во всем мире аллергических болезней, которыми страдают от 10 до 30% населения развитых стран (Н.Л. Ильина, Р.М. Хаитов, 2001), а по частоте они являются наиболее значимыми заболеваниями (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978; J.M. Hanifin, G. Rajka, 1980 и др.), связывают в первую очередь с химизацией всех сфер жизнедеятельности людей. Наиболее постоянный и тесный контакт человека с химическими аллергенами происходит в производственных условиях. Это обуславливает высокий удельный вес профессиональных аллергозов в общей аллергопатологии и профзаболеваемости (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978; С.В. Федорович и соавт., 2000). Учитывая социальный и экономический ущерб, который наносят аллергические заболевания в целом и на производстве в частности, нередко приводя к временной и стойкой потере трудоспособности, проблему аллергии следует рассматривать как крайне актуальную (С.В. Федорович и соавт., 2000; Е.С. Феденко, 2000 и др.).

В решении проблемы снижения и предупреждения общей и профессиональной патологии ведущим направлением является система гигиенической профилактики, среди которой наиболее эффективной превентивной мерой является гигиеническая регламентация ксенобиотиков в производственной и окружающей средах (С.М. Соколов, В.П. Филонов, 1999, 2000; Г.И. Сидоренко, 1999), в том числе и обладающих аллергенными свойствами (В.В. Шевляков, 1999, 2000).

В процессе профессиональной деятельности кожные покровы рабочих подвергаются воздействию промышленных веществ, обладающих облигатными раздражающими, кожно-резорбтивными, специфическими аллергенными и канцерогенными свойствами. При этом у работающих могут формироваться профессиональные болезни кожи в форме контактных и аллергических дерматозов, частота которых составляет около 60-70% от всех профаллергозов (С.В. Федорович и соавт., 2000 и др.). И если для веществ с раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами методические подходы и принципы нормирования содержания на кожных покровах достаточно разработаны (Е.Н. Марченко, 1979), то для химических аллергенов таковые до сих пор отсутствуют. Это обусловлено особенностью этиоиммунопатогенеза химических аллергозов, недостаточной разработкой вопросов транскутанного воздействия аллергенов на организм и участия в гипериммунном ответе кожных покровов.

Следовательно, обоснование подходов к гигиеническому регламентированию химических аллергенов на кожных покровах на основе экспериментально-гигиенических исследований закономерностей и механизмов формирования аллергии при трансдермальном воздействии химических соединений является актуальным для профилактики профессиональных аллергических заболеваний. В этом плане особый интерес и значимость представляют сложные химические композиции замасливателей стекловолокна (ЗСВ), в состав которых входят несколько компонентов с токсическими и аллергенными свойствами разной степени выраженности, применение которых в производстве сопровождается загрязнением кожи работающих и возникновением профессиональных дерматозов (А.Т. Сиденко, 1982; В.В. Шевляков, 1998).

Связь работы с крупными научными программами. Исследования выполнялись в рамках задания 5.2.1 «Научно обосновать и разработать критерии и методические подходы оценки степени аллергоопасности химических загрязнителей и

производственной среды для эколого-гигиенического мониторинга и профилактики аллергопатологии» блока 5 «Здоровье и окружающая среда» ГНТП «Экологическая безопасность» (№ госрегистрации 20014390).

Цель и задачи исследования: Научно обосновать подходы к гигиеническому регламентированию производственных аллергенов на кожных покровах работающих на примере ЗСВ.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих **задач**:

1. Дать гигиеническую и эпидемиологическую оценку особенностей формирования кожной патологии у работающих, контактирующих с новыми ЗСВ.

2. Изучить в экспериментах закономерности развития вредных эффектов в зависимости от характера биологического действия, дозы и экспозиции эпикутанного воздействия ЗСВ, выявить основные патогенетические механизмы индукции гипериммунного ответа при их трансдермальном поступлении в организм.

3. Установить критерии вредности и нормирования загрязнения кожных покровов работающих аллергоопасными ЗСВ.

4. Обосновать и разработать методические подходы и принципы гигиенической регламентации производственных аллергенов на кожных покровах трудящихся.

Объект и предмет исследования. *Объекты исследований:* рабочие ПО «Стекловолокно», которые в процессе своей трудовой деятельности контактируют с ЗСВ, а также лабораторные животные, подвергшиеся воздействию новых ЗСВ ДВК, КВ, №№ 30А и 30К. *Предмет исследования:* биологические эффекты действия новых ЗСВ на организм человека и лабораторных животных.

Гипотеза. Эпикутанное воздействие химических веществ-аллергенов сопровождается формированием гиперчувствительности, уровень и характер которой может зависеть от дозы и экспозиции воздействия.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Впервые установлено, что высокая степень загрязнения кожных покровов работающих новыми ЗСВ обуславливает значительную распространенность поражений кожи и заболеваемость с ВУТ болезнями кожи и подкожной клетчатки преимущественно аллергического характера. На основании этого обоснована необходимость регламентации содержания замасливателей на кожных покровах работающих с учетом аллергенных свойств.

Экспериментальными исследованиями впервые установлено, что новые разносоставные композиции ЗСВ при внутрикожном и эпикутанном воздействии на организм проявляют выраженную аллергенную активность полиэтиологического характера, преимущественно обусловленную сенсibiliзирующей способностью ведущего аллергенного компонента ДЦУ на фоне в основном односторонних и чаще односторонних морфо-функциональных сдвигов со стороны кожи, мочевыделительной, гепатобилиарной, кроветворной и иммунной систем. В опытах *in vitro* с нативной ДНК выявлены генотоксические свойства ЗСВ ДВК и его компонента дициандиамидаформальдегидной смолы (ДЦУ).

Доказана зависимость «доза – аллергенный эффект» при транскутанном воздействии ЗСВ ДВК, закономерность участия в иммунопатогенезе контактной аллергии смешанных механизмов аллергических реакций клеточнообусловленного и антителозависимого – анафилактического, цитотоксического, иммунокомплексного – типов, выраженность и динамика которых зависит от дозы и экспозиции эпикутанного

поступления ЗСВ в организм. Аллергенный эффект ЗСВ ДВК обоснован как лимитирующий по критерию ведущего вредного эпикутанного действия.

Впервые теоретически обоснованы общие методические подходы гигиенического регламентирования аллергенных ксенобиотиков при эпикутанном воздействии.

Практическая значимость полученных результатов. На основании токсиколого-гигиенических исследований и критерия ведущего аллергенного вредного действия установлен гигиенический норматив содержания замасливателя стекловолокна ДВК на кожных покровах работающих на уровне $0,001 \text{ мг/см}^2$ по ДЦУ, III класс опасности, с отметкой «Аллерген» (ГН 2.2.5.12-3-2003 РБ, утв. МЗ РБ 24.03.03 г.).

Результаты исследований использованы для разработки Руководства № 11-11-11 РБ 02 «Классификация и перечень алергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики» (утв. МЗ РБ 29.11.02 г.), МУК № 11-12-4 РБ03 «Определение содержания дициандиамидаформальдегидной смолы (ДЦУ) в смывах с кожных покровов методом газожидкостной хроматографии» (утв. МЗ РБ 25.03.03 г.).

Усовершенствованы и внедрены в практику НИР НИИ санитарии и гигиены ряд методик и способов выполнения санитарно-гигиенических исследований (удостоверения на рационализаторские предложения № 1170-1174 от 02.12.2002 г.).

Предлагаемые подходы и принципы будут использованы в качестве основы разрабатываемых методических указаний по гигиенической регламентации промышленных аллергенов на кожных покровах работающих, Санитарных правил и норм для предприятий по выработке стекловолокна и стеклопластиков.

Гигиеническая регламентация загрязнений кожи работающих будет способствовать снижению общей и профессиональной алергопатологии, что определяет социальную и экономическую значимость работы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Значительное загрязнение кожных покровов работающих замасливателями стекловолокна обуславливает высокий уровень заболеваемости с ВУТ болезнями кожи и подкожной клетчатки, высокую распространенность и преимущественно алергический характер патологии кожи, что определяет необходимость регламентации ЗСВ на коже работающих с учетом алергенных свойств.

2. Новые ЗСВ (ДВК, №30А и №30К), являясь малотоксичными при внутрижелудочном поступлении, при внутрикожном и эпикутанном воздействии на лабораторных животных вызывают развитие выраженной гиперчувствительности смешанного немедленно-замедленного типа, сопровождаемой однотипными морфофункциональными сдвигами в мочевыделительной, гепатобилиарной, кроветворной системах.

3. Дозозависимый алергенный эффект и критерий ведущего алергенного вредного эпикутанного действия на организм ЗСВ ДВК являются основой для его гигиенической регламентации на кожных покровах.

4. Апробированные методические подходы, схемы и принципы изучения и нормирования алергенных композиций ЗСВ могут быть использованы для оценки и обоснования предельно допустимых уровней загрязнения кожи работающих промышленными алергенами.

Личный вклад соискателя. Организация и проведение экспериментальных и экспедиционно-натурных исследований, выкопировка данных по заболеваемости с временной утратой трудоспособности, статистическая обработка, обобщение и анализ результатов выполнены автором самостоятельно. При непосредственном и личном участии автора выполнены исследования по всем разделам диссертации. Соавторы совместных исследований указаны в соответствующих разделах диссертации.

Апробация результатов исследований. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных сессиях БГМУ (2001, 2003), Международных научных конференциях студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины» (2001, 2002), VI Республиканской научной конференции «НИРС-2001», Юбилейной конференции, посвященной 80-летию БГМУ (2001), Международной научно-практической конференции «Гигиеническая наука в Беларуси: 75 лет» (2002), Международном конгрессе «Проблемы демографии и безопасности жизни» (2002), Юбилейной научно-практической конференции «Медицина на рубеже веков», посвященной 40-летию ЦНИЛ БГМУ (2002), Объединенном Пленуме Республиканской проблемной комиссии МЗ РБ и Правления БелНОГ «Современные проблемы гигиенической науки и практики» (2003), 55 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной фармацеи и медицины» (2003).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 15 работ (36 опубликованных страниц), в том числе 6 статей в рецензируемых журналах и сборниках научных трудов, 6 – тезисов и материалов сообщений, 3 нормативно-методических документа. Материалы использованы при подготовке 2 отчетов по НИР (118 страниц).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Изложена на 135 страницах машинописного текста, из них 74 страницы занимают иллюстрации (13), таблицы (19), 8 приложений и список литературы, включающий 185 источников, в том числе 24 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе «Современное состояние проблемы аллергопатологии кожи (обзор литературы)» представлен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, отражающих роль и место структур кожи в иммунологическом надзоре, медико-биологические аспекты вредного влияния ЗСВ на организм, причин формирования заболеваемости, в том числе дерматологической, на предприятиях по выработке стекловолокна (СВ) и стеклопластиков.

Вторая глава «Организация, объекты, методы и объем исследования» раскрывает содержание комплексного подхода к изучению влияния ЗСВ на организм человека и животных. Для этого использовались методы гигиенических, аллергологических, токсикологических, санитарно-химических, биохимических, иммунологических, гематологических, клинико-эпидемиологических, статистических исследований, общепринятые в санитарно-гигиенической и токсикологической практике, общими признаками которых являются высокая информативность, доступность и низкая стоимость.

Объектами исследований являлись рабочие различных структурных подразделений ПО «Стекловолокно» (г. Полоцк), которые в процессе своей трудовой деятельности контактируют с ЗСВ, а также лабораторные животные, подвергшиеся воздействию новыми композициями ЗСВ ДВК, КВ, №№ 30А и 30К в разных дозах, экспозициях и режимах нанесения. ЗСВ представляют собой технологически регламентированные смеси различных химических веществ, эмульгированных в воде в количестве 0,01-2,2%, и отличающиеся качественным и количественным составом.

Биологические свойства ЗСВ изучали в экспериментах на лабораторных животных обоего пола четырех видов (144 белые крысы, 20 кроликов, 234 морские свинки, 32 белые мыши) в соответствии с нормативно-методическими документами (Е.Н. Марченко и соавт., 1979; Л.В. Половинкин и соавт., 1994; В.В. Шевляков и соавт., 1997 и др.) с использованием комплекса общепринятых токсикологических, гематологических, биохимических, иммуноаллергологических методик, приемов и диагностических тестов (более 50).

Количество ЗСВ ДВК, проникшего в организм на «кожных окошках» морских свинок после эпикутанных аппликаций, а также на кожных покровах операторов выработки СВ определяли по содержанию в смывах компонента ДЦУ газохроматографическим методом (Л.М. Кремко, 1992; Л.М. Кремко, В.А. Филонюк, 2003).

О причинно-следственной связи между условиями труда и состоянием здоровья судили по результатам анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности (Е.Л. Ноткин, 1979; Н.В. Догле, 1984; Р.Д. Клебанов и соавт., 2000) и профессиональной заболеваемости работников предприятия, анкетного опроса и клинико-дерматологического обследования 65 операторов выработки СВ.

Третья глава «Гигиеническая оценка загрязнения кожных покровов работающих замасливателями стекловолокна и их влияния на состояние здоровья» содержит результаты и оценку содержания ЗСВ на коже контактирующих с ними операторов выработки СВ и связь загрязнения кожи с уровнем заболеваемости на предприятии.

Санитарно-химическими исследованиями установлено, что кожа операторов, особенно кистей рук, вследствие открытого технологического процесса и значительного объема ручных операций в контакте с ЗСВ подвержена значительному загрязнению ДВК, причем уровни его соизмеримы при различных технологических операциях как через 1 час от начала работы, так и за 1 час до ее завершения (табл. 1).

Таблица 1

Содержание ЗСВ ДВК в смывах с кожных покровов и спецодежды операторов выработки СВ при выполнении основных операций

Условия отбора проб		Количество ЗСВ, мг/см ² (M±m)
1		2
Кисти рук	До работы	0,0017±0,000
	Отмотка бракованной нити с бобин – через 1 час от начала работы	0,08±0,02
Продолжение табл. 1.		
2		3

Кисти рук	Заправка нити вручную – через 1 час от начала работы	0,053±0,007
	Отмотка бракованной нити с бобин – за 1 час до окончания смены	0,069±0,033
Кисти рук	Заправка нити вручную – за 1 час до окончания смены	0,12±0,07
	После работы (после мытья рук)	0,008±0,001
Предплечья	Через 1 час от начала работы	0,002±0,001
	За 1 час до окончания смены	0,004±0,001
Грудь	Среднесменная	0,02±0,01
Спецодежда	Проекция живота (среднесменная)	0,056±0,013
	Проекция бедра (среднесменная)	0,10±0,02
Все тело	Среднесменная	0,0045

На других открытых частях тела (предплечьях) замазливатель обнаруживается в количествах, в десятки раз меньших, чем на кистях. Спецодежда как по покрою, так и по использованным материалам, не обеспечивает защитные функции, так как быстро загрязняется и проницаема для жидких эмульсий ЗСВ, является постоянным источником вторичного загрязнения закрытых поверхностей тела операторов, о чем свидетельствует содержание ЗСВ ДВК на коже груди.

Загрязнение замазливателями обуславливает высокую заболеваемость кожи. Так, во все рассматриваемые годы (1996-2002 гг.) уровень ЗВУТ по группе болезней кожи и подкожной клетчатки (КПК) у работников цехов выработки был выше (как правило, при $P < 0,01$), чем в других цехах и в целом по заводу и по случаям, и по дням на 100 работающих (рис. 1); те же показатели в цехах текстильной обработки СВ превышали таковые во вспомогательных цехах, но чаще недостоверно.

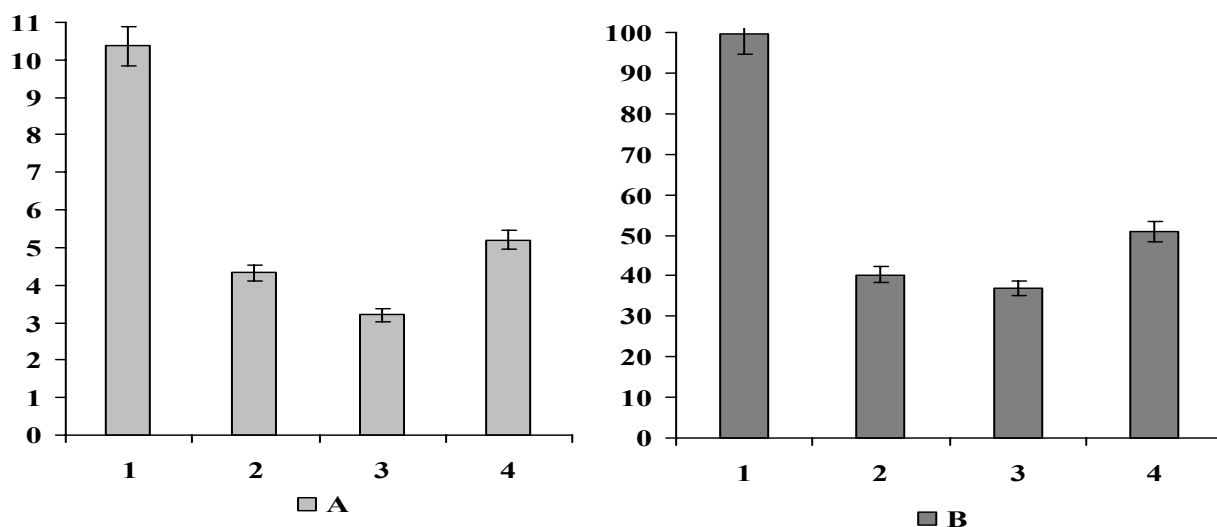


Рис. 1. Среднемноголетняя (1996-2001 гг.) заболеваемость с ВУТ, обусловленная болезнями кожи и подкожной клетчатки, в случаях (А) и днях (В) на 100 работающих в цехах ПО «Стекловолокно». Обозначения: 1 – цеха выработки СВ; 2 – цеха текстильной обработки СВ; 3 – администрация; 4 – предприятие в целом.

У операторов цехов выработки СВ удельный вес болезней кожи составил в среднем 13,4% в днях и 11,9% в случаях, что позволило определить им соответствен-

но 2 и 3 ранговые места в структуре ЗВУТ, а частота встречаемости достоверно ($P < 0,001$) превышала таковую в других группах сравнения. Кожная патология в структуре ЗВУТ у работников цехов текстильной обработки СВ имела в среднем 4 ранговое место в случаях и 6 в днях, причем частота их превышала таковую во вспомогательных цехах ($P < 0,05$ или $P < 0,01$).

Среди операторов почти ежегодно регистрируются 1-3 случая профессиональных аллергодерматозов (до $7,2^0/000$), но при анкетном опросе и клинико-дерматологическом обследовании операторов выявлена значительно более высокая распространенность поражений кожи (у 50%), которые по клинической симптоматике и аллергологическим синдромам диагностируются как аллергодерматозы.

Таким образом, особенностью условий труда операторов являются большой объем ручных операций, интенсивное загрязнение кожных покровов ЗСВ и профессионально обусловленный высокий уровень преимущественно аллергического генеза поражений кожи, что определяет необходимость регламентации содержания на коже новых ЗСВ с учетом их специфического действия.

В четвертой главе «Токсичность новых химических композиций» приводятся результаты экспериментальных исследований, основными задачами которых являлись первичная токсикологическая оценка, а также изучение особенностей и характера раздражающего и кожно-резорбтивного действия ряда новых разносоставных композиций ЗСВ, необходимых для решения вопроса выбора критерия ведущего вредного действия при нормировании на коже химических композиций.

При однократном внутрижелудочном введении ЗСВ №30А, №30К, ДВК и КВ белым крысам в максимально возможной дозе 15000 мг/кг гибели животных не выявлено в течение всего 2-недельного периода наблюдения. Внутрижелудочное поступление белым мышам 50000 мг/кг ЗСВ ДВК, КВ гибели животных не вызывало, что не позволило установить LD_{50} . При введении в желудок ЗСВ №30А в той же дозе расчетная LD_{50} равна 55875 мг/кг, №30К – 36075 мг/кг. Таким образом, изученные ЗСВ в условиях острого эксперимента при внутрижелудочном поступлении в организм лабораторных животных проявляют себя как малоопасные и малотоксичные соединения – IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76. Существенного ирритативного действия препаратов не выявлено.

30-суточное (по 5 раз в неделю) введение нативных ЗСВ №30А, №30К, ДВК и КВ в дозе 1500 мг/кг (10% от максимально возможной) в желудок белых крыс не вызывало гибели животных, а клинические признаки отравления не наблюдались, что свидетельствует об отсутствии у препаратов кумулятивной активности на уровне смертельных эффектов ($K_{\text{кумулятив}} > 5,0$). В то же время установлены изменения ряда показателей (увеличение мочеотделения, выведения с мочой хлоридов и мочевины, снижение удельного веса мочи, колебания активности аминотрансфераз печени и содержания липидов в сыворотке крови), свидетельствующие о функциональных нарушениях в работе внутренних органов, прежде всего, печени и почек.

Аллергические поражения промышленными химическими веществами наиболее часто обусловлены сочетанием их сенсибилизирующих и раздражающих свойств (Б.А. Сомов, 1976; А.С. Рабен, 1984; В.Б. Панкова, 1992). Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки химических веществ, являясь самим по себе неблагоприятным для организма, способствует при невысокой выраженности проникновению в

организм аллергенов, конъюгации гаптеннов с аутобелками и усилению интенсивности сенсibilизации организма (А.М. Kligman, 1966; А.С. Рабен, 1970; В.В. Шевляков, 1975, 1998; Е. Rudski, 1976). Поэтому одним из первых этапов экспериментов являлось изучение раздражающего кожу действия изучаемых препаратов.

Исследования кожно-раздражающих свойств новых композиций ДВК, КВ, №№ 30А и 30К путем погружения 2/3 хвостов белых крыс в нативные замасливатели на 4 часа не приводили к гибели животных и не сопровождались видимыми клиническими симптомами интоксикации и явлениями раздражения кожи хвостов опытных крыс.

В условиях однократных 4-часовых аппликаций всех изученных нативных композиций ЗСВ, а также их последовательных двукратных водных разведений на выстриженные участки кожи спины морских свинок макроскопически отмечались явления раздражения кожи (шелушение, отек и эритема), интенсивность которых зависела от концентрации препаратов. Так, через 24 часа после нанесения нативных ДВК и КВ среднегрупповые баллы выраженности кожной реакции равнялись соответственно $1,75 \pm 0,25$ и $1,25 \pm 0,31$ баллов, что позволило отнести их к слабораздражающим кожу веществам (1 класс). Выраженность кожных реакций при воздействии нативных «тридцатых» замасливателей составила более 2 баллов и характеризует их как умеренно раздражающие кожу соединения – 2 класс.

Наблюдалась прямая зависимость раздражающего эффекта от концентрации (дозы) изученных препаратов. Выявленная зависимость позволила рассчитать методом пробит-анализа (М.Б. Беленький, 1959) среднеэффективные (пороговые) и минимально раздражающие кожу концентрации и дозы препаратов (табл. 2). Анализ результатов исследований показал, что среднеэффективные концентрации и дозы ЗСВ №№ 30А и 30К, несмотря на более выраженную реакцию в опытах с применением нативных препаратов, оказались в 3,8-4 раза выше таковых у ДВК.

Таблица 2

Среднеэффективные и минимально раздражающие кожу концентрации и дозы препаратов

Концентрация (доза) ЗСВ	Замасливатель			
	ДВК	КВ	№ 30А	№ 30К
Среднеэффективная концентрация, %	4,60	25,0	18,55	17,5
Среднеэффективная доза, мг/см ²	0,92	5,00	3,71	3,49
Мин. раздражающая концентрация, %	<1,00	5,00<1,00	1,00	1,00
Мин. раздражающая кожу доза, мг/см ²	<0,2	1,00<0,20	0,20	0,20

В условиях повторного 20-кратного воздействия нативных замасливателей ДВК, КВ, № 30А и № 30К на кожу хвостов белых крыс летальные исходы отсутствовали, что не позволило установить параметры DL_{50}^{cut} . Трансдермальная резорбция при использовании такой модели эксперимента не проявлялась в каких-либо изменениях интегральных, гематологических показателей, иммунологической резистентности крови, антиоксидантной защиты, биохимических маркеров крови и печени опытных животных (за исключением достоверного увеличения содержания липидов в сыворотке крови и угнетения завершающей стадии фагоцитоза – переваривания тест-микроорганизмов при воздействии ДВК и КВ. В то же время разнонаправленные изменения в химическом составе мочи свидетельствовали о выраженных функциональ-

ных сдвигах в работе почек. Так, к концу эксперимента с аппликациями замасливателя №30А величины диуреза и содержания хлоридов в моче опытных животных составили около 130% от контрольных цифр ($P < 0,05$). При нанесении на хвосты животных замасливателя ДВК уровни диуреза и экскреции хлоридов с мочой были увеличены соответственно в 2,3 и более чем в 3 раза по сравнению с контролем при одновременном снижении удельного веса мочи и уменьшении концентрации хлоридов в сыворотке крови опытных животных ($P < 0,01$). В противоположность вышеизложенному, при воздействии замасливателя №30К почти в 2 раза уменьшились диурез, уровни экскреции с мочой хлоридов и мочевины ($P < 0,01$), а также в 1,5 раза коэффициент очищения от мочевины ($P < 0,05$), что, однако, не отразилось на содержании этих биомаркеров в крови.

В экспериментах на морских свинках, как наиболее чувствительных к накожному действию и продуктам резорбции ЗСВ животных (В.В. Шевляков и соавт., 1989), проведено исследование кожно-резорбтивной способности на примере ЗСВ ДВК, как вызывающего наибольшие сдвиги изучаемых показателей организма в предыдущих экспериментах, в зависимости от экспозиции и дозы транскутанного воздействия. Для этого на выстриженные участки кожи спины морских свинок альбиносов наносили данный замасливатель в течение 2, 4, 8 недель в дозе $0,018 \text{ мг/см}^2$ и 4 недель в дозе $0,006$ и $0,002 \text{ мг/см}^2$.

Продукты резорбции ДВК (фактическая величина ее составляла порядка 40% – от 28% до 55% у отдельных животных) индуцировали сдвиги в деятельности внутренних органов опытных животных – печени, надпочечников, о чем свидетельствуют достоверные изменения в размерах ОКМ этих органов и повышение активности АлАТ на 17-130% по сравнению с контролем ($P < 0,05$) в серии экспериментов с дозой $0,018 \text{ мг/см}^2$. Эти и, возможно, другие нарушения в работе печени (как основного синтетического органа млекопитающих) привели к достоверному падению концентрации глюкозы в сыворотке крови ($P < 0,05$) через 2 и 4 недели от начала аппликаций ЗСВ, холестерина ($t=2,47$, $P=0,04$) через 1 месяц воздействия ДВК.

Накожное нанесение ДВК в дозе $0,018 \text{ мг/см}^2$ сопровождалось значительными изменениями гематоксического характера, прежде всего со стороны миелоидного ростка крови: отмечались статистически достоверные ($P < 0,05$) снижения тромбоцитов и лейкоцитов после 2 недель, гемоглобина и гематокрита после 2 и 8 недель, а также среднего объема эритроцитов и среднечлеточного гемоглобина и увеличение средней концентрации гемоглобина в крови опытных животных после 4 недель аппликаций.

Подобно экспериментам на модели белых крыс, после аппликаций замасливателя ДВК на выстриженные участки кожи спины морских свинок отмечались выраженные нарушения в функционировании почек. У опытных животных значительно (в 1,65-1,75 раза) снизился удельный вес мочи и составил, к примеру, у животных через 2 недели после начала воздействия $1,028 \pm 0,001 \text{ г/см}^3$ ($t=3,53$, $P=0,0096$), постепенно повышался и к концу второго месяца нанесений ДВК в той же дозе практически не отличался от контрольного. Экскреция мочевины с мочой у опытных животных была выше таковой у контрольных на 25-62%, однако достаточный уровень достоверности наблюдался лишь в двух- ($t=2,69$, $P=0,012$) и четырехнедельной ($t=2,35$, $P=0,049$) опытных группах. Изменения в работе почек повлекли за собой значимое возрастание в сыворотке крови опытных животных азотистых продуктов обмена, подлежащих вы-

ведению, – мочевины ($P < 0,05$ через 2 и 4 недели и $P < 0,01$ через 2 месяца от начала аппликаций) и креатинина ($P < 0,05$ через 2 и $P < 0,01$ через 8 недель).

Показательна схожесть функциональных нарушений мочевыделительной системы лабораторных животных после дозозмонотонного 30-кратного внутрижелудочного и эпикутанного воздействий ДВК.

С трехкратным последовательным уменьшением дозы воздействия ДВК (0,006 и 0,002 мг/см²) не было выявлено существенных нарушений со стороны изученных показателей организма опытных животных по сравнению с контрольными.

Таким образом, ЗСВ ДВК, КВ, №№ 30А и 30К не представляют опасности острого отравления при нанесении на неповрежденную кожу. Аппликации ЗСВ ДВК в дозе 0,018 мг/см² вызывают пороговые сдвиги в гомеостазе морских свинок, а дозы 0,006 и 0,002 мг/см² являются недействующими по токсическому эффекту. Ведущими моментами в патогенезе отравления, обусловленного чрезкожным поступлением замасливателя ДВК в организм морских свинок, являются нарушения со стороны печени, крови, почек. Среди показателей, характеризующих состояние этих систем, отмечена зависимость их изменений от дозы и продолжительности нанесения продукта.

Глава 5 «Особенности аллергенного действия замасливателей стекловолокна при эпикутанном воздействии» посвящена изучению сенсibilизирующих свойств новых ЗСВ и роли в этом процессе их компонентов, возможного генотоксического действия, иммунопатогенетических механизмов формирования аллергических реакций в зависимости от дозы и экспозиции эпикутанного воздействия аллергенных химических композиций для обоснования критериев и принципов их нормирования на коже.

Внутрикожное введение в ухо морским свинкам нативных ЗСВ №30А, №30К и ДВК в стандартной дозе по 0,6 мг/кг вызывало развитие у более половины животных гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), выявляемой накожным (ТОУ) или внутрикожным тестами опухания уха (ВТОУ). Абсолютные и относительные показатели их на цельные композиции в опыте достоверно превышали таковые в контрольных группах по критериям Стьюдента и X. Индукция ГЗТ подтверждалась и положительными кожными реакциями у 62,5-75% опытных животных ($t > 2$, $P < 0,05$ и $P < 0,05$ по критерию X) при постановке провокационных тестов на «кожные окошки» боковых поверхностей морских свинок.

В ответ на внутрикожное введение в ухо морским свинкам ЗСВ КВ в стандартной дозе 0,6 мг/кг провокационными пробами положительные реакции на замасливатель и его компонент Карбозолин СД установлены только у 2-3 опытных животных (22,2-33,3%). Более того, в опыте среднегрупповые показатели кожного и внутрикожного тестирования, а также всех изученных алергодиагностических реакций *in vitro* не имели статистического различия с таковыми в контроле. Только по уровню ЦИК у опытных животных отмечалось достоверное ($P < 0,05$) повышение на 33% по сравнению с контролем, возможно, как результат неспецифической иммуномодуляции Карбозолина СД.

На основании критериев классификационной оценки аллергенной способности промаллергенов (Шевляков В.В. и соавт., 2002) ЗСВ №№ 30А, 30К, ДВК дифференцированы как выраженные (II класс аллергенной активности), КВ – слабый (IV класс) аллергены.

В то же время использование нативных ЗСВ в аллергодиагностических тестах *in vitro* – реакциях РСЛЛ, РСМП, РНДТК, РСАЛ – показало, что у опытных животных только на воздействие замасливателей №№ 30А и 30К некоторые из них были положительными – РСЛЛ в случае с обоими упомянутыми ЗСВ ($P < 0,05$) и РСМП в случае с №30А ($P < 0,05$), тогда как в других тестах и на ЗСВ ДВК аллергологические реакции были недостоверными. Это обусловлено низким содержанием в композициях аллергенных компонентов и, соответственно, недостаточным их количеством в тест-дозах ЗСВ для выявления специфических реакций, что определяет необходимость использования в аллергодиагностических тестах нативных компонентов.

Перекрестным тестированием животных, сенсibilизированных цельными композициями, основными их нативными составляющими установлено, что ведущим компонентом, преимущественно определяющим сенсibilизирующую активность композиций ЗСВ №30А, №30К и ДВК при их внутрикожном введении, является ДЦУ, так как частота и интенсивность кожных реакций при постановке ВТОУ (ТОУ) и провокационных кожных тестов на ДЦУ практически совпадали с таковыми на цельные замасливатели. На компоненты Карбозолин СД, Динасил, Триамон, как более слабые аллергены (В.В. Шевляков, 1998), положительные реакции определялись только у 2-4 опытных морских свинок с недостоверными различиями ($P > 0,05$) среднегрупповых показателей опыта и контроля, что свидетельствует о невысокой их роли в индукции ГЗТ на ЗСВ в целом.

Достаточно высокая выраженность специфической агломерации лейкоцитов на тест-гаптен ДЦУ в опытных группах на ЗСВ №30А, №30К, ДВК не имела статистически значимых отличий от контроля, но характеризует развитие у отдельных животных антителоопосредованной агрегации лейкоцитов. Одновременно у большинства животных (56-63%) опытных групп выявлялись преципитирующие антитела на ДЦУ (в РСМП) со средними титрами, достоверно превышающими контроль. При этом в случае с ЗСВ ДВК у опытных морских свинок достоверно возрастал и уровень циркулирующих в крови иммунных комплексов ($P < 0,05$). Это свидетельствует о формировании в организме животных выраженной гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) иммунокомплексного (III) типа в ответ на воздействие «тридцатых» замасливателей и особенно ДВК.

В связи с единством многих патогенетических механизмов аллергенного (сопровождающегося аутоиммунными процессами) и канцерогенного эффектов на воздействие веществ со специфическим действием (А. Ройт, 1991) и установление у работников производства СВ, контактирующих с некоторыми ДЦУ-содержащими ЗСВ, и аллергических поражений, и раковых заболеваний кожи (Г.Г. Захаров, 1996; Ш.З. Гильманов, 2000 и др.), проведены эксперименты *in vitro* по выявлению возможного генотоксического действия ЗСВ ДВК и компонента ДЦУ при их инкубировании с нативной ДНК (С.К. Абилиев, 1986). Установлено, что ДВК и особенно его компонент ДЦУ обладают генотоксическими свойствами и могут быть этиологическим фактором развития у рабочих не только аллергических поражений, но в определенных условиях и новообразований.

Учитывая наименьшее значение среднеэффективной раздражающей кожу дозы, высокую аллергенную активность и широкое использование в производстве СВ композиции ДВК, для последующего изучения механизмов и выраженности эпикутанно-

го сенсibilизирующего действия в зависимости от экспозиции и дозы был выбран именно этот замасливатель. В ходе эксперимента проведены аппликации на выстриженные участки кожи спины трех групп морских свинок ЗСВ ДВК в дозе 0,018 мг/см² в течение 2, 4 и 8 недель с выявлением всех типов аллергических реакций.

Во все сроки эпикутанного воздействия ЗСВ ДВК вызывал у более чем половины животных индукцию ГЗТ. Показатели ВТОУ через 24 часа после введения как нативного замасливателя, так и ДЦУ (в баллах, по абсолютной разнице толщины уха и по числу положительных тестов) достоверно превышали контрольные величины по критериям Стьюдента и X. Развитие ГЗТ подтверждалось положительными кожными реакциями у 83,3-90% опытных животных ($t > 3$, $P < 0,01$) при постановке провокационных кожных «капельных» проб, причем выраженность кожной реакции (в баллах) и особенно доля выявленных этим тестом сенсibilизированных животных, как правило, были тем выше, чем дольше сроки воздействия, с их максимумом после 8-недельного воздействия.

Одновременно с замедленным у животных всех опытных групп формируется гиперчувствительность и немедленного типа. Через 1 час после инъекции тест-аллергенов ДЦУ и ДВК в ухо у большинства опытных лабораторных животных отмечались реакции активной кожной анафилаксии ($p < 0,01$ по критериям t и X по сравнению с контролем). При этом частота их выявления и выраженность (в баллах) были наибольшие после месячной экспозиции. Индукция по анафилактическому типу ГНТ подтверждалась также постановкой реакции РДТК – возрастанием процента дегрануляции тучных клеток во второй ($t = 3,59$, $P = 0,089$) и третьей ($t = 5,89$, $P = 0,0001$) опытных группах животных – и повышением абсолютного количества базофилов в крови в тех же группах ($t = 2,44$, $P = 0,043$ и $t = 6,22$, $P = 0,0003$). Причем положительные алергологические тесты специфичны, поскольку при культивировании *in vitro* тучных клеток с ДЦУ даже в высоких концентрациях (0,5%) не установлена неспецифическая их дегрануляция и гистаминолиберация.

В ответ на воздействие препарата наблюдали статистически значимое по критериям Стьюдента и X возрастание в крови животных антигаптенных преципитирующих антител к ДЦУ в опытных группах месячного ($P < 0,01$) и двухмесячного ($P < 0,05$) воздействия, что свидетельствует о развитии иммунокомплексного ответа по 3 типу ГНТ. Это подтверждает и увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови у животных после 4-недельных аппликаций.

Цитотоксический тип гиперчувствительности выявили у опытных животных в реакции РСЛЛ с обоими аллергенами во все сроки наблюдения, хотя и не наблюдали существенных различий в результатах НСТ-теста, за исключением достоверного снижения индекса стимуляции зимозанстимулированного НСТ-теста ($t = 2,37$, $P = 0,032$), РСНСТ и активности комплемента ($P > 0,05$).

Содержание в крови Т-лимфоцитов, лизоцима, а также величина интегрального показателя антимикробной защиты сыворотки крови – БАСК – после некоторого снижения после 2-недельного воздействия постепенно нарастали в динамике эпикутанного нанесения ДВК.

Независимо от экспозиции воздействия ДВК гистоморфологическими исследованиями участков кожного тестирования обнаружены признаки алергизации организма, как то: очаговая полиморфноклеточная инфильтрация дермы с некоторым

плазматическим отеком элементов соединительной ткани, очаговая (в некоторых случаях – заметная) инфильтрация эозинофилами.

Следовательно, при эпикутанном воздействии аллергенной композиции ДВК у животных быстро (в течение уже 2 недель) развивается аллергический процесс по смешанному клеточнообусловленному, Ig E- зависимому, цитотоксическому и иммунокомплексному типам механизмов гипериммунных реакций. Однако при продолжении эпикутанного воздействия выраженность и частота развития реакций ГЗТ возрастала с максимумом на 8-недельное воздействие, тогда как по числу животных и уровню антителообусловленных аллергических реакций наиболее выраженный эффект наблюдался при месячной экспозиции, которые при увеличении экспозиции воздействия до 8 недель в основном снижались.

Результаты экспериментов обосновывают целесообразность использования для воспроизведения эпикутанной сенсibilизации модели, основанной на 20-кратных аппликациях препарата в субраздражающих концентрациях на кожу спины морских свинок с выявлением аллергии спустя 1 месяц от начала воздействия, что и было предпринято во второй серии экспериментов с дозами ЗСВ ДВК на уровне 0,006 и 0,002 мг/см².

При уменьшении наносимой на кожу дозы ДВК до 0,006 мг/см² у опытных животных еще проявлялись некоторые признаки развития аллергического процесса смешанного типа, однако выраженность большинства показателей, характеризующих эти процессы, находилась в пределах контрольных величин. В то же время у опытных морских свинок оставались достаточно высокими величины ВТОУ, РСМП, РНДТК ($P > 0,05$), абсолютного количества базофилов крови, которые достоверно превышали таковые в контроле ($P > 0,01$), но только по критерию Стьюдента и только при тестировании компонентом ДЦУ. Причем среднегрупповые уровни этих показателей алергизации и частота животных с данными реакциями (2-4 из опытной группы) были ниже, чем в предыдущем эксперименте, что определило отсутствие достоверных различий изучаемых показателей в этой серии по «жесткому» критерию Х.

При аппликации ЗСВ ДВК в дозе 0,002 мг/см² (по ДЦУ) частота и выраженность использованных алергодиагностических тестов и реакций, иммунологических показателей у опытных животных находились в пределах колебаний таковых в контрольной группе.

Таким образом, эпикутанное воздействие замасливателя стекловолокна ДВК вызывает развитие у лабораторных животных (морские свинки) гиперчувствительности смешанного замедленно-немедленного типа, выраженность которой носит дозозависимый характер. Доза ЗСВ ДВК на уровне 0,018 мг/см² по ДЦУ является эффективно сенсibilизирующей при эпикутанном воздействии. Пороговая по сенсibilизирующему эффекту доза для морских свинок находится в пределах между 0,006 и 0,002 мг/см², недействующая – 0,002 мг/см².

Учитывая подходы и принципы нормирования промаллергенов в воздухе рабочей зоны и исходя из того, что: – ЗСВ ДВК является выраженным алергеном (II класс); – величины порога раздражающего (0,018 мг/см²) и кожно-резорбтивного (между 0,018 и 0,006 мг/см²) действия ЗСВ ДВК больше значения порога сенсibilизирующего действия (между 0,006 и 0,002 мг/см²), т.е. показатель алергизирующего эффекта является лимитирующим; – ЗСВ ДВК и его компонент ДЦУ являются потен-

циальными генотоксичными веществами; – в реальных производственных условиях отмечается комплексное поступление ЗСВ ДВК в организм работающих; – длительный контакт с ДЦУ-содержащими замазками стекловолокна сопровождается значительным загрязнением кожных покровов и формированием у работников высокого уровня кожной патологии; – сенсибилизация морских свинок развивается при аппликации на 20 см² кожи, соблюдение нормированной величины содержания ЗСВ ДВК на поверхности кожи кистей рук (4,5% от площади кожной поверхности человека) будет адекватно обеспечивать аллергобезопасность для работающих при более низком уровне загрязнения других открытых и закрытых поверхностей тела, обоснован ПДУ загрязнения ЗСВ ДВК кожи кистей рук работающих по недействующей по сенсибилизирующему эффекту дозе (0,002 мг/см²) с дополнительным коэффициентом запаса 2 на уровне 0,001 мг/см² по содержанию ДЦУ с отметкой «Аллерген».

Контроль загрязнения кожных покровов работающих ЗСВ ДВК на соответствие ПДУ проводится по содержанию в смывах с кистей ДЦУ-смолы, определяемой разработанным совместно с к.х.н. Л.М. Кремко методом газожидкостной хроматографии (МУК № 11-12-4 РБ 03).

Соблюдение норматива загрязнения кожных покровов работающих ЗСВ ДВК является радикальной мерой предотвращения профессиональной кожной патологии, нацеливает на совершенствование технологического процесса и оборудования выработки СВ (автоматизация, герметизация, закрытая система и т.д.) в направлении сокращения ручных операций и контакта работающих с ЗСВ, обосновывает необходимость разработки и внедрения эффективных мер по защите кожных покровов от ЗСВ (рациональная по конструкции и материалам спецодежда и спецобувь, стойкие защитные гидрофобные мази и пасты с включением в их состав инактивирующих веществ) и других профилактических мероприятий (Руководство № 11-11-11 РБ 02).

Выполненные исследования и литературные данные позволяют предложить основополагающие методические подходы и принципы обоснования ПДУ загрязнения кожных покровов работающих промышленными аллергенами.

Предваряющим лабораторные исследования является этап получения и анализа информационно-паспортных данных на вещество, наименования продукта и его товарной формы, условий производства и применения, физико-химических свойств и т.д., а также литературных данных о его биологических и токсикологических свойствах. Необходимы сведения о фактических уровнях загрязнения кожных покровов работающих веществом в конкретных производственных условиях его применения (для уже используемых веществ), а также о характере патологических изменений в состоянии здоровья работающих, контактирующих с ним, что позволяет определить целесообразность нормирования вещества на кожных покровах и ориентироваться на характер их действия.

Целью первого этапа лабораторных исследований является первичная токсикологическая оценка препарата, на основании которой определяют параметры острой токсичности, его кумулятивные и раздражающие слизистые оболочки свойства. На последующем этапе проводят эксперименты по изучению кожно-резорбтивного действия на белых крысах (для определения наиболее чувствительных к воздействию препарата систем организма лабораторных животных), а также кожно-раздражающих свойств препарата, его компонентов и их роли в таком эффекте цельной многокомпо-

нентной композиции на морских свинках светлой масти с целью определения класса и порога раздражающего действия, среднеэффективных и минимальных раздражающих концентраций, оптимальных доз в тесты аллергодиагностики *in vivo*.

Третий и четвертый этапы служат для выявления аллергенных свойств ксенобиотика, роли отдельных компонентов в сенсibiliрующих эффектах композиции и установления класса аллергенной активности. Предварительно необходимо оценить неиммуногенную активность препарата на клетках-мишенях, что позволяет дифференцировать истинные аллергические реакции от псевдоаллергических определить тест-дозы для аллергодиагностики *in vitro*. На основании этих исследований решается вопрос о необходимости проведения эпикутанной сенсibiliзации. Исходя из литературных данных, для веществ IV класса аллергенной активности или не обладающих сенсibiliзацией проводят нормирование по токсичности, для чего в опытах с 20-кратным нанесением на стандартный выстриженный участок кожи спины морских свинок в течение месяца кратно уменьшающихся доз вещества определяют порог кожно-резорбтивного действия. При выявлении аллергенной активности (вещества I-III класса) параллельно с изучением кожной резорбции иммуно- и аллергодиагностическими тестами оценивают выраженность эпикутанной сенсibiliзации с определением лимитирующего показателя вредного токсического или аллергенного действия и пороговых концентраций.

Следующим этапом является выбор критерия и лимитирующего показателя, обоснование ПДУ загрязнения кожных покровов с учетом принципов нормирования промаллергенов в воздухе рабочей зоны (В.В. Шевляков и соавт, 1998). Сравнение величины порога хронического сенсibiliрующего эффекта с соответствующей величиной порога эпикутанного хронического общетоксического действия, установленного по интегральным и морфо-функциональным эффектам, позволяет определить критерий ведущего вредного действия и лимитирующий показатель нормирования.

Обоснование величины санитарного стандарта промаллергенов на коже возможно на основе максимально недействующей по аллергенному эффекту дозе, при этом коэффициент запаса не применяется.

Дополнительный коэффициент запаса (не менее 2,0) вводится, если в условиях производства имеет место комплексное воздействие промаллергена (при одновременном его поступлении в организм ингаляционно и эпикутанно), вызывающее усиление сенсibiliрующего эффекта (В.В. Шевляков, 1998), или если возможно канцерогенное и другое вредное специфическое действие нормируемого препарата.

Обоснование гигиенического норматива содержания на коже изучаемого вещества-аллергена возможно, видимо, и по сокращенной методической схеме, сопоставляя его токсические и аллергенные свойства с уже регламентированным веществом-аллергеном, схожим по химической структуре или составу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в диссертации материалы гигиенических, эпидемиологических и экспериментальных токсиколого-аллергологических исследований позволили оценить этиологическую значимость новых ЗСВ в патологии кожи, их токсические и аллергенные свойства, обосновать подходы и принципы нормирования на кожных покровах по критерию аллергенного действия, что обеспечивает решение важной на-

учно-практической задачи гигиенического регламентирования на кожных покровах химических аллергенов и профилактики профессиональных аллергозов. Из полученных результатов вытекают следующие выводы:

1. Современное промышленное производство непрерывного стеклянного волокна характеризуется высокой степенью загрязнения кожных покровов операторов выработки замасливателями ($0,053-0,12$ мг/см² по ДЦУ), что обуславливает высокие уровни заболеваемости с ВУТ по группе болезней кожи и подкожной клетчатки (в 1,5-5 раз выше таковой в других цехах), которые в структуре заболеваемости занимают второе (в днях) и третье (в случаях) ранговые места, высокую распространенность поражений кожи (у 50% обследованных) преимущественно аллергического характера [6, 11].

2. Новые замасливатели стекловолокна ДВК, КВ, №№ 30А и 30К при внутрижелудочном поступлении в организм лабораторных животных проявляют себя как малоопасные и малотоксичные соединения (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76) со слабым раздражительным действием, не обладают кумулятивной активностью на уровне летальных эффектов. При изученных путях и экспозициях воздействия на организм они вызывают развитие в основном однотипных и однонаправленных морфофункциональных нарушений со стороны кожи, мочевыделительной, гепатобилиарной, кроветворной и иммунной систем [1, 2, 5, 10].

3. Замасливатели стекловолокна №30А, №30К, ДВК при внутрикожном и эпикутанном воздействии на организм проявляют выраженную аллергенную активность (2 класс) полиэтиологического характера, преимущественно обусловленную сенсibilизирующей способностью компонента ДЦУ. В иммунопатогенезе контактной аллергии на ЗСВ задействованы смешанные механизмы клеточнообусловленной, анафилактической, цитотоксической и иммунокомплексной аллергических реакций, выраженность и динамика которых зависят от дозы и экспозиции эпикутанного поступления ЗСВ ДВК в организм [3, 4, 7, 9, 13].

4. Выявлена закономерность «доза – аллергенный эффект» при хроническом транскутанном поступлении ЗСВ ДВК в организм морских свинок и установлены эффективная, пороговая и недействующая дозы по специфическому действию. Причем величина порога эпикутанного сенсibilизирующего эффекта (между $0,006$ и $0,002$ мг/см² по ДЦУ) находится ниже порога хронического токсического действия (между $0,018$ и $0,006$ мг/см² по ДЦУ), что определяет первый как лимитирующий и ведущий показатель вредного действия ЗСВ на организм [3, 7].

5. С учетом недействующей по сенсibilизирующему эффекту дозы ($0,002$ мг/см²) и коэффициента запаса 2 обоснован гигиенический регламент загрязнения кожи кистей рук работающих замасливателем стекловолокна ДВК на уровне $0,001$ мг/см² по содержанию ДЦУ с отметкой «Аллерген» [12, 14, 15].

6. На основании исследований аллергенных композиций замасливателей предложены общие методические подходы, критерии и принципы гигиенического нормирования аллергоопасных веществ на кожных покровах работающих [8, 12].

ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИСтатьи

1. Шевляков В.В. Раздражающее кожную действие многокомпонентных химических композиций и их основных компонентов / В.В.Шевляков, **В.А.Филонюк** // Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. тр. / Под ред. С.М. Соколова, В.Г. Цыганкова. – Минск: УП Технопринт, 2001. – С. 410-415.

2. **Филонюк В.А.** О раздражающем действии замазочного стекловолнока ДВК и его компонентов // Современные проблемы медицины: Сб. науч. работ студ., посвящ. 80-летию БГМУ / Под ред. С.Л. Кабака, А.С. Леонтьюка. – Минск: БГМУ, 2001. – С. 214-215.

3. **Филонюк В.А.** О некоторых подходах к экспериментальному изучению сенсибилизирующих свойств замазочного стекловолнока ДВК / В.А.Филонюк, Е.В.Чернышова // Труды молодых ученых: Сб. науч. работ – Минск: БГМУ, 2002. – С. 153-155.

4. Специфическая этиодиагностика аллергозов от воздействия ДЦУ-содержащих композиций замазочных стекловолнока / В.В.Шевляков, **В.А.Филонюк**, Г.И.Эрм, А.В.Буйницкая // Актуальные вопросы медицины труда аллергологии и иммунологии: Сб. науч. тр. / Под ред. С.В.Федоровича. – Минск, 2002. – С. 41-44.

5. О кожно-резорбтивных свойствах новых замазочных стекловолнока / В.В.Шевляков, **В.А.Филонюк**, А.А.Ушков, А.В.Буйницкая, Н.А.Ивко // Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. тр. к 75-летию НИИ санитарии и гигиены: В 2 т. / Под ред. С.М.Соколова, В.Г.Цыганкова. – Барановичи, 2002. – Т. 2. – С. 517-519.

6. Влияние загрязнения кожи замазочными стекловолнока на распространенность кожной патологии у операторов / **В.А.Филонюк**, В.В.Шевляков, Л.М.Кремко, Р.Н.Пилькевич, Т.В.Козловская // Актуальные вопросы профпатологии, иммунологии и аллергологии: Сб. науч. тр., посв. 10-летию поликлиники «МТЗМЕДСЕРВИС» и клинического отдела профпатологии и аллергологии НИИ СиГ на базе 10 ГКБ г.Минска / Под ред. С.В.Федоровича, В.П.Валькевича. – Минск, 2003. – С. 84-86.

Материалы и тезисы докладов:

7. **Филонюк В.А.** Экспериментальная оценка сенсибилизирующей способности замазочного стекловолнока ДВК при эпикутанном воздействии // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов международной конф. / Под ред. С.Л.Кабака, А.С.Леонтьюка. – Минск: БГМУ, 2002. – С. 195-197.

8. Шевляков В.В. Иммуноаллергологическое обеспечение медицины труда / В.В.Шевляков, Г.И.Эрм, **В.А.Филонюк** // Актуальные вопросы гигиены, эпидемиологии и практической медицины: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию СЭС Гомельской обл. – Гомель, 2002. – С. 159-162.

9. О генотоксическом действии соединений, применяемых при производстве искусственных волокон / **В.А.Филонюк**, В.В.Шевляков, В.А.Прокулевич, А.А.Кульба // Медицина на рубеже веков: Сб. материалов Юбилейной конф., посв. 40-летию ЦНИЛ БГМУ: В 2 ч. – Минск: БГМУ, 2003.– Ч. 2. – С. 348-350.

10. О кожной резорбции замазочного стекловолнока ДВК / **В.А.Филонюк**, В.В.Шевляков, А.А.Ушков, С.В.Ткачев, Л.И.Сорока // Медицина на рубеже веков: Сб. материалов Юбилейной конф., посв. 40-летию ЦНИЛ БГМУ: В 2 ч. – Минск: БГМУ, 2003. – Ч. 2. – С. 350-353.

11. **Филонюк В.А.** О заболеваемости с ВУТ рабочих ПО «Стекловолокно» // Проблемы демографии и безопасности жизни: Материалы Международного конгресса, 14-15 ноября 2002 г. – Мн.: МИТСО, 2003. – 436-439 с.

12. **Филонюк В.А.** О подходах к гигиеническому нормированию промаллергенов // Актуальные вопросы современной фармацеи и медицины: Материалы 55 итоговой науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2003. – С. 248-250.

Нормативно-методические документы

13. Классификация и перечень алергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики: Руководство / В.В.Шевляков, Г.И.Эрм, Е.В.Чернышова, **В.А.Филонюк**, Н.А.Ивко, А.В.Буйницкая, Т.В.Козловская, Л.М.Сычик // Руководство №11-11-11 РБ 02 утв. МЗ РБ 29.11.2002 г.

14. Кремко Л.М. Определение содержания дициандиамидаформальдегидной смолы (ДЦУ) в смывах с кожных покровов методом газожидкостной хроматографии: Метод. указания по методу контроля / Л.М.Кремко, В.А.Филонюк // МУК №11-12-4 РБ 03 утв. МЗ РБ 25.03.2003 г.

15. Предельно допустимый уровень загрязнения кожных покровов работающих замасливателем стекловолокна ДВК: Гигиенический норматив / В.В.Шевляков, Л.В.Половинкин, **В.А.Филонюк**, Л.М.Кремко, Г.И.Эрм, А.А.Ушков, Н.А.Ивко, А.В.Буйницкая, Т.В.Козловская, Е.В.Чернышова, Л.И.Сорока, С.Е.Ежелева, С.В.Ткачев, Т.И.Половинкина // ГН № 2.2.5.12-3-2003 утв МЗ РБ. 24.03.2003 г.

РЭЗІЮМЕ

ФІЛАНЮК ВАСІЛЬ АЛЯКСЕЕВІЧ

**ГІГІЕНІЧНАЯ РЭГЛАМЕНТАЦЫЯ АЛЕРГАНЕБЯСПЕЧНЫХ
КАМПАЗІЦЫЙ ЗАМАСЛІВАЦЕЛЯЎ ШКЛОВАЛАКНА НА СКУРАНЫМ
ПОКРЫВЕ ПРАЦАЎНІКОЎ**

Ключавыя словы: гігіена працы, гігіенічнае рэгламентаванне, замаслівацелі шкловалакна (ЗШВ), таксічныя і сенсибілізуемыя ўласцівасці, гранічна дапушчальныя ўзроўні забруджвання скуры, стан здароўя работнікаў.

Аб'екты даследавання: рабочыя ВА «Шкловалакно», якія ў працэсе працоўнай дзейнасці кантактуюць з ЗШВ, а таксама лабараторныя жывелы, што падвергліся ўздзеянню новых ЗШВ ДВК, КВ, №№ 30А і 30К.

Прадмет даследавання: біялагічнае дзеянне новых ЗШВ.

Мэта даследавання: Навукова абгрунтаваць падыходы да гігіенічнага рэгламентавання вытворчых алергенаў на скураным покрыве працаўнікоў на прыкладзе замаслівацеляў шкловалакна.

Метады даследавання: гігіенічныя, алергалагічныя, таксікалагічныя, санітарна-хімічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, гематалагічныя, клініка-эпідэміялагічныя, статыстычныя.

Апаратура: вагі аналітычныя, аптычны мікраскоп, фотаэлектракаларыметр, газавы храматограф, ПЭВМ, многаканальны спектрафотометр.

Атрыманыя рэзультаты: вызначаны парушэнні ў стане здароўя асоб, якія кантактуюць з ЗШВ; аплікацыі замаслівацеляў на інтактную скуру эксперыментальных жывёл суправаджаюцца радражняльнымі, скура-рэзарбтыўнымі і сенсибілізуемымі эфектамі; прапанаваны метадычныя падыходы, прынцыпы, схемы абгрунтавання гранічна дапушчальных узроўняў забруджвання скуры прамысловымі алергенамі.

Навуковая навізна: выяўлены біялагічныя ўласцівасці, заканамернасці выявленасці таксічнага і алергенага ўздзеяння новых ЗШВ ад дозы і экспазіцыі эпідэмічнага ўздзеяння, абгрунтаваны гігіенічны нарматыў забруджвання скуры ЗШВ ДВК па лімітуючым паказчыку алергенага эфекта, абзначаны агульныя метадычныя падыходы да гігіенічнага нарміравання алергенаў на скуры.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: нарміраванне алерганебяспечных рэчываў на скураным покрыве, аздаравленне умоў працы і прафілактыка прафесійных захворванняў у працаўнікоў.

Галіна выкарыстання: Міністэрства аховы здароўя, цэнтры гігіены і эпідэміялогіі, медыцынскія ВНУ, НДІ гігіенічнага профілю.

РЕЗЮМЕ

ФИЛОНЮК ВАСИЛИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ АЛЛЕРГООПАСНЫХ
КОМПОЗИЦИЙ ЗАМАСЛИВАТЕЛЕЙ СТЕЛОВОЛОКНА НА КОЖНЫХ
ПОКРОВАХ РАБОТАЮЩИХ**

Ключевые слова: гигиена труда, гигиеническое регламентирование, замасливатели стекловолокна (ЗСВ), токсические и сенсибилизирующие свойства, предельно допустимые уровни загрязнения кожи, состояние здоровья работников.

Объекты исследований: рабочие ПО «Стекловолокно», которые в процессе своей трудовой деятельности контактируют с ЗСВ, а также лабораторные животные, подвергшиеся воздействию новых ЗСВ ДВК, КВ, №№ 30А и 30К.

Предметы исследований: биологическое действие новых ЗСВ.

Цель исследований: научно обосновать подходы к гигиеническому регламентированию производственных аллергенов на кожных покровах работающих на примере ЗСВ.

Методы исследований: гигиенические, аллергологические, токсикологические, санитарно-химические, биохимические, иммунологические, гематологические, клинико-эпидемиологические, статистические.

Аппаратура: весы аналитические, оптический микроскоп, фотоэлектроколориметр, газовый хроматограф, ПЭВМ, многоканальный спектрофотометр.

Полученные результаты: определены нарушения в состоянии здоровья лиц, контактирующих с ЗСВ; аппликации замасливателей на интактную кожу экспериментальных животных сопровождаются раздражающими, кожно-резорбтивными и сенсибилизирующими эффектами; предложены методические подходы, принципы, схемы обоснования ПДУ загрязнения кожных покровов промаллергенами.

Научная новизна: установлены биологические свойства, закономерности выраженности токсического и аллергенного действия новых ЗСВ от дозы и экспозиции эпикутанного воздействия, обоснован гигиенический норматив загрязнения кожи ЗСВ ДВК по лимитирующему показателю аллергенного эффекта, обозначены общие методические подходы к гигиеническому нормированию промаллергенов на коже.

Рекомендации по использованию: нормирование аллергоопасных веществ на кожных покровах, оздоровление условий труда и профилактика профессиональных заболеваний у работающих.

Область применения: Министерство здравоохранения, центры гигиены и эпидемиологии, медицинские ВУУ, НИИ гигиенического профиля, предприятия по производству стекловолокна и стеклопластиков.

SUMMARY

VASIL A. FILONYUK

HYGIENIC REGULATION OF DANGEROUS ALLERGEN COMPOSITIONS OF FIBREGLASS OILING SUBSTANCES ON THE SKIN OF WORKERS

Keywords: hygiene of work, hygienic regulation, substances for fiberglass oiling (SFO), toxic and sensibilising properties, maximum permissible levels of skin pollution, the workers' state of health.

Objects of the research: the workers of "Fiberglass" company, who during their work come into contact with SFO, and experimental animals, which were exposed to new SFO DVC, KV, №№ 30A and 30K.

Subjects of the research: biological action of new SFO.

Research purposes: to substantiate scientifically the approaches to a hygienic regulation of industrial allergens on the skin of the workers on SFO examples.

Methods of the research: hygienic, allergic, toxic, sanitary, chemical, biochemical, immunological, hematological, clinical epidemiological, statistical.

Equipment: analytical scales, optical microscope, fotoelectrocolorimeter, gas chromatograph, personal computer, multichannel spectrophotometer.

Obtained results: health hazards of people contacting with SFO have been determined; applications of oiling substances on the intact skin of experimental animals are accompanied by irritating, skin resorbitive and sensibilising effects; the methodical approaches, principles, new methodical approaches, principles, schemes substantiation of maximum permitted level of SFO allergens have been offered.

Scientific novelty: the biological properties, regularity of expression of toxic and allergic actions of new SFO dependent on a doze and exposition of episubcutaneous influence have been established; the hygienic specification of the skin pollution by SFO DVC on a limiting parameter of allergen effect has been proved, the methodical approaches to hygienic regulation of allergens on the skin have been marked.

Recommendations for use: regulation of dangerous allergen substances on the skin, improvement of the conditions of work and preventive measures against occupation diseases in workers.

Area of application: the Ministry of Healthcare, centers of hygiene and epidemiology, high medical schools, Research Institutes of Hygiene, enterprises for fiberglass and glass plastics manufacture.

Подписано в печать _____. Формат 60x84/16. Бумага писчая. Печать офсетная.
Гарнитура «Times». Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж _____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусский государственный медицинский университет
ЛВ № 410 от 08.11.99: ЛП № 51 от 17.11.07.

220050, г. Минск, ул. Ленинградская, 6.