

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»
(ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «НПЦГ»)

**ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК)
ЛЬНЯНОЙ ПЫЛИ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПРЕДПРИЯТИЙ
ТЕКСТИЛЬНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ЛЬНОВОЛОКНА И ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ПРОДУКЦИИ НА ЕЕ ОСНОВЕ**

Минск 2019

ВВЕДЕНИЕ

Основными направлениями обеспечения безопасности производственной среды для человека являются гигиеническая регламентация вредных факторов, социально-гигиенический мониторинг (СГМ) состояния условий труда и здоровья работающих с соответствующей научно обоснованной разработкой и реализацией системы управления качеством среды и предотвращения негативного влияния на работников на основе эффективного госсаннадзора и внедрения превентивных мероприятий.

Ведущим вредным производственным фактором на предприятиях текстильной переработки льноволокна и производства продукции на ее основе является льняная пыль (ЛП). Ее действующая предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны (ПДКврз) на уровне 4 и 2 мг/м³, установленная ранее только по критерию фиброгенного вредного действия на организм с учетом содержания свободного диоксида кремния (соответственно 2-10 и более 10 %), не учитывает гетероантигенную белковую составляющую ЛП и ее, возможно, преимущественно вредное иммуотропное действие на организм, следовательно, эта ПДК не может в полной мере обеспечить безопасные условия труда и профилактику профессиональной заболеваемости.

Об этом свидетельствуют литературные данные в основном о низком содержании свободного диоксида кремния в ЛП на этапах текстильной переработки льноволокна (в прядильно-ткацких, ковровых, войлочных и швейных производствах от 0 до 5 %) и об отсутствии сведений о соответствующих пневмофиброгенных профзаболеваниях – пневмокониозах у работников, длительно контактирующих с ЛП даже в высоких концентрациях.

В то же время ЛП, как и другие органические аэрозоли растительного происхождения, содержат полисахаридно-белковые комплексы, которые при ингаляционном поступлении в организм подвергается в альвеолярных макрофагах легочной ткани ферментному гидролизу и приобретают свойство полноценного экзогенного антигена и вызывают гипериммунный ответ. Это подтверждается высокой распространенностью среди работников текстильных производств синдромов аллергических заболеваний (аллергодерматозы, конъюнктивит, астматический бронхит, бронхиальная астма и др.), которые не признаются как профессиональные и производственно обусловленные с соответствующим ущемлением социально-экономических прав большого контингента работников.

Вышеизложенное определило настоятельную необходимость пересмотра и коррекции действующего гигиенического норматива ЛП с учетом ведущих этиопатогенетических механизмов вредного действия на организм.

1 Объекты, методы и объем исследований

Исследования выполнены в рамках задания 05.04 «Обосновать критерии вредности и этиологического риска действия на организм органических волокнистых аэрозолей и разработать подходы к их гигиенической регламентации в воздухе рабочей зоны» ОНТП «Здоровье и среда обитания»

Для достижения поставленной задачи в работе использован комплекс гигиенических, санитарно-химических, токсикологических и иммуноаллергологических методов исследований в соответствии с методическими указаниями № 11-11-10-2002 [1].

Для исследования на льнокомбинате (г. Орша) на разных этапах технологического процесса текстильной переработки и изготовления продукции из льноволокна отобраны из фильтров очистки воздуха вытяжной вентиляции типичные образцы ЛП. В образцах пыли определяли содержание диоксида углерода, общего белка, липидов, их растворимость в модельных биологических средах общепринятыми и специальными методами.

Оригинальным методом получали экстракты (ЭЛП) из образцов ЛП с максимальным содержанием растворимой фракции, стандартизированной по белку. Далее на лабораторных животных определяли параметры острой токсичности экстрактов, раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз. Следующим этапом исследований являлось изучение дозозависимого неспецифического влияния ЭЛП на пулы клеточных культур организма (эритроциты, лейкоциты, тучные клетки) *in vitro*. Затем изучены аллергенные свойства объединенного экстракта их всех образцов ЛП (мЭЛП) на разработанной модели воспроизведения и выявления сенсибилизации белых мышей.

В ингаляционных месячных экспериментах при воздействии на белых крыс мЭЛП в концентрациях на уровне на уровне 5,0, 1,8, 0,6 и 0,2 мг/м³ по белку изучены токсикологические (интегральные, биохимические, гематологические), аллергологические и иммунологические показатели организма, обосновывалась ПДК_{врз} ЛП.

Результаты подвергались адекватной статистической обработке с помощью прикладных программ на ПК.

2 Основные результаты исследований по обоснованию ПДК в воздухе рабочей зоны льняной пыли

Образцы ЛП, отобранные на основных этапах текстильной переработки льноволокна, характеризуются низким содержанием свободного диоксида кремния (до 0,6 %), минеральных веществ (0,5-8,4 %), липидов (0,15-0,31 %), слабой растворимостью в физиологическом растворе (менее 3 %), низким содержанием белка (от 5,75 до 21,8 мг/г) при их средней удельной массе всего 1,195 %, что определило и низкую концентрации белка в полученных из образцов ЛП экстрактах.

Следовательно, мало вероятна этиологическая роль ЛП в развитии профессиональных пневмокониозов.

В экспериментах на клетках-мишенях *in vitro* полученные экстракты из образцов ЛП проявляли дозозависимую слабую неспецифическую мембраноповреждающую (гемолитическую) активность и слабовыраженное неспецифическое влияние на активацию кислородного метаболизма в гранулоцитах крови, без альтернативной активации системы комплемента и существенного лейкоцитотоксического действия.

Однако установлена выраженная способность экстрактов из ЛП неспецифически активировать дегрануляцию тучных клеток *in vitro*, сопровождаемую значительной экзогенной гистаминолиберацией, особенно на большие дозы по белку. Следовательно, растворимые субстанции ЛП могут вызывать и неиммуногенную активацию механизмов «псевдоаллергической реакции», что свидетельствует в пользу теории прямого воздействия либераторов пыли и высвобождения биогенных аминов в патогенезе развития биссиноза на воздействие ЛП.

По параметрам острой внутрижелудочной (отсутствие летальных эффектов у белых крыс на максимально возможные дозы) и внутрибрюшинной токсичности (для белых мышей $LD_{50} > 50000$ мг/кг) полученные белоксодержащие экстракты из образцов льняной пыли относятся к малоопасным веществам (IV класс), не обладают местным раздражающим кожу и слизистые оболочки действием.

Следовательно, ЛП не представляет опасности острой и кожно-резорбтивной интоксикации, поражения кожно-слизистых барьеров организма.

В то же время в экспериментах установлено, что полисахаридно-белковые антигенные субстанции льняной пыли обладают выраженной сенсibiliзирующей способностью (аллергенной активностью) и дифференцированы ко 2 классу аллергенной опасности (высокоопасный аллерген).

Сравнительным анализом результатов аллергологических экспериментов при сенсibiliзации животных экстрактами из нормированной в воздухе рабочей зоны по белку аллергоопасной органической пыли растительного происхождения (пшеничная мука) как референс-аллергена и из льняной пыли установлены схожие химические характеристики (по низкому содержанию диоксида кремния и растворимого белка), практически одинаковые по частоте и выраженности провокационные кожные тесты у сенсibiliзированных животных, совпадающая аллергенная активность и опасность (2 класс) экстрактов из нормированной мучной пыли и льняной пыли, что позволяет, исходя из принципов ускоренного нормирования производственных аллергенов по аналогии с нормированным референс-аллергеном [1], утверждать о высокой вероятности совпадения величины ПДК в воздухе рабочей зоны льняной пыли с ПДК_{ВРЗ} зерно-растительной пыли – на уровне $0,2$ мг/м³ по белку.

Для подтверждения объективности данного положения выполнены исследования биологического действия на организм полисахаридно-белкового комплекса ЛП при экспериментальном субхроническом ингаляционном воздействии на белых крыс микст-экстрактом из ЛП в последовательно трехкратно снижающихся концентрациях по белку. Получены следующие обобщенные качественные результаты (таблица).

Месячное ингаляционное воздействие мЭЛП в концентрации на уровне $5,0$ мг/м³ по белку, фактически моделирующее поступление в организм растворимых полисахаридно-белковых субстанций ЛП, оказало существенное общетоксическое действие на организм. Оно

проявлялось достоверным возрастанием в крови опытных животных содержания фосфора, альбумина, мочевины, активности ферментов лактатдегидрогеназы, α -амилазы, супероксиддисмутазы при значительном снижении активности аспартатаминотрансферазы на фоне статистической тенденции возрастания содержания общего белка, магния, SH-групп и глутатион восстановленного, сопровождаемого значимыми нарушениями в моче (достоверный щелочной сдвиг при нарастании содержания белка и количества аскорбиновой кислоты) и гематоксическими эффектами со стороны «красного» ростка кроветворения (существенное снижение в крови количества эритроцитов, содержания гемоглобина и показателя гематокрита).

Таблица – Значимость по отношению к контролю уровней изученных морфофункциональных показателей белых крыс после месячного ингаляционного воздействия мЭЛП в снижающихся концентрациях по белку

Изученные показатели	Группы сравнения			
	1 опытная 5,0 мг/м ³	2 опытная 1,8 мг/м ³	3 опытная 0,6 мг/м ³	4 опытная 0,2 мг/м ³
1	2	3	4	5
Прирост массы тела	0	0	0	0
ОКМ внутренних органов:				
- легкое	0	0	0	0
- сердце	0	0	0	0
- печень	0	0	0	0
- почки	0	0	0	0
- селезенка	0	0	0	0
- надпочечники	0	0	0	0
Содержание в сыворотке крови:				
Фосфор	++	0	0	0
Кальций	0	0	0	0
Железо	0	0	0	0
Магний	+	0	0	0
Глюкоза	0	0	0	0
Общий белок	+	0	0	0
Альбумин	+++	0	0	0
Общий билирубин	0	0	0	0
Мочевина	++	0	0	0
Креатинин	0	0	0	0
Холестерин	0	0	0	0
Триглицериды	0	0	0	0
ЛПНМ	0	0	0	0
ЛПВН	0	0	0	0
Лактатдегидрогеназа	++	0	0	0
Гаммаглутамилтрансфераза	0	0	0	0
Аланинамино-трансфераза	0	0	0	0
Аспартатаминотрансфераза	---	0	0	0
α -Амилаза	++	0	0	0
КФК	0	0	0	0
КФК-МВ	0	0	0	0
Холинэстераза	0	0	0	0
Трансферрин	0	0	0	0
АТ III	0	0	0	0
Гемолизат крови:				
Супероксиддисмутаза (СОД)	++++	+++	++	0
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа	0	0	0	0
SH-группы	+	0	0	0

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Глутатион восстановленный	+	0	0	0
Показатели мочи:				
Уд. масса	0	0	0	0
Величина рН	++++	+++	0	0
Общ. белок	+	0	0	0
Билирубин	0	0	0	0
Уробилиноген	0	0	0	0
Нитриты	0	0	0	0
Кетоны	0	0	0	0
Глюкоза	0	0	0	0
Аскорбин. к-та	+++	0	0	0
Лейкоциты	0	+	0	0
Эритроциты	0	0	0	0
Аллергологические и иммунологические показатели:				
ВТОЛ: - АКА: 10^{-2} мм	++	++	0	0
- ГЗТ: 10^{-2} мм	++++	++	0	0
Балл	++++	++	0	0
РСЛЛ	0	0	0	0
РДТК	0	0	0	0
ЦИК	++	+	0	0
РСНСТ: _____ - возр. к контр.	0	0	0	0
- индекс стимул.	0	0	0	0
Комплементарная активность сыворотки крови	-	0	0	0
Компоненты комплемента в сыв. крови: - С3	0	0	0	0
- С4	-	0	0	0
Иммуноглобулины:				
- IgA	0	0	0	0
- IgM	0	0	0	0
- IgG	0	0	0	0
Лизоцим в сыв. крови	0	++	0	0
БАСК	+++	+++	0	0
НСТ-тест гранулоцитов				
Спонтанный: возр. к контр. пр.	0	0	0	0
Зн-стимулиров.: - возр. к контр.	0	0	0	0
- индекс стимуляции	0	0	0	0
Величина фагоцитарного резерва	0	0	0	0
Гемограмма:				
Эритроциты	---	----	0	0
Ср. объем эритроцитов	0	0	0	0
Гемоглобин	--	--	0	0
Среднеклеточный гемоглобин	0	0	0	0
Сред. содерж. гемоглобина в Эр.	0	0	0	0
Гематокрит	---	-	0	0
Тромбоциты	0	0	0	0
Сред. объем тромбоцитов	0	---	0	0
Лейкоциты	0	0	0	0
Лейкоформула				
- нейтрофилы, %	--	----	0	0
-//- 10^9 /л	0	0	0	0
- эозинофилы, %	0	0	0	0
-//- 10^9 /л	0	0	0	0
- лимфоциты, %	0	0	0	0
-//- 10^9 /л	++	0	0	0
- моноциты, %	+	+++	0	0
-//- 10^9 /л	+++	++++	0	0

Продолжение таблицы

1		2	3	4	5
- базофилы	%	0	0	0	0
-//-	10 ⁹ /л	0	0	0	0
<p>Примечания</p> <p>1) 0 отсутствие достоверных сдвигов показателя по отношению к контрольной группе.</p> <p>2) + или – статистическая тенденция к возрастанию или снижению величины показателя по отношению к контролю при значимости $p < 0,1$.</p> <p>3) ++ или -- достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при значимости $p < 0,05$.</p> <p>4) +++ или --- достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при значимости $p < 0,01$.</p> <p>5) ++++ или ---- достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при значимости $p < 0,001$.</p>					

Особенно значимо установление формирования в организме опытных животных выраженных аллергических процессов смешенного, преимущественно немедленного анафилактического, клеточноопосредованного и иммунокомплексного типов с характерными для гипериммунных реакций сдвигами в лейкоформуле крови (достоверное возрастание количества лимфоцитов и моноцитов при снижении нейтрофилов).

Следовательно, в данной концентрации полисахардно-белковый комплекс ЛП (стандартизованный по содержанию белка) проявлял эффективное токсическое, аллергическое и гематоксическое действие на организм, с преобладающим выраженным аллергическим эффектом.

На ингалируемую концентрацию мЭЛП на уровне 1,8 мг/м³ по белку общетоксическое действие на организм белых крыс проявлялось значительной активацией в крови супероксиддисмутазы и лизоцима, существенным снижением количества эритроцитов, содержания гемоглобина и среднего объема тромбоцитов. Выявлены у большинства опытных животных выраженные аллергические эффекты по немедленному анафилактическому и клеточноопосредованному типам, а в лейкоформуле крови определяли высокие уровни содержания моноцитов при достоверном снижении количества нейтрофилов.

У животных 3 опытной группы на ингалируемую концентрацию мЭЛП на уровне 0,6 мг/м³ по белку выявлена только существенная активация в крови СОД и положительные провокационные аллергологические тесты у части опытных животных (4 из 10).

В 4 опытной группе белых крыс параметры всего комплекса изученных морфофункциональных показателей организма находились в пределах колебаний таковых у контрольных животных, что определяет концентрацию полисахаридно-белковых субстанций ЛП на уровне 0,2 мг/м³ по белку как недействующую.

Учитывая установленное дозозависимое аллергическое действие мЭЛП, проявляющееся даже в концентрации на уровне 0,6 мг/м³ по белку, критерием ведущего вредного влияния полисахаридно-белковых субстанций ЛП на организм является аллергический эффект, который определен как лимитирующий.

Согласно действующим требованиям методических документов по гигиеническому нормированию в воздухе рабочей зоны органических белоксодержащих аэрозолей [1] за порог хронического сенсibilизирующего действия принимают концентрацию органической пыли

по белку, при действии которой гиперчувствительность развивается у 25-50 % опытных животных, а средние величины показателей аллергизации существенно не отличаются от таковых в контрольной группе животных.

В изученной концентрации мЭЛП на уровне 0,6 мг/м³ по белку установлены компенсаторная активация антиоксидантной системы по значимому возрастанию в крови активности супероксиддисмутазы и развитие гиперчувствительности замедленного типа у более 25 % опытных животных (положительные кожные тест-реакции зарегистрированы у 4 из 10 опытных животных и у 1 из 9 контрольных особей) с отсутствием достоверных различий среднегрупповых величин показателей провокационной внутрикожной пробы с контрольными белыми крысами, что определяет ее как пороговую по лимитирующему показателю аллергического эффекта.

Критериями гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны алергоопасных белоксодержащих аэрозолей являются установленные в экспериментах пороговая концентрация с введением поправочного коэффициента запаса или величина фактической максимально недействующей концентрации [1].

Исходя из определенной в экспериментах недействующей по аллергическому эффекту концентрации мЭЛП по белку – 0,2 мг/м³, которая совпадает с величиной, установленной в сравнении с нормированным референс-аллергеном - белоксодержащей зерно-растительной пылью, обоснована этиопатогенетическая ПДК органической льняной пыли в воздухе рабочей зоны текстильных производств по переработке льноволокна и изготовлению продукции из нее на уровне 0,2 мг/м³ по белку, 2 класс опасности с отметкой «Аллерген».

Обоснованная величина ПДК в воздухе рабочей зоны шерстяной пыли включена в пункт № 1939 таблицы 18.3 «Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны» Гигиенического норматива «Показатели безопасности и безвредности продукции и факторов среды обитания человека», проекта постановления Совета Министров Республики Беларусь.

Гигиенические требования к санитарному контролю и обеспечению гигиенического норматива содержания в воздухе шерстяной и льняной пыли (максимально разовая ПДК по белку) изложены в санитарных нормах и правилах «Требования к воздуху рабочей зоны», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11 октября 2017 г. № 92.

Методические требования по определению концентрации шерстяной и льняной пыли по белку в воздухе рабочей зоны на соответствие ПДК изложены в Инструкции № 4.1.11-11-212-2003 [2].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания № 11-11-10-2002 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск, 2004. – Ч. XIV. – С. 4–49.

2 Фотометрический метод определения содержания белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : инструкция № 4.1.11-11-212-2003 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск, 2004. – Ч. XIV. – С. 50–61.