

2.2.5 Химические факторы производственной среды

**Выявление групп повышенного риска среди профессионально занятого населения,
контактирующего с наиболее опасными металлами**

Методические рекомендации

МР 2.2.5. 059 – 2012

ФМБА России

Москва 2012

Предисловие

1. Разработаны Федеральным государственным учреждением науки «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ» Федерального медико-биологического агентства (ФГУН ИТ ФМБА России).

Директор – доктор медицинских наук, профессор С.П. Нечипоренко,
заместитель директора – доктор медицинских наук Е.Ю. Бонитенко.

2. Исполнители:

д.м.н, профессор Л.В. Луковникова,

к.б.н. А.С. Иванова,

к.м.н. Т.М. Иванова,

к.х.н. Н.Б. Иваненко,

к.х.н. А.А. Иваненко,

к.х.н. Р.К. Глушков,

Н.Д. Соловьев.

3. В настоящем документе реализованы требования Законов Российской Федерации:

– от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

– от 21.12.1994 г. № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера»;

– от 10.01.2002 г. № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды»;

– от 21.07.1997 № 116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов»;

– от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (в редакции Федеральных законов от 30.12.2001, № 196-ФЗ; от 10.01.2003, № 15-ФЗ; от 30.06.2003, № 86-ФЗ; от 22.08.2004, № 122-ФЗ; от 09.05.2005, № 45-ФЗ; от 31.12.2005, №199-ФЗ; от 18.12.2006, № 232-ФЗ; от 29.12.2006, № 258-ФЗ; от 30.12.2006, № 266-ФЗ; от 26.06.2007, № 118-ФЗ; от 08.11.2007, № 258-ФЗ; от 01.12.2007, № 309-ФЗ; от 14.07.2008, № 118-ФЗ; от 23.07.2008, № 160-ФЗ; от 30.12.2008, № 309-ФЗ; от 28.09.2010, № 243-ФЗ; от 28.12.2010, № 394-ФЗ; от 18.07.2011, № 215-ФЗ; от 18.07.2011, № 242-ФЗ; от 18.07.2011, № 243-ФЗ; от 19.07.2011, № 248-ФЗ; от 05.06.2012, № 52-ФЗ; от 25.06.2012, № 93-ФЗ, с изм., внесенными Федеральными законами от 12.06.2008 № 88-ФЗ, от 27.10.2008 № 178-ФЗ, от 22.12.2008 № 268-ФЗ)

– от 04 мая 1999 г. № 96-ФЗ «Об охране атмосферного воздуха» (в редакции федеральных законов от 22.08.2004 № 122-ФЗ, от 09.05.2005 № 45-ФЗ, от 31.12.2005 № 199-ФЗ, от 23.07.2008 № 160-ФЗ, от 30.12.2008 № 309-ФЗ, от 30.12.2008 № 313-ФЗ).

4. Утверждены заместителем руководителя ФМБА России, Главным государственным врачом по обслуживаемым организациям и обслуживаемым территориям В.В. Романовым «12» декабря 2012 г.

5. Введены в действие с момента утверждения.

6. Введены впервые.

Содержание

Введение	5
1. Область применения	8
2. Нормативные ссылки	9
3. Обозначения и сокращения	11
4. Термины и определения	12
5. Алгоритм выявления групп повышенного риска	14
5.1. Первый этап – проведение химического мониторинга объектов окружающей среды	14
5.2. Второй этап – проведение биологического мониторинга	15
5.2.1. Основные этапы проведения биомониторинга	17
5.2.1.1. Подбор групп для обследования	17
5.2.1.2. Выбор биосред для проведения мониторинга	17
5.2.1.3. Выбор времени отбора проб	19
5.3. Третий этап – клиническое обследование персонала	20
Приложение А Токсиколого-гигиеническая характеристика наиболее опасных металлов и их неорганических соединений, рекомендуемые биосреды и биомаркеры экспозиции (справочное)	22
Приложение Б Методы определения основных опасных металлов в биосредах (справочное)	30
Библиография	38

Введение

Проблема загрязнения окружающей среды, представляющего реальную опасность для здоровья человека, является глобальной и вызывает обоснованную озабоченность мирового сообщества. В стратегии химической безопасности Российской Федерации мониторинг за территориями, подверженными химическому воздействию называется одной из приоритетных проблем, требующей пристального внимания специалистов [1, 2, 3, 4]. Наибольшую опасность представляют предприятия использующие технологии с применением или получением опасных химических веществ 1 и 2 класса опасности, среди которых значительную часть представляют металлы и их соединения. Анализ профессиональной заболеваемости в России показал, что наиболее часто профессиональные интоксикации обусловлены контактом на производстве с металлами и солями металлов, таких как хром, ртуть, свинец, марганец, а также с органическими растворителями, оксидами азота и углерода, аммиаком, неорганическими кислотами [5, 6]. В этой связи в формировании стратегических направлений химической безопасности РФ, оценка риска химического загрязнения территорий и разработка на ее основе мер по сохранению окружающей среды и защите здоровья населения и персонала опасных предприятий, становятся приоритетными. Одним из важнейших условий оценки рисков химического воздействия для здоровья персонала является использование химического и биологического мониторинга [6, 7, 8, 9].

До последнего времени применительно к производственным условиям использовался в основном контроль воздушной среды путем измерения концентраций химических веществ в воздухе рабочей зоны, т.е. выполнение химического мониторинга. Однако определение химических веществ в воздухе рабочей зоны не дает исчерпывающего представления о количестве токсического вещества, фактически поглощенного организмом, особенно в тех случаях, когда поступление токсиканта возможно, помимо ингаляционного, другими путями: через кожу, желудочно-кишечный тракт и при комплексном поступлении. Совершенно очевидна необходимость разработки и внедрения современных методов, позволяющих оценить комплексное поступление вещества в организм [10, 11].

В настоящее время во многих странах в практику оценки опасности действия химических веществ все шире, наряду с химическим мониторингом внедряются методы биомониторинга. Наиболее широко этот подход применяется в США, Германии, Франции, где были приняты и обоснованы основные количественные характеристики, используемые при биомониторинге – биологические индексы экспозиции (БИЭ, Biological Exposure Indices – BEI) [6, 7, 12, 13]. В США уже в 80-е годы прошлого столетия, Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов (American Conference of Governmental Industrial Hygienists – ACGIH) включила в свои перечни химических веществ помимо величин порогового предела вредного действия вещества в воздухе рабочей зоны (TLV), аналогичных принятым в России ПДК_{р.з.}, значения

биологических индексов экспозиции. К настоящему времени в издании ACGIH 2011 года содержится 50 значений БИЭ более чем для 80 химических веществ [13].

В России до настоящего времени биомониторинг, как система оценки потенциальной опасности действия токсиканта (промышленного яда) для здоровья работников, не имеет должного распространения. При множестве регламентированных веществ для воздуха рабочей зоны (более 2500 регламентов) биологические индексы экспозиции установлены далеко не для всех соединений. Исключением является свинец, для которого предписана необходимость оценки его содержания в крови у рабочих, имеющих профессиональный контакт со свинцом, и установлен биологический предел вредного действия (БПДК) по свинцу [1, 3].

Трудности в обосновании индексов экспозиции связаны, прежде всего, с недостатком сведений о поступлении, распределении, накоплении превращении и выведении химического вещества. Помимо этого необходимо учитывать возможность «фоновое» содержания, как самих химических веществ, так и их метаболитов, которые могут обнаруживаться в биосредах и у лиц, никогда не подвергавшихся профессиональному воздействию регламентируемых химических соединений [14, 15]. Именно поэтому Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов American Conference of Governmental Industrial Hygienists, (ACGIH) ввела для биологических индексов экспозиции ряд поясняющих (уточняющих) символов: B, Ns, Sg, Ng, Sc. [13].

Настоящими МР обосновывается необходимость проведения биомониторинга как необходимого элемента для выявления групп повышенного риска среди персонала, контактирующего с наиболее опасными загрязнителями производственной среды:

– с веществами, проникающими через кожу, для которых оценка вредного действия, основанная на химическом анализе воздуха рабочей зоны, недостаточна (их число составляет примерно одну четверть всех регламентированных химических соединений);

– для веществ, которые находятся в воздухе в виде аэрозолей с переменной дисперсностью, которая определяет значительные различия в абсорбции верхними, средними и нижними отделами дыхательных путей;

– для веществ, вызывающих серьезные нарушения систем организма (изменения в кроветворной системе – бензол, нитротолуол и др.) и выраженный специфический эффект (канцерогенный, аллергенный, влияние на репродуктивное здоровье и др.);

– для веществ, широко используемых в промышленности при значительном количестве контактирующих с ними лиц (ртуть, свинец, марганец, толуол, трихлорэтилен, сероуглерод и др).

В методических рекомендациях предлагается алгоритм выявления групп повышенного риска среди персонала, подверженного действию наиболее опасных металлов с использованием комплексного подхода, включающего, наряду с проведением химического мониторинга объектов окружающей среды и клиническим обследованием

работающих, современные методы биомониторинга. Предлагаемый методический подход позволяет оценить реальную опасность химического воздействия, охарактеризовать гигиеническую ситуацию на производстве, существенно улучшить с позиций доказательной медицины качество диагностики профессиональных интоксикаций.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель руководителя Федерального
медико-биологического агентства,
Главный государственный врач по
обслуживаемым организациям и
обслуживаемым территориям



В.В. Романов

«12» ДЕКАБРЯ 2012 г.

MP 2.2.5, 059-12

2.2.5. Химические факторы производственной среды

Выявление групп повышенного риска среди профессионально занятого населения, контактирующего с наиболее опасными металлами

Методические рекомендации

1. Область применения

Настоящие методические рекомендации определяют порядок выявления вредного действия наиболее опасных металлов и их соединений на здоровье персонала на предприятиях, использующие технологии с применением или получением опасных химических веществ, в том числе металлов и их соединений.

В документе обосновывается алгоритм выявления групп повышенного риска здоровью персонала указанных предприятий.

Настоящий документ предназначен для специалистов научно-исследовательских институтов, медико-санитарных частей, центров гигиены и эпидемиологии, подведомственных ФМБА России.

2. Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы.

Постановление Правительства Российской Федерации от 27 октября 2003 г. № 646 «О вредных и (или) опасных производственных факторах и работах, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядке проведения этих осмотров (обследований)» (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01 февраля 2005 г. № 49;

Приказ Минздравсоцразвития России №302н от 12 апреля 2011 г. «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».

Приказ Федерального медико-биологического агентства от 17 марта 2006 г. № 71 «О мерах по реализации постановления Правительства Российской Федерации от 02.02.2006 г. № 60 «Об утверждении Положения о проведении социально-гигиенического мониторинга»;

СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест»;

СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений».

СП 1.1.1058-01 «Организация и проведение производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий». Зарегистрировано в Минюсте России 30 октября 2001 г. Регистрационный № 3000.

СП 2.2.2.1327-03 «Гигиенические требования к организации технологических процессов, производственному оборудованию и рабочему инструменту». Зарегистрировано в Минюсте России 18 июня 2003 г. Регистрационный № 4720.

ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Зарегистрировано в Минюсте России 19 мая 2003 г. Регистрационный № 4550.

ГН 2.1.5.2307-07 «Ориентировочные допустимые уровни (ОДУ) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» Зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации (регистрационный номер 10923 от 21 января 2008 г.

ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест». Зарегистрировано в Минюсте России 11 июня 2003 г. Регистрационный № 4679.

ГН 2.1.6.2309-07 Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест: Гигиенические нормативы. Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2008 г., регистрационный номер 10966.

ГОСТ 12.1.005-88 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны».

Р 1.1.003-96 Руководство «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования». (Утверждено Главным государственным санитарным врачом РФ 14 мая 1996 г.).

«Положение о врачебном здравпункте центра». (Утверждено Руководителем ФМБА России 20 января 2009г).

«Порядок проведения предварительных, периодических, пред- и послесменных медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на работах». (Утвержден Руководителем ФМБА России 22 ноября 2008 г.).

«Порядок осуществления санитарно-гигиенического контроля обеспечения безопасности на рабочих местах персонала при проведении». (Утвержден заместителем Руководителя ФМБА России 3 июля 2008 г.).

«Положение о порядке осуществления Государственного санитарно-эпидемиологического надзора (контроля) на объектах». (Утверждено Главным государственным врачом по организациям и территориям, обслуживаемым ФМБА России, 18 октября 2007 г.).

МУ 1.1/2.2.5.03-08 «Требования к санитарной обработке» (Утверждены заместителем Руководителя ФМБА России 22 апреля 2008 г.).

МУ 2.2.1/5.1.02-08 «Требования к осуществлению государственного санитарно-эпидемиологического надзора за условиями труда и охраной окружающей среды в ходе проведения работ». (Утверждены заместителем Руководителя ФМБА России 22 апреля 2008 г.).

Примечание. Целесообразно проверять действие стандартов на момент пользования данным документом на территории Российской Федерации по указателю стандартов и классификаторов, составленному по состоянию на 1 января текущего года и по информационным указателям, опубликованным в текущем году.

3. Обозначения и сокращения

БИЭ	– биологический индекс экспозиции
БПДК	– биологическая предельно допустимая концентрация
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ОБУВ	– ориентировочный безопасный уровень воздействия
ОМДК	– ориентировочная максимально допустимая концентрация химического вещества в биосредах
ПДК	– предельно допустимая концентрация
ПДКр.з.	– предельно допустимая концентрация вещества в воздухе рабочей зоны
ПДКм.р.	– предельно допустимая концентрация вещества в воздухе рабочей зоны максимально разовая
ПДКс.с.	– предельно допустимая концентрация вещества в воздухе рабочей зоны среднесменная
ЦНС	– центральная нервная система
ACGIH	Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов
BAT	– биологический индекс экспозиции в Германии, биологическая толерантная величина
BEI	– биологический индекс экспозиции в США
B, Ng, Ns, Sc, Sg	поясняющие символы значения BEI
STEL/C	– кратковременное 15-минутное безопасное воздействие
$T_{1/2}$	– время (период) полувыведения вещества из организма
TLV	– величина порогового предела вредного действия вещества в воздухе рабочей зоны
TMPC	– ориентировочная максимально допустимая концентрация химического вещества в биосредах
TWA	– средневзвешенная величина допустимого уровня химического воздействия

4. Термины и определения

В настоящем документе применены следующие термины с соответствующими им определениями:

– биологические индексы экспозиции (Biological Exposure Indices) – количественное выражение содержания химических соединений и (или) их метаболитов в биосредах, а также величины некоторых биохимических показателей, которые определяются у людей, имеющих профессиональный контакт на производстве с химическим веществом на уровне соответствующих гигиенических регламентов, но практически здоровых [11, 13, 14, 15];

Поясняющие символы биологических индексов экспозиции БИЭ (BEIs):

B – указывает, что определяемые вещества обычно присутствуют в биоматериале людей, никогда не подвергавшихся профессиональному воздействию, поэтому величина БИЭ для этих веществ отражает их фоновое содержание в биоматериале;

Ns – символ, который указывает на неспецифичность индекса экспозиции, т.е. определение самого вещества или его метаболита неспецифично, поскольку само вещество или его метаболиты определяются при действии многих химических веществ;

Sg – символ, который указывает, что биологический индекс экспозиции не имеет обоснованной количественной характеристики и является лишь индикатором действия химического вещества; используется как скрининговый тест;

Ng – символ, предупреждающий о недостаточной обоснованности величины экспозиционного теста;

Sc – символ, указывающий на то, что данный уровень экспозиции не защищает лиц с повышенной чувствительностью.

– биологически толерантные величины (**Biologische Arbeitstoftoleranzwerte – BAT**) – максимально допустимые уровни содержания химических веществ и (или) их метаболитов в биологических средах или максимально допустимые отклонения от нормы (фона) биологических параметров, обусловленные воздействием вредных веществ на организм человека, которые не вызывают заболеваний и нарушений состояния здоровья работающих при повторяющейся и продолжительной экспозиции (рекомендованы Немецким научно-исследовательским обществом Deutsche Forschungsgemeinschaft –DFg);

– ориентировочные максимально допустимые концентрации (**ОМДК, TMPC – Tentative Maximum Permissible Concentration**) – биологический индекс экспозиции во Франции;

– биологические маркеры (**Biomarkers**) экспозиции, эффекта, – показатели (биохимические, физиологические, иммунологические и др.), которые характеризуют факт присутствия токсиканта в биосредах и/или изменения, отражающие специфический и неспецифический ответ организма на вредное действие химического вещества;

– **предельно допустимая концентрация вещества в воздухе рабочей зоны (ПДКр.з.)** – концентрация химического вещества, которая при ежедневной работе в течение 8 часов, или при другой продолжительности, но не более 41 часа в неделю, в течение всего рабочего стажа не может вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений;

– **биологическая предельно допустимая концентрация или величина биологического предела (БПДК)** – величина, которая характеризует допустимый уровень химического вещества в организме в результате профессионального контакта;

– **величина порогового предела (Threshold Limit Value – TLV)** – концентрация вещества в воздухе, ежедневное воздействие которой не вызывает каких-либо неблагоприятных реакций у большинства работающих. Эти величины представляют собой взвешенные во времени концентрации веществ, определяемые для 7-8-часового рабочего дня и 40-часовой рабочей недели;

– **средневзвешенная во времени величина допустимого уровня профессионального воздействия (Threshold Time-Weighted Average – TWA)**;

– **кратковременное безопасное воздействие (Short-Term Exposure Limit – STEL/C)** – воздействие, ограниченное 15-ю минутами, с повторяемостью не более 4 раз за смену и интервалами между воздействиями не менее 60 минут.

5. Алгоритм выявления групп повышенного риска

В настоящем документе предлагается комплексный подход оценки опасности профессионального воздействия металлов и их неорганических соединений с целью выявления групп повышенного риска среди персонала на основе применения химического и биологического мониторинга, а также углубленного медицинского обследования работающих.

Предлагается следующий алгоритм проведения токсиколого-гигиенических исследований (рисунок 1) при работе или контактах с металлами и их соединениями.



Рисунок 1 – Алгоритм выявления групп повышенного риска при работе с металлами и другими химическими веществами

5.1. Первый этап – проведение химического мониторинга объектов окружающей среды

Применительно к производственным условиям химический мониторинг заключается, как правило, в измерении концентраций химических веществ в воздухе рабочей зоны и сопоставлении полученных результатов с гигиеническими нормативами: ПДКр.з, ПДУ, ОБУВ и др. (или TLV, TWA, STEL/C, MAC за рубежом) [6, 7, 8, 9, 13]. Считается, что эти величины отражают потенциальную возможность и количество вещества, поступившего в организм.

Выполнение химического мониторинга и последующий анализ полученных данных позволяют:

- выделить приоритетные загрязнители воздуха рабочей зоны;
- ранжировать вещества по классам токсичности и опасности;
- обосновать выбор биомаркеров эффекта и биосред экспозиции

5.2. Второй этап – проведение биологического мониторинга

Определение токсичных веществ в организме – биологический мониторинг – отражает накопленную/поступившую при профессиональном контакте дозу/концентрацию токсиканта в организме. Данные биомониторинга являются объективной характеристикой условий труда на производстве и отражают степень надежности общих и индивидуальных средств защиты.

В ходе проведения биомониторинга определяется количественное содержание химического вещества в различных биосредах организма. Полученные данные биомониторинга сопоставляют/сравнивают с величинами биологических пределов или биологических индексов экспозиции, имеющих в разных странах разные наименования:

- в России – биологическая предельно допустимая концентрация (БПДК);
- в Германии – биологические толерантные величины (ВАТ);
- во Франции – ориентирующие максимально допустимые концентрации (ОМДК, или ТМРС);
- в США – биологические индексы экспозиции (BEIs)

Перечисленные индексы предназначены для оценки потенциальной опасности химических веществ для здоровья в производственных условиях. БИЭ представляют собой уровни содержания химических соединений и/или их метаболитов в биосредах, или величины некоторых биохимических показателей, которые определяются у людей, имеющих профессиональный контакт с химическим веществом в концентрации на уровне принятых гигиенических нормативов, но практически здоровых.

В последнее время при оценке риска химического воздействия стали использоваться такие термины как биологические маркеры (Biomarkers), среди которых выделяют биомаркеры экспозиции и биомаркеры ответа (эффекта или повреждения). Биологические маркеры экспозиции по своему смыслу приближаются к понятию биологический индекс экспозиции (БИЭ), поскольку основаны на определении самого вещества или его метаболитов в биосредах.

Биомаркеры эффекта представляют собой изменения биохимических, физиологических, иммунологических и других показателей, отражающих специфический и неспецифический ответ организма на вредное действие химического вещества.

Проведение биологического мониторинга опирается на методы аналитической химии, позволяющие с высокой степенью чувствительности определять как сами токсиканты и их метаболиты в биосредах, так и биохимические, и иные, маркеры

специфического и неспецифического действия химического вещества, появление которых в биосредах наиболее характерно для действия данного яда.

Факторы, влияющие на результаты биомониторинга:

- параметры легочной вентиляции;
- особенности гемодинамики;
- конституция индивидуумов;
- состояние функции печени и почек;
- активность ферментных систем;
- различия в степени физической нагрузки;
- качество потребляемых продуктов питания;
- питьевая вода;
- вредные привычки (алкоголь, курение, прием лекарственных препаратов);
- социально-бытовые условия.

Все перечисленные факторы, несомненно, могут быть причиной колебаний результатов биомониторинга. В этой связи необходимо подчеркнуть, что данные биомониторинга в дополнение к химическому мониторингу производственной среды служат объективным критерием причинно-следственных связей для выявления риска здоровью персонала, в том числе и в спорных, экспертных ситуациях.

Разработка БИЭ сопряжена с определенными трудностями:

- зачастую отсутствует информация для обоснования индексов экспозиции, основанная на изучении «судьбы» ядов в организме человека, т.е. кинетики поглощения, биотрансформации и выведения химического вещества;
- отсутствуют количественные данные о взаимосвязи между интенсивностью внешнего воздействия и содержания химических веществ в биосредах, а также между уровнем содержания токсиканта в биосредах и состоянием здоровья работающих;
- наличие естественного фона присутствия многих химических веществ и их метаболитов в организме;

В связи с названными факторами Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов при проведении биологического контроля и трактовке значений биологических индексов экспозиции (BEIs) внесла ряд поясняющих символов: B, Ns- Sg-, Ng –Sc.

Таким образом, результаты биомониторинга в значительной степени отражают уровень суммарной поглощенной дозы и являются необходимым критерием с позиций доказательной медицины для диагностики отравлений химической этиологии в дополнение к химическому контролю воздуха рабочей зоны. При проведении токсиколого-гигиенических исследований определение химических веществ в организме необходимо еще и потому, что знание абсорбированной дозы яда является объективной характеристикой условий труда на производстве и отражает степень надежности и достаточности общих и индивидуальных средств защиты.

5.2.1. Основные этапы проведения биомониторинга

5.2.1.1. Подбор групп для обследования

При проведении обследований лиц, чья профессиональная деятельность связана с действием металлов и их соединений, необходимо сформировать однородные группы обследуемых (по возрасту, полу, профессиональному стажу, характеристике химического фактора) включая группу сравнения (контрольную) обследуемых.

В «контрольную» группу включаются лица, не имеющие профессионального контакта с металлами.

Наличие «контрольной» группы необходимо для того, чтобы можно было пренебречь популяционными различиями в «нормальном» фоновом содержании металлов в биосредах, связанными с географическим положением, общей экологической ситуацией в регионе, состоянием питьевых и пищевых ресурсов и другими непроизводственными факторами.

В группы сравнения при обследовании не включают лиц, которые перед отбором биоматериала имели подъем температуры выше 37°, а также лица, принимавшие лекарства. Группы обследуемых не должны статистически отличаться по следующим параметрам: пол, возраст, вредные привычки (курение, алкоголь), интенсивность физических нагрузок.

Все обследуемые, у которых проводится отбор биоматериала для проведения биомониторинга, должны быть проинформированы о проведении исследований и выразить добровольное согласие на участие в них.

Все исследования, включая отбор биопроб, транспортировку и хранение, обработку и анализ биологических образцов проводят в соответствии с методическими указаниями и нормативно-правовыми документами и методами, указанными в разделе

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

5.2.1.2. Выбор биосред для проведения мониторинга

Биологический мониторинг является дополнением к основному химическому мониторингу производственной среды, а его результаты являются объективным подтверждением суммарного поступления химического вещества в организм. Информативность результатов биологического контроля определяется в первую очередь адекватным выбором биосред для проведения анализов. Материалом для биомониторинга могут служить моча, кровь, фекалии, выдыхаемый воздух. Для специальных исследований используют и такие биоматериалы как слюна, грудное молоко, волосы, ногти, зубы, жировая ткань, потовая и спинномозговая жидкости.

Однако не все биосреды в равной степени достаточно информативны для обнаружения и количественной оценки уровня поступления химических соединений в организм. Информативность результатов анализа различных биосред зависит от токсикокинетических и токсикодинамических характеристик химических веществ.

Следует принимать во внимание, что каждая из биосред имеет свои особенности в поступлении, депонировании и элиминации конкретного соединения, что и определяет выбор биосред для анализа, а также и время отбора биоматериала. В этой связи, следует обратить внимание, что значения индексов экспозиции (BEIs, BAT, TMPC), рекомендованные к использованию в США, Германии, Франции, имеют обязательные указания на время отбора проб.

Характеристика основных биосред для проведения мониторинга

Моча

Моча – биологический материал, который чаще всего используется для анализа, так как большинство химических веществ выводится из организма с мочой. Кроме того, отбор проб и их анализ являются относительно доступными и нетрудоемкими. Для минимизации ошибок при проведении биомониторинга с использованием данного биосубстрата следует учитывать сведения по кинетике экскреции, определяющей время отбора проб мочи.

С учетом фактора времени пробы мочи разделяют на:

- суточные – собирают все порции мочи за сутки с начала рабочей смены;
- послесменная проба – отбор проб проводится в конце рабочей смены;
- кратковременные – отбор проб проводится в течение рабочей смены (для соединений с коротким периодом полувыведения);
- проба следующего утра – отбор проб проводится до начала рабочей смены (для соединений с длительным периодом полувыведения).

Для металлов, имеющих большой период полувыведения (недели, месяцы), роль фактора времени не имеет решающего значения (например, свинец и кадмий). Напротив, если скорость выведения высока и ограничивается часами, например марганец, роль фактора времени заметно возрастает. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что отбор проб мочи должен проводиться в строго фиксированные интервалы времени.

На результаты определения химического вещества в моче оказывает влияние вариабильность диуреза у людей. Следует учесть, что для веществ, экскреция которых зависит от диуреза, величины индексов экспозиции выражаются, как правило, в пересчете на креатинин, скорость выведения которого с мочой мала и относительно постоянна. Для веществ, которые выводятся из организма путем диффузии, такой пересчет не требуется и результаты выражаются как концентрации: мг/мл, мкг/л, и т.д.

Если образцы мочи очень концентрированы (удельный вес мочи более 1,03 г/см³ и содержание креатинина более 3 г/л), или, напротив, очень разбавлены (удельный вес меньше 1,01 г/см³ и креатинина меньше 0,5 г/л), можно получить извращенный результат, в таком случае определение следует повторить.

Кровь

Анализируют цельную кровь, плазму, сыворотку, эритроцитарную массу. При выборе информативной компоненты для выявления присутствия токсиканта в крови

должна быть принята во внимание способность связывания химических веществ с макромолекулами и форменными элементами крови. Следует обратить внимание на возможные различия в концентрации химических веществ в артериальной и венозной крови, которые могут быть обусловлены особенностями их выведения, например, для летучих соединений – через выдыхаемый воздух (так называемый легочный клиренс). Для таких веществ оценивается их содержание именно в венозной крови, а не в артериальной и поэтому недопустимо для этих целей использование отбора капиллярной крови из пальца, которая в основном представлена артериальной составляющей.

Выдыхаемый воздух

К анализу выдыхаемого воздуха прибегают при оценке возможной интоксикации летучими веществами, которые практически не подвергаются метаболизму в организме или их метаболические превращения ничтожны, а элиминация происходит преимущественно с выдыхаемым воздухом. Примерами подобных веществ могут быть метилхлороформ, тетрахлорэтилен и другие галогенсодержащие углеводороды.

Подобно летучим углеводородам в выдыхаемом воздухе можно определять и карбонилы металлов.

Анализ альвеолярного воздуха осуществляется на основании исследования собранного выдыхаемого воздуха и воздуха в конце выдоха, так как именно концентрация вещества в конце выдоха наиболее адекватно отражает его концентрацию в альвеолярном воздухе. Она, как правило, меньше, чем в общем объеме выдыхаемого воздуха и составляет не более 2/3 концентрации вредного вещества, определяемого в воздухе рабочей зоны.

Анализ выдыхаемого воздуха, чаще всего, не дает такой точности как анализ мочи, но имеет ряд неоспоримых преимуществ. Недостатками этого биологического объекта исследования можно считать существенное влияние функционального состояния легких, физической деятельности обследованных, а также «критическую» роль времени отбора для конечного результата.

Если отбор проб проводится сразу после прекращения контакта с химическим агентом, то концентрация выдыхаемого воздуха наилучшим образом отражает концентрацию вещества, вдыхаемого рабочим на протяжении последнего периода смены. Более позднее проведение исследования выдыхаемого воздуха может оказаться либо отрицательным, либо дать искаженное представление о величине внешнего воздействия. Несмотря на указанные недостатки, анализ выдыхаемого воздуха является неоспоримым свидетельством факта экспонирования химическим веществом и рассматривается как хорошее дополнение к существующим методам оценки степени воздействия промышленных летучих ядов.

5.2.1.3. Выбор времени отбора проб

Время отбора проб для многих веществ, если их содержание в биосредах изменяется очень быстро или наоборот имеет место их накопление, т.е. длительное

пребывание в организме, является весьма существенным фактором. Временные критерии отбора проб в соответствии с параметрами токсикокинетики определяемых веществ (скорости поглощения, метаболизма, элиминации и др.) имеют несколько принятых градаций:

- отбор проб до рабочей смены, при этом подразумевается отсутствие профессионального контакта в течение 16 часов;

- отбор проб в течение смены и в конце смены – проводится для веществ, выведение которых осуществляется очень быстро (5 часов и менее); такие вещества не накапливаются в организме, поэтому время их определения ограничено периодом воздействия (в среднем не позднее 2-х часов после экспозиции) и/или сразу после экспозиции;

- отбор проб в начале или в конце рабочей недели, имеется в виду после двух дней без экспозиции (два выходных) или после 4-5 дней рабочей недели; такой временной режим обязателен для веществ, у которых период полувыведения больше пяти часов; они накапливаются в организме во время рабочей недели, для них характерна многофазная элиминация и время отбора проб указывается как в конце смены (дневная экспозиция) так и в конце рабочей недели;

- отбор проб без указания временного предела; подобный режим рекомендован для веществ, имеющих длительный период полувыведения, они накапливаются и задерживаются в организме на годы или на всю жизнь, для таких веществ отбор проб может проводиться в любое время, но не менее чем после двух недель экспозиции (например, кадмий, свинец).

5.3. Третий этап – клиническое обследование персонала

Клиническое обследование персонала проводится в виде периодических медицинских осмотров работающих с вредными производственными факторами. При этом периодичность и объем исследований определены в соответствии с Приказами Минздрава РФ, в которых даются перечни необходимых лабораторных и клинических исследований для каждого вида работ с вредными и опасными производственными факторами. По показаниям проводятся дополнительные исследования.

В состав бригады врачей, привлекаемых к проведению периодических медицинских осмотров работающих, привлекаются врачи следующих специальностей: терапевт, хирург, невропатолог, гинеколог, психиатр, отоларинголог, окулист и дерматолог. При необходимости к проведению углубленных осмотров дополнительно подключаются другие специалисты (например, эндокринолог, уролог, стоматолог).

В то же время следует отметить, что при медицинском осмотре работающих, контактирующих с вредными химическими веществами, в России практически никогда не проводится определение химических веществ в биосредах и не ведется поиск биомаркеров экспозиции, характеризующих вредное действие токсиканта.

Только при работах со свинцом рекомендуется контролировать содержание свинца в крови персонала (СП 2.2.5.780-99 «Гигиенические требования при работе со свинцом»).

На основании анализа токсиколого-гигиенической ситуации по состоянию объектов окружающей среды (воздуха рабочей зоны), а также оценки факторов производственной среды предлагается общая схема выявления групп повышенного риска для выявления вредного действия металлов и их соединений при обследовании персонала отдельных предприятий.

Как следует из представленной схемы (рисунок 1), алгоритм обследования персонала состоит из последовательно проводимых этапов:

- оценка уровня внешнего воздействия химических факторов, с выделением приоритетных загрязнителей, ранжированием их по классам опасности;
- направленное клиническое обследование работающих, подверженных воздействию химических веществ с использованием сведений о характере токсического действия приоритетных загрязнителей (биомаркеров эффекта);
- биомониторинг наиболее информативных сред организма с учетом токсикодинамических и токсикокинетических характеристик приоритетных токсикантов (биомаркеры экспозиции и время отбора проб).

Лабораторно-инструментальная диагностика должна быть направлена на определение токсиканта в диагностически значимых биосредах, выявление результата прямого воздействия и морфофункциональных изменений в организме, обусловленных прямым и опосредованным действием ксенобиотика. Следует использовать только утвержденные методики, аттестованные на исследование биосред человека, а также четко соблюдать правила хранения и транспортировки проб.

Далее проводится анализ полученных результатов и оформляется соответствующее заключение о характере действия токсиканта.

В Приложениях А, Б приведены токсиколого-гигиенические характеристики наиболее опасных металлов и их неорганических соединений, рекомендуемые биосреды и биомаркеры экспозиции, а также методы их определения в биосредах при обследовании персонала, подверженного воздействию металлов.

Приложение А
Токсиколого-гигиеническая характеристика наиболее опасных металлов и их неорганических соединений, рекомендуемые биосреды и биомаркеры экспозиции (справочное)

Обоснование выбора биосред и биомаркеров экспозиции для мониторинга при работе со свинцом и его неорганическими соединениями

Свинец характеризуется как вещество 1 класса опасности. Свинец и его неорганические соединения могут вызывать острые и хронические отравления с разнообразными клиническими проявлениями: поражает центральную и периферическую нервную систему, кровь и сосуды. Активно влияет на синтез белка, энергетический баланс клетки, ее генетический аппарат. Нарушает обмен порфиринов и включение железа в протопорфирин. Отмечается сходство в проявлении токсического действия большинства неорганических соединений свинца. Некоторые различия в характере токсического действия определяются разницей в растворимости, однако даже плохо растворимые соединения свинца в кишечнике способны подвергаться превращениям с образованием более растворимых.

Пути поступления свинца в организм

В условиях производства свинец и его неорганические соединения поступают в организм в основном через органы дыхания; поступление в желудочно-кишечный тракт возможно при нарушении санитарных правил, при загрязнении пищи и воды. Свинец и его соединения проникают через плаценту и могут представлять опасность для развития плода.

Поражаемые органы и системы, признаки интоксикации

Свинец и его соединения нарушают процессы костно-мозгового кроветворения, что проявляется в виде анемий, с ретикулоцитозом и базофильной зернистостью эритроцитов. Действие свинца на кроветворение связано с его вмешательством в ферментативные процессы, обеспечивающие синтез гема.

Свинец повреждает сердечно-сосудистую систему, вызывая развитие гипертонической болезни, изменения в сердечной мышце и капиллярах, в ЦНС вызывает нарушения проводящих путей, поражает паренхиматозные и эндокринные органы. Интоксикация свинцом может протекать по типу токсического гепатита, сопровождается повышением активности трансаминаз, нарушением детоксицирующей функции печени, гиперглобулинемией. Вызывает нарушения функции почек, приводящие к развитию интерстициальной нефропатии и далее к развитию очагового нефроза. При интоксикации свинцом страдает желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, нарушается секреция слюнных желез.

Острое отравление свинцом (свинцовая колика) возникает внезапно, чаще всего как обострение хронической интоксикации, протекает бурно и характеризуется:

- схваткообразными болями в животе;

- запорами, неподдающимися действию слабительных;
- подъемом артериального давления до 200 мм ртутного столба;
- брадикардией (до 40-50 ударов в минуту);
- ознобом и повышением температуры до 38 °С;
- тошнотой, рвотой;
- появлением белка в моче;
- изменением диуреза вплоть до олигурии;
- приступами колик, которые могут продолжаться от нескольких часов до 2-3 недель.

Свинец обладает выраженным гонадотоксическим действием, проникает через плаценту, оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие.

При профессиональном воздействии свинца и его соединений диагностическое значение имеют неврологические нарушения, гипертензия, нарушения иммунной системы, ионного транспорта, активности ферментов порфиринового обмена, повышенное содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, снижение содержания витамина В₁₂ в сыворотке крови.

Распределение, накопление и выведение свинца

Свинец и его неорганические соединения характеризуются выраженными кумулятивными свойствами: свыше 90% поступившего в организм свинца задерживается в скелете, причем депонированный свинец может вымываться в кровь, вызывая рецидивы интоксикации. Помимо скелета значительные количества свинца накапливаются в зубах и волосах человека. Свинец быстро **элиминируется** из крови, в то время как его выведение из скелета может протекать месяцы и годы.

Биологические субстраты для оценки экспозиции, биомаркеры экспозиции

Свинец можно определять в крови, моче, волосах, зубах, грудном молоке и ногтях. Основным, рекомендуемым биологическим субстратом для оценки экспозиции свинцом и его соединениями является кровь. Считается, что определение концентрации свинца в крови дает меньше отклонений, чем содержание свинца в моче и лучше коррелирует с абсорбированной дозой металла. В качестве БПДК для свинца и его неорганических соединений принята концентрация свинца в крови для мужчин – 50,0 мкг/100 мл, для женщин – 30 мкг/100 мл, регистрируемые на уровне ПДК_{р.з.} равной 0,05 мг/м³. Вследствие длительного периода полувыведения время проведения анализа не имеет значения.

Для диагностики свинцовой интоксикации наряду с клиническими проявлениями наиболее информативными биологическими маркерами экспозиции/эффекта являются:

- цинк протофторфирин – 40 мкг/100 мл крови или 3 мкг /г гемоглобина;
- дельта - аминолевулиновая кислота в моче – 5 мг/г креатинина, превышение содержания рассматривается как риск возникновения интоксикации;
- допустимое содержание свинца в моче у лиц, имеющих профессиональный контакт, но практически здоровых составляет 50 мкг/г креатинина.

Геохимические условия и место проживания оказывают влияние на содержание свинца в биосредах. У лиц, не имеющих профессионального контакта со свинцом, в крови может содержаться от 5 до 20 мкг/100 мл; в грудном молоке – до 0,84 мкг/мл, в моче – до 35 мкг/л., в волосах определяется от 8 до 32 мкг/г.

В США биологический индекс экспозиции (БИЭ, BEI) в крови для свинца и его соединений составляет 30,0 мкг/100мл крови, в Германии (BAT) – 70 мкг/100 мл крови, для аминокислоты установлена биологический индекс экспозиции от 6 до 15 мг/л.

Таким образом, при обследовании работающих со свинцом в перечень дополнительных исследований наряду с обязательным определением свинца в крови рекомендуется включать определение следующих биомаркеров:

- цинк протофосфин в крови;
- дельта - аминокислота в моче;
- свинец в моче.

Обоснование выбора биосред и биомаркеров экспозиции для мониторинга при работе с кадмием и его неорганическими соединениями

Соединения кадмия и его неорганические соединения очень ядовиты. Наиболее токсичными являются окись кадмия и его соли: сернокислая, хлористая, азотнокислая, йодистая. Токсичность солей кадмия определяется в основном ионами кадмия и мало изменяется в зависимости от кислотного радикала. Наименее токсичны практически нерастворимые соединения кадмия: сернистый кадмий, сульфоселенид кадмия, теллуристый кадмий.

Кадмий характеризуется выраженным ингибирующим действием на тиоловые ферменты. Ингибирующее действие кадмия на активность многих ферментов объясняется его связыванием с реактивными группами, входящими в состав активных центров ферментов, особенно с SH-группами. Установлено снижение активности тиоловых ферментов энергетического обмена: СДГ, ЛДГ, АТФ-азы. В клетках тканей кадмий активно связывается с металлотионеинами, вследствие чего в организме находится преимущественно в виде комплексных соединений. Кадмий в значительной мере может изменять метаболизм таких элементов как цинк, железо, марганец, медь, селен. При недостаточности этих элементов, а также витамина D и белка резко возрастает токсичность кадмия и его накопление в тканях. Кадмий и его соединения обладает выраженными кумулятивными свойствами и относится к ядам, действующим на многие системы организма. При выраженных формах интоксикаций развиваются явления пневмосклероза, изменения в структуре костной ткани, заболевания печени и почек, неврастенический синдром, отмечается аносмия, гипохромная анемия, нарушения обмена кальция и изменения содержания SH- групп.

Пути поступления кадмия в организм

В производственных условиях возможны острые и хронические отравления кадмием и его соединениями при вдыхании аэрозоля и при поступлении через желудочно-кишечный тракт.

Поражаемые органы и системы, признаки интоксикации

Важнейшими формами поражения кадмием у человека являются: кадмиевая нефропатия, нейротоксический синдром, кадмиевая кардиомиопатия, гипертония, эмфизема легких, поражение печени, кадмиевая остеомаляция (болезнь «итай-итай»), кадмиевый ринит. Кадмий вызывает поражение эндокринных органов, преимущественно щитовидной железы и половых желез; проникает через плацентарный барьер, оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие. Имеются сведения о канцерогенной опасности кадмия для человека. Длительное вдыхание аэрозоля соединений кадмия вызывает развитие хронического ринита, фарингита, поражение легочной ткани с формированием фиброза.

Распределение, накопление и выведение кадмия

Кадмий равномерно распределяется по всем тканям организма. Установлено влияние белка и кальция в рационе на распределение и всасывание кадмия. Самый высокий коэффициент задержки кадмия в организме отмечается при избыточном содержании в рационе белка и недостатке кальция, а самый низкий – на фоне избыточного содержания кальция и недостатке белка. Выявлена достоверная зависимость между содержанием кадмия в моче и содержанием в моче ретинол-связанного белка, β_2 -микроглобулина, аминокислот, кальция и активности N-ацетил- β -глюкозамидиназы. Установлен синергизм между нагрузкой кадмием и диабетом. Основными депо являются печень и почки, в которых накапливается половина поглощенного кадмия. Выводится кадмий преимущественно с мочой, обнаруживается в слюне, поте, грудном молоке, волосах, ногтях. Процесс выведения кадмия из организма характеризуется низкой скоростью, период полувыведения 120-160 суток.

Биологические субстраты для оценки экспозиции, биомаркеры экспозиции

Наиболее информативным является определение кадмия в моче, содержание кадмия в данном биосубстрате обнаруживается раньше чем в других. Содержание кадмия в моче на уровне 5 мкг/г креатинина, можно рассматривать как биологический индекс экспозиции для лиц, имеющих профессиональный контакт, но практически здоровых.

В крови кадмий определяется при высоких уровнях воздействия. Вследствие длительного периода полувыведения время отбора биоматериала не имеет значения.

У человека, не имеющего профессионального контакта с кадмием (в норме), в крови кадмий определяется на уровне 7-10 мкг/л, в моче от 2 до 3 мкг/л.

Нормальное содержание кадмия в волосах определяется на уровне 0,5-3,5 мкг/г сухой массы, в грудном молоке – 0,08-1,9 мкмоль/л.

По данным И.М. Трахтенберга содержание кадмия в моче на уровне 0,06 мг/л, в крови 0,3 мг/л рассматривается как «носительство» кадмия. Содержание кадмия в моче

0,08 мг/л, в крови от 0,31 до 0,35 мг/л – являются показателями развития интоксикации кадмием [6].

В США биологический предел (BEI) содержания кадмия и его соединений составляет 5,0 мкг/г креатинина (по кадмию в моче) и 5,0 мкг/л (в крови).

В Германии величина биологического индекса экспозиции (BAT) – 5 мкг/л в моче и 1,5 мкг/100 мл в крови.

Таким образом, при обследовании работающих, имеющих профессиональный контакт с кадмием в перечень дополнительных исследований необходимо включить определение следующих показателей:

- кадмий в моче;
- кадмий в крови.

Для рабочих с большим стажем обязательным является исследование функции почек и верхних дыхательных путей.

Обоснование выбора биосред и биомаркеров экспозиции для мониторинга при работе с ртутью и её неорганическими соединениями

Ртуть и ее соединения отличаются высокой токсичностью, широким спектром и разнообразием клинических проявлений в зависимости от физико-химических свойств веществ, в составе которых металл поступает в организм (пары, неорганические, органические соединения). Наиболее токсичны и опасны хорошо растворимые соли ртути. Профессиональную опасность представляют собой металлическая ртуть и неорганические соли, среди которых наиболее токсичны соли одновалентной, двухвалентной ртути и комплексы, в которых двухвалентная ртуть связана с лигандами, способными замещаться тиоловыми группами. В первую очередь ионы ртути реагируют с SH-группами белков, карбоксильными и аминогруппами.

Пути поступления

В производственных условиях основное значение имеет поступление ртути через дыхательные пути в виде паров и аэрозолей.

Поражаемые органы и системы, признаки интоксикации

Пары ртути проявляют нейротоксическое действие, особенно страдает высший отдел нервной системы. Клиника острого отравления наступает через 8-24 часа и выражается развитием общей слабости, головной болью, повышением температуры тела, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. Развивается геморрагический синдром в виде болезненности десен, воспалительных изменений в полости рта (ртутный стоматит) с язвенными процессами на слизистой рта, десен, иногда регистрируются коликообразные боли в эпигастральной области, желудочно-кишечные расстройства (понос с примесью крови), признаки поражения почек, реже – воспаление легких.

Известны случаи острого отравления парами ртути с поражением слуха, сужением полей зрения, атаксией, периферической невропатией.

Хроническое отравление ртутью развивается постепенно и проявляется в виде признаков микромеркуриализма и меркуриализма. Микромеркуриализм проявляется совокупностью симптомов в виде снижения работоспособности, быстрой утомляемости, ослабления памяти, головных болей; возможны катаральные явления на слизистой дыхательных путей и ротовой полости. Меркуриализм (выраженная стадия) отравления ртутью, характеризуется симптомами ртутной неврастении: ртутным тремором, ртутным эретизмом. Характерные признаки интоксикации: повышенная утомляемость, слабость, сонливость, апатия, эмоциональная неустойчивость, головные боли, головокружения. Ртутный тремор: дрожание рук, век, языка, в тяжелых случаях ног и всего тела. Ртутный эретизм: застенчивость, робость, подавленность, ослабление памяти. Характерны кровоточивость десен, гингивиты, стоматиты, гиперсаливация. Поражения периферической нервной системы в виде болей в конечностях, расстройства чувствительности; один из важных признаков – ослабление силы разгибателей работающей руки.

Распределение, накопление и выведение

Пары ртути и аэрозоли ее соединений наиболее опасны при поступлении в организм ингаляционным путем. Наибольшее накопление ртути отмечается в костном мозге, костях, селезенке, печени, почках. Имеются сведения об обнаружении ртути в плаценте. Выведение ртути из организма осуществляется всеми возможными путями: почками, желудочно-кишечным трактом, легкими, потовыми, молочными и слюнными железами. Большая часть поступившей ртути выводится почками, 30% через желудочно-кишечный тракт, 20-25% со слюной. Процесс элиминации ртути имеет двухфазный характер: быстрая фаза начинается через несколько часов после отравления и длительная фаза, которая может продолжаться до года [7, 16].

Биологические субстраты для оценки экспозиции, биомаркеры экспозиции

Рекомендуемые биосреды для оценки экспозиции ртутью и ее неорганическими соединениями являются кровь и моча. Время проведения анализа не имеет значения. Максимально допустимая концентрация ртути у лиц, имеющих профессиональный контакт, но практически здоровых составляет 50 мкг/г креатинина в моче и 2 мкг/100 мл крови. Эти уровни можно рассматривать как биологический индекс экспозиции для лиц, имеющих профессиональный контакт, но практически здоровых.

Верхний предел допустимого содержания ртути в крови у лиц, не имеющих профессионального контакта, составляет 1-5 мкг/100г, в моче – 0-25 мкг/л, в волосах – 0,14-2,2 мкг/г.

Содержание ртути в крови 0,14 - 0,4 мг/л, в моче 0,14 - 0,4мг/л – являются признаками ртутной интоксикации, однако повышенное содержание ртути в биосредах имеет значение **только в сочетании с клиническими проявлениями интоксикации** [4, 10,16].

В США биологический предел содержания ртути и ее неорганических соединений в биосредах (BEI) составляет: 35, 0 мкг/г креатинина в моче; в крови – 15 мкг/л.

В Германии принятый биологический предел по ртути (ВАТ) составляет– 200 мкг/л мочи и 5 мкг/100 мл крови.

Обоснование выбора биосред и биомаркеров экспозиции для мониторинга при работе с марганцем и его неорганическими соединениями

Марганец и его соединения применяются для получения лигированных сталей, чугуна повышенной прочности, антикоррозионных защитных покрытий для металлов, входит в состав алюминиевых сплавов, электродов и флюсов для электросварки; используется для приготовления марганцевых пигментов в текстильной промышленности, производстве фарфора, лекарственных препаратов, консервантов древесины.

Соединения марганца – сильные яды, с выраженными кумулятивными свойствами, действующие на центральную нервную систему, вызывают тяжелые органические изменения экстрапирамидной системы, вплоть до развития паркинсонизма. Поражают также легкие, сердечно-сосудистую систему, нарушают функцию печени; оказывают влияние на эритропоэз, эмбрио- и сперматогенез, вызывают сенсibilизацию организма. Токсические свойства соединений марганца находятся в зависимости от физико-химических свойств и валентности металла в них.

Избыток марганца уменьшает абсорбцию и нарушает обмен железа, следствием чего является снижение образования гемоглобина.

Марганец – антагонист меди, цинка, железа, магния и кальция, вытесняет их из мест связывания, нарушает каталитические свойства многих ферментов. Свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает тропизмом к подкорковым структурам головного мозга, с чем и связано его избирательное действие на нервную систему.

Пути поступления

В производственных условиях марганец и его соединения в основном поступают через верхние дыхательные пути, в меньшей степени через желудочно-кишечный тракт и незначительно через неповрежденную кожу.

Поражаемые органы и системы, признаки интоксикации

Острые отравления марганцем казуистичны. Описаны единичные случаи острых отравлений в результате вдыхания аэрозолей сульфата, хлорида и метабората марганца, а также при приеме внутрь перманганата калия. При этом регистрировались симптомы расстройства кровообращения, одышка, помрачение сознания, раздражение верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Все известные профессиональные отравления (манганотоксикоз) регистрировались преимущественно в результате длительного действия окислов, сплавов или сварочных аэрозолей марганца.

Клиническая картина интоксикации характеризуется нарушением деятельности центральной нервной системы с выраженным поражением стриопаллидарной системы, проявляющимся в развитии амиостатического синдрома и признаками паркинсонизма. Различают три стадии развития манганотоксикоза: первая стадия (начальная) – астено-

вегетативный синдром. Вторая стадия – развитие признаков энцефалопатии, третья стадия – марганцевый паркинсонизм. С аллергическим действием марганца связано развитие профессиональной бронхиальной астмы, аллергозов верхних дыхательных путей, экзем и аллергических дерматитов. Длительное воздействие аэрозолей соединений марганца может приводить к развитию хронической легочной патологии – манганокониоза.

Распределение, накопление и выведение

Печень, поджелудочная железа, почки, кишечник человека являются специфическими органами, задерживающими марганец. В меньшем количестве марганец накапливается в костях, головном и спинном мозге, железах внутренней секреции: надпочечники, гипофиз, щитовидная железа.

Основной путь выведения – желудочно-кишечный тракт; с мочой выводится от 0,1 до 0,3% поступившего в организм марганца. Независимо от дозы и предшествующей нагрузки этим элементом, его выведение из организма происходит в две фазы: быстрая фаза – период полувыведения $T_{1/2}$ около 4 суток и медленная фаза $T_{1/2}$ – 37-39 суток. В костях и головном мозге марганец может задерживаться до 54-57 дней.

Биологические субстраты для оценки экспозиции, биомаркеры экспозиции

Рекомендуемым биологическим субстратом для оценки экспозиции марганцем и его соединениями являются фекалии. Обнаружение суммарного марганца более 6 мг/100 г служит свидетельством марганцевой экспозиции для лиц, имеющих профессиональный контакт, но практически здоровых.

Определение марганца в биосредах следует проводить в конце смены конца рабочей недели. Марганец определяется в крови, моче, волосах. Уровни естественного содержания марганца в крови у лиц, не имеющих профессионального контакта, колеблются от 3 до 16 мкг/100г, в моче – от 3 до 16 мкг/л, в волосах – от 4 до 30 мкг/г.

Содержание марганца в моче на уровне 0,045 мг/л и в крови 0,4-0,7 мг/л по данным И.М. Трахтенберга [6] является свидетельством марганцевой интоксикации.

Приложение Б

Методы определения основных опасных металлов в биосредах (справочное)

Общие требования к методам анализа биологических проб на содержание металлов

К современным аналитическим системам, то есть методам и методикам количественного определения, разработанным в рамках методов на конкретном аналитическом оборудовании, предъявляется ряд требований. Это:

- высокая селективность;
- высокая чувствительность;
- низкие пределы обнаружения ($ПО=3\sigma$);
- хорошая воспроизводимость результатов анализа ($Sr = S / x_{cp} * 100\%$);
- достоверность получаемых результатов;
- широкий спектр анализируемых элементов и объектов;
- широкий диапазон определяемых концентраций;
- возможность автоматизации;
- минимальная стоимость единичного определения.

Указанным требованиям при анализе биологических объектов на содержание тяжелых металлов, в той или иной степени, удовлетворяют следующие методы элементного анализа: масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), атомно-абсорбционная спектрометрия с электротермическим способом атомизации пробы (ААС-ЭТА), атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС), инверсионная вольтамперометрия (ИВ) и рентгено-флуоресцентный анализ (РФА).

Выбор метода анализа определяется конкретной аналитической задачей, то есть объектом анализа, ожидаемыми содержаниями элементов, необходимостью проведения одно- или многоэлементных определений, количеством доступной для анализа пробы и общим числом анализируемых проб.

Каждый из перечисленных методов обладает своими достоинствами и ограничениями. Метрологические характеристики методов элементного анализа приведены ниже.

ИСП-МС

Многоэлементный метод анализа, для него характерен широкий диапазон линейности градуировочных графиков (до 9 порядков). Метод обладает высокой чувствительностью ($ПО$ от $n \cdot 10^{-3}$ до $n \cdot 10^{-5}$ мкг/л) и воспроизводимостью результатов анализа (Sr 1÷5%).

Высокая себестоимость элементопределения. Метод предполагает анализ жидких гомогенных проб, поэтому необходима предварительная пробоподготовка.

Метод может быть рекомендован при определении ультрамикроэлементов в биообъектах, а также, в силу высокой производительности, при проведении элементного анализа больших партий проб.

ААС-ЭТА

ААС-ЭТА является высокоселективным методом. Пределы обнаружения элементов составляют от 1 до $n \cdot 10^{-3}$ мкг/л. Воспроизводимость результатов анализа биопроб $5 \div 10\%$. При использовании спектрометров с Зеемановской коррекцией неселективного поглощения возможно определение элементов в биологических жидкостях без предварительной пробоподготовки. Метод позволяет определять последовательно до 30 элементов. Производительность метода – не более 20 проб в течение рабочего дня при определении одного элемента.

Доступность оборудования, относительно невысокая стоимость элементопределения, наличие аттестованных методик выполнения измерений – позволяет рекомендовать метод для микроэлементного анализа биопроб при лабораторной диагностике. Метод используется как арбитражный.

ИСП-АЭС

Многоэлементный метод. Диапазон линейности градуировочных графиков достигает 5 порядков. Пределы обнаружения составляют от единиц мкг/л до 10^{-2} мкг/л. Воспроизводимость результатов анализа от 1 до 5%. Метод отличается достаточно высокой стоимостью оборудования и расходных материалов. Как и ИСП-МС, для этого метода необходима предварительная подготовка пробы к анализу.

Метод может быть рекомендован, в первую очередь, для определения эссенциальных микроэлементов (например, Cu, Zn, Fe), а также щелочных и щелочноземельных металлов в биологических объектах.

ИВ

Наиболее дешевый метод микроэлементного анализа. Пределы обнаружения единицы – десятки мкг/л. Наименьшие пределы наблюдаются для тех элементов, которые образуют амальгамы, чувствительность для элементов, не образующих амальгамы, хуже на 1-2 порядка. Время анализа методом инверсионной вольтамперометрии может достигать 1 часа. Воспроизводимость результатов анализа составляет 5-9%.

Данный метод имеет ограниченное применение, в основном его используют для определения таких элементов как Pb, Cd, Cu, Zn.

РФА

Динамический диапазон метода 10^{-5} -100 масс.%, относительное стандартное отклонение превышает 5 % (лучшие результаты получаются при анализе тяжелых элементов в легкой матрице). Метод является неразрушающим, что делает его привлекательным для анализа проб ограниченного объема. Метод предназначен для анализа твердых образцов. К недостаткам метода можно отнести недостаточную чувствительность для определения большинства микроэлементов в биообъектах, необходимость достаточно сложной подготовки проб и необходимость применения стандартов, соответствующих матрице анализируемой пробы, для компенсации матричных эффектов, приводящих к искривлению градуировочных зависимостей.

РФА можно предложить как дополнительный метод анализа, а также как метод недеструктивного анализа, когда в этом есть необходимость. Традиционно РФА применяют для определения больших содержаний элементов с порядковыми номерами от 11 (натрий) до 92 (уран). Современные РФА спектрометры позволяют определять и следовые количества элементов (РФА с полным отражением).

Основные рекомендуемые методы анализа содержания Pb, Cd, Hg, Mn, Zn, Cu в биосредах и их аналитические характеристики

Ниже приведены основные рекомендуемые методы анализа содержания Pb, Cd, Hg, Mn, Zn, Cu в биосредах, имеющие метрологическую аттестацию:

– МУК по методам контроля ФМБА России, свидетельство об аттестации № 224.11.06.095/2009 «Методика определения массовой концентрации ртути в пробах крови человека методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией в модифицированной графитовой печи».

– МУК по методам контроля ФМБА России, свидетельство об аттестации № 224.0101/01.00258/2010 «Методика измерений массовой концентрации кадмия в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом».

– МВИ, свидетельство об аттестации № 36 – 03, 2004 «Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди, цинка в биообъектах (кровь, моча) методом инверсионной вольтамперометрии».

– МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией».

– МУК 4.1.046-08 «Методика выполнения измерений массовой концентрации марганца, алюминия, хрома и титана в крови и плазме крови человека атомно-абсорбционным методом».

– М-МВИ-51-99 «Методика выполнения измерений массовой концентрации ртути в моче атомно-абсорбционным методом».

– МИ, свидетельство об аттестации № 224.0314/01.00258/2011 «Методика измерений массовой концентрации свинца в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией».

– МИ, свидетельство об аттестации № 224.0193/01.00258/2011 «Методика измерений массовой концентрации бериллия в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией».

– МИ, свидетельство об аттестации № 224.0033/01.00258/2010 «Методика измерений массовой концентрации таллия в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом».

– «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики количественного химического анализа. Процедуры проверки приемлемости результатов анализа» (МИ 2881-2004).

– «Государственная система обеспечения единства измерений. Внутренний контроль результатов количественного химического анализа» (РМГ 76-2004).

В таблицах Б.1 – Б.9 приведены сведения по основным аналитическим характеристикам рекомендуемых методов определения металлов в крови.

При выборе метода следует обратить внимание на чувствительность метода, которая должна позволять выявлять присутствие токсиканта на уровне значений не ниже допустимого биологического предела – БПДК или БИЭ.

В таблице Б.1 приведены пределы обнаружения элементов рассмотренными методами

Таблица Б.1 – Сравнение пределов обнаружения элементов (мкг/л) различными методами атомной спектроскопии

Элемент	ААС (пламя)	ААС (электротермика)	ИСП-АЭС	ИСП-МС
Ag	1,5	0,005	0,6	0,002
Al	45	0,1	1	0,005
As	150	0,05	2	0,0006
Au	9	0,15	1	0,0009
Ca	1,5	0,01	0,05	0,0002
Cd	0,8	0,002	0,1	0,00009
Co	9	0,15	0,2	0,0009
Cr	3	0,004	0,2	0,0002
Cu	1,5	0,014	0,4	0,0002
Fe	5	0,06	0,1	0,0003
Hg	300	0,6	1	0,016
K	3	0,005	1	0,0002
Mg	0,15	0,004	0,04	0,0003
Mn	1,5	0,005	0,1	0,00007
Mo	45	0,03	0,5	0,001
Na	0,3	0,005	0,5	0,0003
Ni	6	0,07	0,5	0,0004
Pb	15	0,05	1	0,00004
Sb	45	0,05	2	0,0009
Se	100	0,05	4	0,0007
Sn	150	0,1	2	0,0005
Sr	3	0,025	0,05	0,00002
Ti	75	0,35	0,4	0,003
V	60	0,1	0,5	0,0005
Zn	1,5	0,02	0,2	0,0003

Таблица Б.2 – Аналитические характеристики определения ртути, достигаемые на спектрометре МГА-915, (МВИ массовой концентрации ртути в пробах крови человека методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией в модифицированно графитовой печи – аттестат № 224.11.06.095/2009)

Диапазон измерений, массовая концентрация, мкг/дм ³	Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости) $\sigma_r, \%$	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости) $\sigma_R, \%$	Показатель точности (границы относительной погрешности при вероятности P = 0,95) $\pm \delta, \%$
от 1,0 до 50 вкл.	15	21	45

Таблица Б.3 – Аналитические характеристики определения кадмия, достигаемые на спектрометре МГА-915, (МВИ массовой концентрации кадмия в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом – аттестат № 224.0101/01.00258/2010)

Диапазон измерений, массовая концентрация, мкг/дм ³				
от 0,02 до 0,1 вкл.	13	16	12	33
св. 0,10 до 1,0 вкл.	11	13	10	27
св. 1,0 до 10,0 вкл.	9	11	9	23

Таблица Б.4 – Аналитические характеристики определения марганца, алюминия, хрома и титана достигаемые на спектрометре МГА-915, (МУК 4.1.046-08)

Диапазон измерений массовой концентрации марганца в пробе, мкг/дм ³	$\pm \delta^*$, %	σ_r , %
Марганец		
От 1,00 до 5,0 вкл.	20	4,6
Св. 5,0 до 25 вкл.		3,9
Алюминий		
От 0,80 до 5,0 вкл.	20	4,2
Св. 5,0 до 21 вкл.		3,5
Хром		
От 1,00 до 2,0 вкл.	20	4,9
Св. 2,0 до 10,0 вкл.		3,2
Титан		
От 10,0 до 20 вкл.	20	5,3
Св. 20 до 200 вкл.		3,9

Таблица Б.5 – Аналитические характеристики определения кадмия, свинца, меди, достигаемые на вольтамперометрическом анализаторе АВА-2 при экспресс анализе крови, (МВИ содержания кадмия, свинца, меди, цинка в биообъектах (кровь, моча) методом инверсионной вольтамперометрии – аттестат № 36 – 03, 2004)

Элемент	Диапазон измерений, массовая концентрация, мкг/дм ³	Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости), σ_r , %	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости), σ_R , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при вероятности P = 0,95) $\pm \delta$, %

Свинец	от 1 до 50 вкл.	10	13	35
	св. 50 до 800 вкл.	8	11	30
Кадмий	от 1 до 10 вкл.	13	16	40
	св. 10 до 50 вкл.	11	12	30
	св. 50 до 100 вкл.	9	11	25
Медь	от 10 до 100 вкл.	12	13	30
	от 100 до 2000 вкл.	8	10	25
	св. 2000 до 5000 вкл.	7	9	20

Таблица Б.6 – Аналитические характеристики определения свинца, достигаемые на спектрометре МГА-915, (МИ массовой концентрации свинца в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией– аттестат № 224.0314/01.00258/2011)

Диапазон измерений, массовая концентрация, мкг/дм ³	Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости) $\sigma_r, \%$	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости) $\sigma_R, \%$	Показатель точности (границы относительной погрешности при вероятности P = 0,95) $\pm \delta, \%$
от 2,0 до 10,0 вкл.	9	12	26
св. 10,0 до 24,0 вкл.	7	9	21

Таблица Б.7 – Аналитические характеристики определения бериллия, достигаемые на спектрометре МГА-915, (МИ массовой концентрации бериллия в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией – аттестат № 224.0193/01.00258/2011)

Диапазон измерений, массовая концентрация, мкг/дм ³	Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости) $\sigma_r, \%$	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости) $\sigma_R, \%$	Показатель точности (границы относительной погрешности при вероятности P = 0,95) $\pm \delta, \%$
от 0,2 до 1,0 вкл.	10	20	43
св. 1,0 до 5,0 вкл.	10	15	32

Таблица Б.8 – Аналитические характеристики определения таллия, достигаемые на спектрометре МГА-915, (МИ массовой концентрации таллия в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом – аттестат № 224.0033/01.00258/2010)

Диапазон измерений, массовая концентрация, мкг/дм ³	Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости) $\sigma_r, \%$	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости) $\sigma_R, \%$	Показатель точности (границы относительной погрешности при вероятности P = 0,95) $\pm \delta, \%$
от 0,2 до 1,0 вкл.	7	9	20
св. 1,0 до 5,0 вкл.	4	7	15

Таблица Б.9 – Характеристики точности определения ртути в моче, согласно М-МВИ-51-99

Диапазон измерений, мг/дм ³	Границы относительной погрешности $\delta, \%$
от 0,00005 до 0,0005 вкл.	± 40
св. 0,0005 до 0,01 вкл.	± 25
св. 0,01 до 1,0 вкл. (с разбавлением проб)	± 25

Библиография

1. Гадаскина И.Д., Гадаскина Н.Д., Филов В.А. Определение промышленных неорганических ядов в организме. – Ленинград: Медицина, 1975. – 287 с.
2. Гадаскина И.Д., Филов В.А. Превращения и определение промышленных органических ядов в организме. – Ленинград: Медицина, 1971. – 303 с.
3. Измеров Н.Ф., Корбакова А.И., Молодкина Н.Н. и др. Новые подходы к регламентации свинца в воздухе рабочей зоны (по вопросам дискуссии на страницах журнала «Токсикологический вестник» //Гигиена и санитария. – 2000. – №5. – С. 37-40.
4. Курляндский Б.А. Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека //Российский химический журнал. Журнал Российского химического общества им.Д.И. Менделеева. Проблемы экологии. – 2004. – Т. XLVIII. – № 2. – С. 8-16.
5. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. Современное представление о детоксикационной терапии острых отравлений химической этиологии //Российский химический журнал. Проблемы экотоксикологии. – 2004. – Т. XLVIII. – № 2. –С. 117-124.
6. Основные показатели физиологической нормы у человека: Руководство для токсикологов. /Под редакцией И.М.Трахтенберга. – Киев: Авиценна. – 2001. – 372 с.
7. Пиотровски Е. Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии. – М.: Медицина. – 1976. – 195 с.
8. Профессиональный риск для здоровья работающих (руководство) под редакцией Н.Ф. Измерова, Н.И.Денисова. – М.: Тривант, 2003. –280 с.
9. Уланова И.П. Кинетические и метаболические критерии в токсикологической оценке химических соединений //Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – Центр международных проектов ГКНТ: Москва 1986. – С.188-216.
10. Циркт М. Биологическая оценка профвредностей //Профилактическая токсикология. Сборник учебно-методических материалов. Т.1. Центр международных проектов ГКНТ: Москва, 1984. – С.165-185.
11. Чащин В.П., Луковникова Л.В., Фролова А.Д. Биомониторинг химических веществ при оценке риска развития профессиональных интоксикаций. – СПб.: Издательство ТЕЗА. – 2005. –24 с.
12. Bernard A., Lauwerys R. Les methodes biologiques devaluation de lexposition aux solvants / Cahiers de Medecine du Travial. – 1985. –XXII. – P. 85-91.
13. Biological Monitoring of Chemical Exposure in Workplase. Guidelines. Genewa: WHO, 1996. –V.1. – 300 p.
14. Elkins H.B. Analyses of biological materials as indices of exposure to organic solvents. // Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. – 1954, №9. – P. 212-221.
15. Teisinger J. et al. Chemical methods for the evaluation of biological material in industrial toxicology. – SZN, Prague, 1956. – P 1-128.

16. TLVs and BEIs. Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents Biological Exposure Indices. ACGIH. WORLDWIDE.– 2011. –256 p.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Федеральное медико-биологическое агентство

Федеральное государственное учреждение науки
«ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ»

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения
от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья
и оказанию медико-социальной помощи

**Выявление групп повышенного риска среди профессионально занятого населения,
контактирующего с наиболее опасными металлами**

Методические рекомендации

ФМБА России МР.12. – 2011

Директор Института, д.м.н., профессор



С. П. Нечипоренко

06.12.2011

Заместитель директора Института, д.м.н.

Е. Ю. Бонитенко

02.12.2011

Заведующий лабораторией №1, к.х.н.

Н.Б. Иваненко

01.12.2011

Главный метролог

И. В. Александрова

01.12.2011

Исполнители:

Научный руководитель – ведущий
научный сотрудник, д.м.н, профессор

Л.В. Луковникова

01.12.2011

Ответственный исполнитель – ведущий
научный сотрудник, к.б.н.

А.С. Иванова

01.12.2011