

Национальный центр гигиены труда и профессиональных
заболеваний МЗ РК (Западный филиал)

Западно-Казахстанский государственный медицинский
университет имени Марата Оспанова МЗ РК

Мамырбаев А.А.

ТОКСИКОЛОГИЯ ХРОМА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ

Актобе-2012

УДК 613.1

ББК 52.84

М 22

Рецензенты:

1. Козловский В.А. – д.м.н., профессор
2. Каримов Т.К. – д.м.н., профессор

М 22 Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений,
монография, – Актобе, 2012 , – 284 с.

ISBN 9965-02-362-X

В монографии систематизированы научные сведения о механизмах токсического действия хрома и его соединений. Представлена информация о физико-химических свойствах, путях поступления, транспорта и распределении этих химических веществ в живом организме. Изложены литературные сведения, касающиеся механизмов общетоксического, сенсibiliзирующего, иммунотоксического действия хрома; показаны специфика и особенности отдаленных эффектов действия хрома и его соединений. Представлен материал о состоянии здоровья рабочих и населения в условиях техногенного загрязнения окружающей среды этим металлом, а также профилактические мероприятия.

Монография рассчитана на гигиенистов, токсикологов, профпатологов, клиницистов, экологов, специалистов по профилактической медицине и охране окружающей среды.

УДК 613.1

ББК 52.84

ISBN 9965-02-362-X

© Мамырбаев А.А., 2012

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время резко обострились проблемы, непосредственно связанные с химическим загрязнением биосферы, нередко приводящим не только к острым токсиколого-экологическим ситуациям, но и к хроническим интоксикациям и ухудшению основных медико-демографических показателей состояния здоровья населения. К наиболее опасным экотоксикантам, как известно, относятся прежде всего тяжелые металлы, особенности циркуляции которых в окружающей среде определяются их устойчивостью, биологической доступностью и вероятностью вызывать негативные эффекты в очень малых концентрациях. В указанном аспекте хрома и его соединений, длительно циркулирующим в окружающей среде, принадлежит особая роль. Являясь эссенциальным нутриентом, с одной стороны, и выраженным токсическим ядом при его поступлении в избыточных дозах, с другой стороны, хром вызывает интерес у исследователей и как микроэлемент, и как экотоксикант.

Настоящая работа – фактически первый опыт монографического изложения основ общей токсикологии хрома и его соединений. Систематизируя огромный разрозненный экспериментальный материал автор, по сути дела, провел токсикологическую паспортизацию хрома и его соединений. При этом, руководствуясь методами и приемами классической токсикометрии, проведены детальный анализ и обобщение первоисточников с целью описания дозовых и временных зависимостей развития интоксикации, сводки фактического материала по установлению пороговых и подпороговых доз и уровней воздействия. Диапазон оценок включает количественную характеристику кумулятивных свойств, особенности кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного, сенсибилизирующего и иммуотропного действия. Важное значение приобретают сведения по токсико-кинетическим и метаболическим критериям изучения таких отдаленных эффектов, как бластомогенез и мутагенез, оценка эмбриотропного и гонадотропного действия этого химического вещества.

Несмотря на то, что имеющийся фактический материал не в полной мере отражает специфику токсиколого-гигиенических

исследований и, следовательно, не охватывает ряда показателей и тестов, которые теперь являются общепринятыми в практике токсикологического эксперимента, данный труд дает возможность понять и осмыслить мировой опыт ученых в этой области и наметить те проблемы, решение которых восполнит этот пробел в будущем. Чрезвычайно интересны разделы монографии, где суммированы и проанализированы сведения, касающиеся не только развития адаптационно-приспособительных процессов в условиях острой, подострой и хронической интоксикации, но также механизмов взаимодействия живого организма с соединениями хрома на молекулярном, субклеточном, клеточном и органном уровнях. Важно еще и то, что описание механизмов общетоксического и специфического действия хрома на этих иерархических уровнях проведено с учетом способа поступления ксенобиотика в организм.

Содержание настоящей монографии, несомненно, шире того названия, под которым она выходит, поскольку, кроме вышеназванных проблем, в ней рассматриваются весьма актуальные и во многом еще дискуссионные вопросы, лежащие в основе современных подходов и принципов оценки экотоксикологии хрома и его соединений. Тем не менее, эти сведения представляют значительный интерес, так как детализируются особенности общетоксического и специфического влияния металла как на человека, так и на других теплокровных и холоднокровных особей. Анализируя исследовательский материал с позиции экотоксикологии, автор приходит к заключению, что способность хрома к биоаккумуляции и биомagniфикации лежит не только в основе ксенобиотического профиля биогеоценозов, но и определяет картину хронических (отсроченных) токсических эффектов.

Автором рассмотрены и систематизированы сведения о физико-химических свойствах хрома и его соединений, путях поступления и превращения в окружающей среде; приводятся действующие и временные гигиенические нормативы хрома и его соединений в объектах окружающей среды, а также нормативы других стран мира по технике безопасности, охране труда и окружающей среды, подготовленные независимыми экспертами. Обращает внимание детальная характеристика биологической роли

хрома, путей поступления, превращения, транспортирования, накопления и выведения этого химического вещества из организма. Не ограничиваясь констатацией этих сведений, в монографии приводится расшифровка механизмов проникновения хрома через биологические мембраны и диссоциации этого металла в тканевых жидкостях, зависимость процесса биотрансформации хрома от химического состава и условий внутренней среды организма. Индивидуальные особенности обмена и метаболизма способствуют избирательному накоплению хрома в определенных органах и тканях, которое может быть первичным или вторичным.

Уместно подчеркнуть, что в предлагаемой монографии отражен коллективный опыт гигиенистов, токсикологов, профпатологов, представителей многих других теоретических и клинических дисциплин, касающийся патогенеза развития острой и хронической хромовой интоксикации как в эксперименте, так и у рабочих хромового производства. Приводятся сведения о влиянии техногенной хромовой биогеохимической провинции на состояние здоровья взрослого и детского населения. Сравнительный временной анализ показывает, что экообусловленная патология остается весьма актуальной в данном регионе и требует к себе внимания экологов, медиков и специалистов других направлений науки.

Завершает книгу раздел, посвященный профилактике хромовой интоксикации. Не умаляя значения технологических и санитарно-технических мероприятий по предупреждению возникновения хромовой интоксикации, автор совершенно справедливо акцентирует внимание читателей на значении алиментарного фактора. При этом более чем убедительно аргументируется тот факт, что химический состав пищи и фармакологическая активность ее компонентов играют чрезвычайно важную роль в реализации токсических эффектов хрома и его соединений. Тем более, что механизмы токсического действия хрома сопряжены с нарушением метаболизма отдельных макро- и микронутриентов.

Рекомендуя эту полезную книгу, целесообразно подчеркнуть, что накопление всеобъемлющих знаний в вопросах токсикологии хрома представляет как теоретический, так и прикладной интерес. Вместе с тем развитие научного познания

происходит путем процесса интеграции, обобщения и систематизации накапливаемых знаний. Успешное решение многосторонних аспектов изучения неблагоприятного влияния химических веществ на живой организм и природные экосистемы лежит в основе охраны здоровья человека и условий его жизни.

**Д.м.н., профессор,
академик НАН РК, РАМН,
лауреат высшей премии ВОЗ
им.Л.Бернара**

Т.Шарманов

Глава 1. Физико-химические свойства хрома и его соединений

Впервые хром был открыт в минерале крокоите в 1797 году французским исследователем Л.Н.Вокленом, а в 1798 году, независимо от него, хром был открыт в крокоите немецким ученым М.Г.Клапротом. Однако наиболее чистый металлический хром был получен в 1799 году французским ученым Ф.Тассертом.

Хром (лат. Chromium), Cr, химический элемент VI группы периодической системы Менделеева, атомный номер 24, атомная масса 51,996; металл голубовато-стального цвета.

Природные стабильные изотопы: ^{50}Cr (4,31%), ^{52}Cr (87,76%), ^{53}Cr (9,55%) и ^{54}Cr (2,38%). Из искусственных радиоактивных изотопов наиболее важен ^{51}Cr (период полураспада $T_{1/2} = 27,8$ суток), который применяется как изотопный индикатор.

Среднее содержание хрома в земной коре (кларк) $8,3 \cdot 10^{-3}\%$. Этот элемент, вероятно, более характерен для мантии Земли, так как ультраосновные породы, которые, как полагают, ближе всего по составу к мантии Земли, обогащены хромом ($2 \cdot 10^{-4}\%$). Хром образует массивные и вкрапленные руды в ультраосновных горных породах, с ними связано образование крупнейших месторождений хрома. В основных породах содержание хрома достигает лишь $2 \cdot 10^{-2}\%$, в кислых – $2,5 \cdot 10^{-3}\%$, в осадочных породах (песчаниках) $3,5 \cdot 10^{-3}\%$, глинистых сланцах – $9 \cdot 10^{-3}\%$. Хром – сравнительно слабый водный мигрант; содержание хрома в морской воде 0,00005 мг/л.

В целом хром – металл глубинных зон Земли, каменные метеориты (аналоги мантии) тоже обогащены хромом ($2,7 \cdot 10^{-1}\%$). Известно свыше 20 минералов хрома. Промышленное значение имеет только хромит FeCr_2O_4 , относящийся к шпинелям. Шпинели могут образовывать друг с другом твердые растворы, поэтому в природе отдельно или в качестве примесей к хромиту встречаются также магнохромит $(\text{Mg},\text{Fe})\text{Cr}_2\text{O}_4$, алюмохромит $\text{Fe}(\text{Cr},\text{Al})_2\text{O}_4$, хромпикотит $(\text{Mg},\text{Fe})(\text{Cr},\text{Al})_2\text{O}_4$ – все они относятся к классу хромшпинелидов. Помимо шпинелидов, хром встречается во многих значительно менее распространенных минералах, например, меланохромите $3\text{PbO} \cdot 2\text{Cr}_2\text{O}_3$, вокелените

$2(\text{Pb},\text{Cu})\text{CrO}_4(\text{Pb},\text{Cu})_3(\text{PO}_4)_2$, тарапакаите K_2CrO_4 , дитцеите $\text{CaIO}_3 \cdot \text{CaCrO}_4$ и других.

Мировые подтвержденные запасы хромовых руд составляют 1,8 млрд. тонн. Более 60% из них сосредоточена в ЮАР, 9% в Казахстане, 6% в Зимбабве. Значительными ресурсами хромита обладают США, Индия, Филиппины, Турция, Мадагаскар, Бразилия, Россия. Запасы хромовых руд в России сосредоточены главным образом в группе Сарановских месторождений (Верблюжьего, Алапаевского, Халлиловского) на Урале и составляют 6,4 млн. тонн (0,36% от мировых запасов). Главные производители товарной хромовой руды в мире – ЮАР, Казахстан, на долю которых приходится более 60% добычи сырья ежегодно.

Физические и химические свойства. Хром – твердый блестящий металл. Температура плавления 1890° ; температура кипения 2480° ; плотность 6,92; давление паров 0,246 мм рт.ст. (1114°), $12,6 \cdot 10^{-4}$ мм рт.ст. (1254°). В соединениях обычно проявляет степени окисления +2, +3, +6, среди них наиболее устойчивы Cr^{3+} ; известны отдельные соединения, в которых Хром имеет степени окисления +1, +4, +5. С увеличением степени окисленности Хрома, его кислотные и окислительные свойства возрастают. Так, производные Cr^{+2} – очень сильные восстановители, соединения Cr^{+3} проявляют окислительные и восстановительные свойства, а соединения Cr^{+6} – сильные окислители.

Хром химически малоактивен. При обычных условиях устойчив к кислороду и влаге, но соединяется с фтором, образуя CrF_3 . Выше 600°C взаимодействует с парами воды, давая Cr_2O_3 ; азотом – Cr_2N , CrN ; углеродом – Cr_{23}C_6 , Cr_7C_3 , Cr_3C_2 ; серой – Cr_2S_3 . При сплавлении с бором образует борид – CrB , с кремнием – силициды Cr_3Si , Cr_2Si_3 , CrSi_2 . Со многими металлами Хром дает сплавы.

Оксид хрома (зеленый крон, хромовая зелень) Cr_2O_3 представляет собой темно-зеленые кристаллы. Молекулярная масса 151,99; температура плавления 2275° ; плотность 5,21; в воде нерастворима; проявляет амфотерные свойства.

Трехокись хрома (хромовый ангидрид) CrO_3 представляет собой темно-красные гигроскопические кристаллы. Молекулярная

масса 99,99; температура плавления 197°; плотность 2,8; растворяется в воде, образуя растворы хромовых кислот.

Хромат натрия Na_2CrO_4 и калия K_2CrO_4 представляют собой желтые кристаллы. *Хромат натрия*: молекулярная масса 161,98; температура плавления 790°; плотность 2,72; растворимость в воде 80,18 г/100 г (19,5°). Кристаллизуется в виде гидратов с десятью, шестью и четырьмя молекулами воды. Выше 62,8° обезвоживается. *Хромат калия*: молекулярная масса 194,20; температура плавления 984°; плотность 2,74; растворимость в воде 63,0 г/100 г (20°), 79,2 г/100 г (100°). Хроматы натрия и калия устойчивы только к щелочной среде; при подкислении переходят в бихроматы.

Бихромат натрия $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (хромпик натриевый) и калия $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (хромпик калиевый) представляют собой оранжево-красные расплывающиеся кристаллы. *Бихромат натрия*: молекулярная масса 298,00; температура плавления 356° (безводный); плотность 2,525; растворимость в воде 180,8 г/100 г (20°), 435,0 г/100 г (100°). *Бихромат калия*: молекулярная масса 294,19; температура плавления 398°; плотность 2,684; растворимость в воде 4,6 г/100 г (0°), 12,3 г/100 г (20°), 103 г/100 г (100°). Сильные окислители.

Хромат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{CrO}_4$ представляет собой желтые кристаллы. Молекулярная масса 152,07; растворимость в воде 40,5 г/100 г (30°), 70,1 г/100 г (75°). Сильный окислитель. Бихромат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ также выглядит в виде оранжевых кристаллов. Молекулярная масса 252,06; температура разл. 185°; плотность 2,15; растворимость в воде 30,8 г/100 г (15°), 155,6 г/100 г (100°). Сильный окислитель.

Хромкалиевые квасцы $\text{KCr}(\text{SO}_4) \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ представляет собой фиолетовые кристаллы. Молекулярная масса 499,39; температура плавления 89°; плотность 1,83; растворимость в воде 18,3% (20°). При длительном стоянии на воздухе теряет половину воды, при 350° обезвоживается полностью (жженные квасцы). Хромаммониевые квасцы $\text{NH}_4\text{Cr}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – фиолетовые кристаллы. Молекулярная масса 478,35; температура плавления 94°; плотность 1,72; растворимость в воде 2,1 г/100 г (0°), 15,7 г/100 г (40°). Достаточно устойчивые соединения.

Хлорид хрома CrCl_3 – розово-фиолетовые кристаллы. Молекулярная масса 158,35; температура плавления 1152°C (безводный); температура кипения 1300°C; плотность 3,03. В воде растворяется лишь в присутствии следов восстановителей. Образует многочисленные продукты присоединения с NH_3 , аминами и др. Из водного раствора кристаллизуется в виде гидрата $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Образует несколько изомерных гексогидратов, свойства которых зависят от числа молекул воды, находящихся во внутренней координационной сфере металла. Хлорид гексааквахрома (фиолетовый хлорид Рекура) $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$ – кристаллы серовато-синего цвета, хлорид хлорпентааквахрома (хлорид Бьеррума) $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_5]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – гигроскопичное светло-зеленое вещество; хлорид дихлортетрааквахрома (зеленый хлорид Рекура) $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – темно-зеленые кристаллы. В водных растворах устанавливается термодинамическое равновесие между тремя формами, зависящее от многих факторов.

Диоксид-дихлорид хрома (хлорангидрид хромовой кислоты, хлорокись хрома) CrO_2Cl_2 – красная дымящая на воздухе жидкость. Молекулярная масса 154,90; температура плавления 96,5°; температура кипения 116,7°; плотность 1,91 (25°). Водой разлагается на H_2CrO_4 и HCl . Растворяется в спирте, эфире. Сильный окислитель. Является очень агрессивным реагентом. При гидролизе образуется хлористый водород и соединения шестивалентного хрома.

Получение хрома и его соединений

В зависимости от целей использования и требуемой степени чистоты металла существуют несколько промышленных способов получения хрома. Металлический хром получают восстановлением окиси хрома алюминием или кремнием. При алюминотермическом способе предварительно подогретую шихту из окиси хрома, порошка и стружек алюминия с добавлением окислителя загружают в камеру, где реакцию возбуждают поджиганием смеси Na_2O_2 и Al . Хром, получающийся алюмотермическим способом, содержится в количестве 99,1-99,4%. При силикотермическом способе хром выплавляют в дуговых печах. Для получения чистого

хрома используется электролитическое осаждение из ванн, содержащих ионы Cr^{+3} и Cr^{+2} из раствора хромово-аммониевых квасцов или из растворов хромовой кислоты.

Современные технологии позволяют получать в промышленном масштабе металл чистотой 99,90-99,995% с помощью высокотемпературной очистки в потоке водорода и вакуумной дегазации. Методики рафинирования электролитического хрома позволяют избавляться от кислорода, серы, азота и водорода, содержащихся в исходном сырье. Существуют еще несколько менее значимых способов получения металлического хрома – силикотермическое восстановление, восстановление кремнием, восстановление оксида хрома углем, восстановление оксида хрома водородом при 1500°C и др.

В промышленности в больших масштабах производятся сплавы хрома – феррохром и силикохром. Феррохром, содержащий 60-85% хрома получают прямым восстановлением хромовой руды, содержащим не менее 48% окиси хрома. Высокоуглеродистый феррохром (67-71% Cr и 4-6% C) получают в открытых электродуговых печах, где шихта загружается сверху, а низкоуглеродистый феррохром – силикотермическим восстановлением в электропечах.

Особой формой получения металлического хрома является хромирование, в основе которого лежат два способа обработки поверхности металлических изделий – диффузионный и электролитический. Диффузионный способ заключается в нагревании до 1050-1100°C хромируемого изделия в атмосфере водорода, засыпанного смесью феррохрома и огнеупора, предварительно обработанных хлорводородом при высокой температуре. Находящийся в порах огнеупора CrCl_2 улетучивается и хромирует изделие. В процессе электролитического хромирования металл осаждается на поверхности обрабатываемого изделия, выступающего в качестве катода. Электролит часто представляет собой соединение шестивалентного хрома (обычно CrO_3), растворенное в водной H_2SO_4 . Хромовые покрытия бывают защитные и декоративные (толщина защитного покрытия 0,1 мм, декоративного покрытия 0,0002-0,0005 мм).

Окись хрома получают восстановлением хроматов или бихроматов серы углем, сернистым ангидридом, а также термическим разложением хромового ангидрида. Трехокись хрома получают действием серной кислоты на бихромат натрия. Хромат натрия получают путем обжига природного хромита с доломитом и содой при 1150-1200°. При этом образовавшийся хромат выщелачивают из спека и, после отделения от примесей, упаривают и подвергают кристаллизации до получения хромата. Хромат калия получают действием щелочи на бихромат калия. Бихроматы натрия и калия получают окислительным обжигом хромовой руды (хромита) с содой (или поташом) и известью с обработкой полученных при этом хроматов с серной кислотой или двуокисью углерода. Хромат аммония и бихромат аммония получают обменным разложением бихромата натрия с хлористым калием, серноокислым калием и сульфатом аммония.

Хромкалиевые и хромаммониевые квасцы получают при смешении горячих водных растворов сульфатов хрома, калия и аммония или же восстановлением соответствующих бихроматов сернистым ангидридом, древесными опилками и каменноугольной смолой. Хлорид хрома получают высокотемпературным хлорированием хрома, феррохрома, а также хромовой руды в присутствии угля с отдельной конденсацией образующихся хлоридов хрома и железа. Безводный хлорид хрома может быть получен хлорированием из металлического хрома прямо или косвенно, путем хлорирования оксида хрома в присутствии углерода при температуре 800°C. Диоксид-дихлорид хрома получается при воздействии хлороводорода на оксид хрома или реакции хромата калия с концентрированной соляной кислотой, а затем с добавлением серной кислоты в качестве обезвоживающего агента. Диоксид-дихлорид хрома отделяется в виде густой жидкости; затем он может быть отделен с помощью простой дистилляции. Это соединение хрома может быть получено также добавлением концентрированной серной кислоты в смесь хлорида натрия и бихромата калия с последующей отгонкой продукта.

Применение

Широкое использование металлического хрома в разных отраслях промышленности основано на таких его свойствах как жаропрочность, твердость и устойчивость его к коррозии. В качестве легирующей добавки хром используется при выплавке разнообразных сортов стали, увеличивая их твердость, способность к высокотемпературному окислению и механическому истиранию. Очень широкое использование в машиностроительной, авиационной, космической отрасли получили сплавы хрома, которые включают в себя железо, кобальт, молибден – феррохром, нихром, стеллит, комохром и др. Окись хрома и трехокись хрома являются сырьем для получения карбида хрома, шлифовальных паст и красок для стекла и керамики, входят в состав хромовых катализаторов. Хромат натрия, хромат калия и хромат аммония применяются в производстве пигментов, как протрава при крашении в производстве текстиля, как окислитель в органическом синтезе, в фотографии.

Бихромат натрия, бихромат калия и бихромат аммония широко применяются в металлообрабатывающей, кожевенной, текстильной, химической, лакокрасочной, керамической, спичечной, пиротехнической промышленности; их используют в качестве реактивов, а также для приготовления пигментов, дубителей, для протравливания семян. Хромкалиевые квасцы и хромаммониевые квасцы применяются в текстильной и кожевенной промышленности, производстве кино- и фотопленки. Хлорид хрома и диоксид-дихлорид хрома применяют для получения хрома. Борид хрома применяется при изготовлении деталей двигателей самолетов, лопаток газовых турбин и др.

Глава 2. Ксенобиотический профиль хрома в окружающей среде

Поступление и превращение хрома в окружающей среде

В настоящее время объем выбросов загрязняющих веществ техногенного происхождения стал соизмерим с масштабами природных процессов миграции, биотрансформации и аккумуляции различных химических веществ. Обострились проблемы, непосредственно связанные с химическим загрязнением биосферы, нередко приводящим не только к острым токсиколого-экологическим ситуациям, но и хроническим интоксикациям, увеличению общей заболеваемости. Последнее вызвало необходимость расширения и интенсификации различных исследований, касающихся масштабов и темпов загрязнения окружающей среды, поиска эффективных методов охраны атмосферного воздуха, природных открытых и подземных водоемных, почвенного и растительного покрова. Исключительно важное значение проводимых исследований связано не только с необходимостью изучения потоков загрязняющих химических веществ в окружающей среде, обусловленное выбросами промышленных предприятий, транспорта, бытовыми отходами, а также ограничение или полное устранение токсического действия различных веществ и соединений техногенного происхождения на животный и растительный мир, предотвращение их негативного влияния на здоровье человека.

К наиболее опасным экотоксикантам относятся, прежде всего, тяжелые металлы, особенность циркуляции которых в окружающей среде определяется их устойчивостью, биологической доступностью и вероятностью вызывать негативные эффекты в очень малых концентрациях. Хром и его соединения, длительно персистирующие в окружающей среде, заслуживают особого внимания.

Необходимость выпуска данной монографии была обусловлена тем, что в результате многолетней деятельности градообразующих предприятий АО ТНК «Казхром» (Донской ГОК, ОАО «Феррохром») и АО «АЗХС» в Актюбинском регионе

сформировалась устойчивая антропо-техногенная хромовая биогеохимическая провинция [1, 2, 3, 4], которая оказывает непосредственное влияние на условия проживания, труда, быта и здоровье населения данного региона.

Главным путем поступления хрома в окружающую природную среду является загрязнение атмосферы аэрозолями конденсации и дезинтеграции, образующимися в процессе получения хрома и его соединений из хромовой руды и ее дальнейшей переработки. Проведенная нами (в рамках аттестации рабочих мест) детальная гигиеническая оценка технологического процесса на ОАО «Феррохром» показала, что выпуск в плавильных цехах высоко-, средне- и низкоуглеродистого феррохрома, ферросиликохрома, карбида кальция, металлического хрома и металлоконцентрата сопряжен с загрязнением воздуха рабочей зоны пылью и газами. Так, запыленность воздуха на пульте управления рудотермической печи и колошниковой площадке превысила ПДК в 4-7 раз, содержание окислов марганца превысило гигиенический норматив в 13-19 раз, а содержание хрома (Cr^{+6}) – в 2,9 раза. Кроме того, на рабочей площадке у печей, дозировочном узле и дробилке отмечено наличие диоксида кремния в пыли [5].

Следует отметить, что причина высокой запыленности воздушной среды феррохромом на колошниковой площадке и на пультах управления являлось наличие негерметичности свода печи, а также восходящие потоки воздуха при выпуске сплава. Основным источником пыли на пультах управления у машинистов крана является расплавленный металл при разливе, а на узле сброса – процесс сброса и приема короба, а также загрузка ферросплавов в вагоны. На пультах управления запыленность воздуха менялась при разливе сплава от 19,6 до 58,3 мг/м³, вне разлива от 9,6 до 45,4 мг/м³. Концентрация окислов марганца в воздухе рабочей зоны у машинистов крана превышала санитарные нормы в 14-17 раз. Необходимо также отметить, что комплексная гигиеническая оценка условий труда выявила на данном предприятии неблагоприятные микроклиматические условия, недостаточный уровень освещенности, тяжелый напряженный труд отдельных категорий металлургов.

Наличие специфических вредных факторов производственной среды при получении феррохрома показано и

другими авторами [6, 7]. При производстве хромовых ферросплавов в воздушную среду рабочей зоны хром поступает в виде трехвалентных соединений в составе аэрозоля дезинтеграции на этапе подготовки и дозирования шихты и в виде аэрозоля конденсации трех- и шестивалентного хрома, выделяющегося из печей и с открытой поверхности расплавленного сплава и шлака. Проведенные замеры содержания хрома в воздушной среде основных цехов, как на начальных, так и конечных этапах производства, показали его высокое содержание, исчисляющееся десятками мг/м³. Наибольшее количество окиси хрома выделяется при плавке рафинированного феррохрома. В пыли хром находится в виде сложных соединений с железом, марганцем и другими тяжелыми металлами [6].

Гигиенические исследования условий и характера труда горнорабочих, занятых подземной добычей хромовой руды, проведенных в шахтах «Молодежная» и «10 лет Независимости Казахстана» Донского горно-обогатительного комбината показали, что при бурении шпуров и взрывных работах, дроблении и опрокидывании руды, транспортировке руды на конвейерах, а также при работе горной техники в очистных забоях, работе скреперных лебедок, креплении забоев и погрузочных работах, воздух рабочей зоны интенсивно загрязняется полиметаллической пылью, превышающей ПДК в 4,2 раза [8, 9]. Открытый способ добычи хромовой руды на карьере «Поисковый» и труд рабочих дробильно-обогатительных фабрик Донского горно-обогатительного комбината также протекает в условиях воздействия высоких концентраций пыли, превышающих ПДК в 4,6 раза. Расчет стажевой пылевой нагрузки позволил установить, что рабочие, проработавшие в течение 1 года и выше испытывали воздействие дозных нагрузок пыли, содержащих хром от 16,8 до 23,9 г [10, 11]. Трудовая деятельность работниц, занятых дроблением и обогащением хромовой руды, протекает не только при неблагоприятных микроклиматических условиях, но и воздействием высокой запыленности, превышающей ПДК в 2,8 раза [12].

Следующим по значимости стационарным источником загрязнения воздушного бассейна города, депонирующих природных сред, является завод хромовых соединений (АО

«Актюбинский завод хромовых соединений»), расположенный на северо-восточной окраине города Актобе, на расстоянии 500 м от промплощадки завода ферросплавов (ОАО «Феррохром»). Имеющий полувековую историю завод хромовых соединений выпускает следующую продукцию: монокромат натрия, бихромат натрия, окись хрома, хромовый ангидрид, сернистый натрий.

Проведенная нами гигиеническая оценка условий труда на данном предприятии показала, что воздух производственной среды основных цехов загрязнен комплексом химических веществ и аэрозолями дезинтеграции и конденсации, содержащими соединения хрома. Детальное знакомство с технологическим процессом показало, что из 385 источников выделения вредных веществ в атмосферу, 375 оснащены газо-пылеулавливающими установками. Тем не менее, выбросы в атмосферу остаются достаточно значительными. Несмотря на снижение выбросов твердых отходов за изученный период (2000-2006 г.) в 2,6 раза, жидких и газообразных – в 10,7 раза, окисью углерода – в 27 раз, окислов азота – в 2,9 раза, шестивалентного хрома – в 0,7 раза, сернистого ангидрида – в 0,9 раза произошел рост выбросов фтористого водорода – в 342 раза, диоксида марганца – в 9 раз, хлора – в 1,4 раза [13].

Существенным источником техногенного загрязнения атмосферы и других объектов окружающей среды селитебных зон города является ТЭЦ (ЗАО «Актобе ТЭЦ»), также расположенная в промзоне (северо-восточной части города), территория которой вплотную примыкает к промплощадке завода ферросплавов. ТЭЦ работает на газе, используя в качестве резервного топлива мазут и уголь. Из всех источников выбросов в атмосферу только около половины оснащены газо-пылеуловителями. В этой связи, естественно, степень очистки выбрасываемых газов в атмосферу через дымовые трубы высотой 50 м, 80 м, 120 м и 150 м не отвечает санитарным нормам. Оценка динамики выбросов твердых и газообразных веществ за исследуемый период (2000-2007 г.) показала, что в целом производственные выбросы ТЭЦ уменьшились в 0,9 раза, в том числе твердые – в 2 раза, жидкие и газообразные – в 0,9 раза, окислов азота – в 0,9 раза. Однако произошел рост выбросов сернистого ангидрида в 1,9 раза,

марганца и его соединений в 4,3 раза, фтористых соединений – в 1,9 раза.

Учитывая, что в выбросах промышленных предприятий содержится значительное число соединений металлов, нами была прослежена динамика валовых выбросов в атмосферу твердых и газообразных веществ всех трех градообразующих предприятий (Таблица 1).

Таблица 1. Выбросы в атмосферу соединений металлов (тонн/год)

Хим. эл.	Время наблюдений							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Fe	286	286	286	286	286	286	286	286
Mn	55,9	62,2	69,69	88,68	150,5	202	301	220
Cr ⁺⁶	7804,1	6090	8661,2	8886,5	9672	6839	5741	5485
Cr ⁺³	198631	122758	121628	196266	122758	174228	157447	122758
Mg	140233	131214	119545	141228	140019	139740	134686	131027
V	1,0	1,55	1,64	1,76	1,68	1,59	1,63	1,68
Σ	347011	260411,7	250191,5	346756,9	272887,2	321296,6	298462,6	259777,7

Как следует из представленных данных, за исследуемый промежуток времени, наблюдается тенденция к снижению выбросов Cr⁺⁶ и Cr⁺³; валовые выбросы Mn и V, напротив, увеличились; а Fe и Mg практически остались на одних и тех же уровнях. При этом следует отметить, что максимальное загрязнение воздушного бассейна города происходило в 2000 и 2003 г., минимальное – в 2002 г. Суммарный показатель загрязнения атмосферы «Р» для микротерритории №1 города (удаленной от заводской зоны на расстоянии до 5 км) составил 5,25; для микротерритории №2 (удаленной от заводской зоны на расстоянии до 10 км) составил 4,5; для микротерритории №3 (удаленной от заводской зоны на расстоянии до 15 км) составил 4,2 [14]. Данные результаты свидетельствуют о влиянии на здоровье населения города комплекса химических веществ, а степень загрязнения атмосферного воздуха в целом по городу можно рассматривать как умеренное.

Загрязнение атмосферного воздуха выбросами предприятий хромовой промышленности показало, что Cr⁺⁶ присутствовал в

54,0% всех проб воздуха отобранных в городской черте и 100% проб воздуха отобранных на промплощадках АО «АЗХС» и ОАО «Феррохром» [15]. При этом в зимне-осенний периоды года среднесменные и максимально разовые концентрации хрома в атмосферном воздухе были значительно выше – от 1,1 до 12 ПДК, чем в весенне-летние периоды, когда концентрация хрома составляла 1-1,7 ПДК. Рассчитаны были также объемы пылевыведения с поверхности феррохромошлакоотвалов, зависящие, прежде всего, от скорости ветра [16]. Объем выброса пыли при скорости ветра 2 м/с, действующего в течение 55 дней, достигает 5,3 тонн в год; при скорости ветра 7 м/с (количество дней действия ветра 297) – 40,0 тонн в год; при скорости ветра 15 м/с (количество дней действия ветра 13) – 3,6 тонн в год, составляя в суммарном варианте – 48,9 тонн в год.

Не менее важным источником загрязнения почвы, подземных вод, атмосферного воздуха являются промтоходы этих градообразующих предприятий. За последние 3 года твердые промтоходы АО «АЗХС», ОАО «Феррохром», ЗАО «Актобе ТЭЦ» составили более 1,5 млн. тонн. По количеству накопленных в отвалах промтоходов первое место занимает ОАО «Феррохром» (порядка около 1 млн. тонн). Однако, в настоящее время, данное предприятие практически полностью утилизирует промтоходы; на 75-81% утилизирует промтоходы АО «АЗХС». В то же время ЗАО «Актобе ТЭЦ» практически не утилизирует промтоходы [4].

Источниками загрязнения окружающей среды хромом, помимо предприятий по добыче и переработке хромовых руд, являются также горнодобывающие, машиностроительные, металлообрабатывающие, текстильные заводы и фабрики. Сжигание бурых каменных углей сопровождается значительным поступлением хрома в атмосферу [17, 18]. Вокруг этих крупных промышленных предприятий могут формироваться техногенные хромовые биогеохимические провинции с повышенным содержанием этого металла в воздухе, почве, воде, продуктах питания растительного и животного происхождения. Загрязнение атмосферного воздуха на высоте 10-15 метров достигает 700 килограмм по количеству шестивалентного хрома [17, 19]. В зоне рассеивания хрома на расстоянии до 7 километров от предприятий, почва загрязнена не только на поверхности, но даже на глубину 1

метр, где концентрация хрома иногда превышает стандартный уровень [20].

Соединения хрома, седиментирующие из воздуха, загрязняют в первую очередь почву и водоемы. Поступления хрома в составе промышленных сточных вод, смывов почв, содержащих хром является важным источником загрязнения водоемов. Открытые водоемы и подземные воды загрязняются и атмосферными осадками, с которыми выпадают растворимые соли хрома. Хром обладает высокой мигрирующей способностью из почвы в растения, подземные и поверхностные воды. Он может поступать в почву в следствие разрушения хромсодержащих руд, отмирания и распада растений и микроорганизмов.

В результате естественных природных процессов, таких как эрозия и выщелачивание минералов, хром активируется и физически присутствует в почве, воде и воздухе. Трехвалентный хром, обладающий низкой растворимостью, а также антропогенный металлический хром, хромсодержащие сплавы и нерастворимые продукты, содержащие трехвалентный хром (полухромовая окись хрома) являются в значительной степени инертными и биологически недоступными. При нормальных условиях окружающей среды в водной и земной среде трехвалентный хром может образовывать относительно стабильные комплексные соединения со многими встречающимися в природе органическими частицами, ограничивая, таким образом, его биологическую доступность. В некоторых случаях, комплексообразование может увеличить биологическую доступность, в зависимости от растворимости лиганд [21].

Воздействие шестивалентного хрома на окружающую среду связано с его характеристикой как относительно подвижного иона и сильного окислителя. Анион хрома будет оставаться подвижным только в том случае, если его концентрация будет превышать как абсорбционные, так и восстановительные свойства почвы [22, 23]. Как только анион хрома вступает в контакт с организмами, сильный окислитель быстро восстанавливается, образуя промежуточные и химически активные кислородные соединения, которые могут вызвать негативные эффекты [24, 25]. В результате окислительно-восстановительных реакций Cr(VI) может быть химически превращен в Cr(III) и наоборот [26-28].

Взаимопревращения хрома одновременно контролируются некоторыми факторами, включая присутствие и концентрации видов хрома и окислителей или восстанавливающих агентов, температуру окружающей среды, свет, сорбенты, кислотно-основные реакции, pH, комплексообразующие агенты и реакции осаждения [21, 28]. В присутствии соединений железа, сульфидов и органических веществ Cr(VI) легко превращается в Cr(III) [27, 29].

В биологических системах Cr(VI) легко восстанавливается до Cr(III), а обратной реакции редокс-потенциал не благоприятствует. Соединения Cr(VI), растворимые в воде, обычно присутствуют в виде комплексных анионов – хромата и бихромата. Напротив, Cr(III) обычно находится в катионной форме и стремится образовать комплексные соединения с координационным числом 6, а такие комплексы сравнительно плохо растворимы в воде. В водопроводной воде (в окислительных условиях) и особенно при обработке воды окисляющими агентами типа хлора и озона сравнительно малотоксичный трехвалентный хром окисляется в более токсичный шестивалентный хром, на чем и основаны разрешаемые концентрации обоих валентных состояний этого элемента в питьевой воде [30]. Рядом авторов показано, что в водной среде при нейтральном pH соединения шестивалентного хрома весьма стабильны. При слабощелочной реакции воды, а также при $\text{pH} < 4,0$ стабильность хрома резко снижается, причем в кислой среде хроматы переходят в более токсичные соединения – бихроматы. В сточных водах, а также водоемах, где могут содержаться органические вещества, концентрация шестивалентного хрома понижается за счет расхода его на окисление органических веществ [17].

Содержание хрома в различных объектах окружающей среды

Содержание хрома в наружной оболочке земного шара (литосфере) составляет порядка 0,0055%, причем основной природной формой является окись хрома [17]. Содержание хрома в почвах, незагрязненных техногенным путем, подвержены колебаниям в зависимости от вида почвы. Так, в сухих почвах Русской равнины содержание хрома варьирует от 0,076 до 0,0005% (в среднем 0,019%). Содержание хрома в основных горных породах

составляет 0,02%, в кислых – 0,0025%, в глинистых сланцах – 0,009% [17]. Содержание хрома в красноземах не превышает 100 мг/кг. Еще меньше его в дерноподзолистых почвах. Распределение хрома в профилях различных подтипов черноземов зависит от количества органического вещества в них, глубины залегания карбонатного горизонта и обогащение породы этим элементом. В указанных почвах большая часть хрома приходится на илистую фракцию; хром, как правило, аккумулируется в верхних гумусовых горизонтах. Содержание водорастворимого хрома не превышает 0,001 мг/кг [31].

Ранее выполненными исследованиями [1] было высказано предположение о наличии хромовой биогеохимической провинции в Актюбинской области, когда содержание хрома в почвах и подпочвенных суглинках было на уровне 0,2-1%, превышая кларковое содержание хрома в 30-50 раз. В почвах других районов Актюбинской области содержание хрома превышало его кларк в 2 раза. В последующие годы многими работами более чем убедительно было доказано, что в данном регионе уже к началу 70-х годов прошлого столетия сформировалась устойчивая антропогенная биогеохимическая провинция по хрому. Нами совместно с Б.В.Засориным были проведены исследования и дан развернутый анализ химического загрязнения почвенного покрова на территории Актобе. Максимальные концентрации хрома в почве, выявленные на территории промплощадок, превышали 10 г/кг. На промплощадке сопредельной территории площадью 2,25 км² такие концентрации выявили в 31,5% проб, в 70% проб содержание хрома превышало 5 г/кг. На 50% площади обследуемого участка содержание хрома превышало 8 г/кг. Среднее содержание хрома по всем пробам на данном участке составило 6974 мг/кг.

На территории промплощадки АО «АЗХС» участок с концентрацией хрома более 8 г/кг соответствует зоне размещения основных цехов предприятия. Участки с концентрацией хрома 5-8 г/кг занимают около 20% площади. Среднее содержание хрома на обследованной территории составило 2446 мг/кг. К югу от промплощадок ОАО «Феррохром» и АО «АЗХС» зона загрязнения почвы хромом (более 3 г/кг) наблюдается в основном только на северном берегу р.Дженишке. Далее к югу она прослеживается на

участке, удаленном на 3-5 км от промзоны, а на расстоянии более 5 км не выявляется. Зона с концентрацией хрома 1-3 г/кг протягивается через дачные участки (2-3 км от промзоны) на южном берегу р.Дженишке и далее на юг на территорию городской застройки; на западе она прослеживается на расстоянии до 6-7 км от начала селитебной зоны, а на востоке – на удалении 5-6 км. Высокие уровни содержания хрома в почве, а также наличие прямой зависимости между концентрациями хрома и удаленностью от заводов (АО «АЗХС») показаны в других работах [32]. В пробах почвы детских садов города Актобе уровни данного элемента оказались выше гигиенических норм. Так, в ДДУ №8 содержание хрома в почве составило 241,2 мг/кг; ДДУ №30 – 83,5 мг/кг.

В близко географически и климатически расположенных городах Российской Федерации – Оренбурге и Орске содержание хрома в почве также имеет тенденцию к повышению. Так, в Оренбурге, кларк превышен в 1,7 раза, а в Орске – в 5,4 раза. Оценка состояния окружающей среды в районе объектов комплексной подготовки газа [33] показала увеличение содержания комплекса химических веществ в почве превышающих кларк, в том числе по хром (1,5 раза). Авторы приходят к выводу о том, что высокие концентрации ряда элементов в различных объектах окружающей среды способствуют процессам формирования техногенных провинций по барии, бериллию, марганцу и хром. Комплексный гигиенический анализ позволил им выявить высокий суммарный уровень техногенной нагрузки на селитебные территории сельских населенных пунктов, расположенных в зоне влияния промышленных предприятий. Содержание хрома в почвах Хабаровского края составляет в среднем 3,54 мг% и в 2 раза превышает его концентрацию в почвах Иркутской области. Среднее содержание хрома в основных типах почв в Азербайджане находится в пределах 41-160 мг/кг. При этом почвы горных районов содержат меньше хрома, чем почвы низменных районов. Самыми богатыми хромом является лугово-лесные выщелаченные глееватые почвы горных районов (36-71 мг/кг) и низменной части (153-184 мг/кг).

Общеизвестно, что химическое загрязнение почв тяжелыми металлами – наиболее опасный вид деградации почвенного покрова, поскольку самоочищающая способность почв от тяжелых

металлов минимальна, почвы прочно аккумулируют их. Тем самым почва становится одним из важнейших геохимических барьеров для большинства токсикантов на пути их миграции из атмосферы в грунтовые и поверхностные воды. В указанном аспекте хром является ярчайшим представителем этой группы химических элементов, особенности миграции которого, способность к биоаккумуляции и биомagniфикации лежат не только в основе характеристики ксенобиотического профиля биогеоценозов, но и определяют картину хронических (отсроченных) и острых токсических эффектов.

Так как на большей части урбанизированной территории города Актобе и области техногенное воздействие преобладает над естественными факторами почвообразования, то на данной территории мы имеем специфические виды почв, характерной особенностью которых является высокий уровень загрязненности хромом. Последнее обстоятельство приводит к тому, что нарушаются окислительно-восстановительные и кислотно-основные свойства почв, содержание в них органического вещества, гранулометрический состав, а также водно-тепловой режим и геохимический фон. Во многих местах (промплощадки и близко расположенные территории к промзоне) почва полностью утратила способность к продуктивности и биологическому самоочищению.

Немаловажное значение в санитарно-гигиеническом и медико-экологическом мониторинге имеет значение определения хрома в других депонирующих средах – снеге, воде, донных отложениях, продуктах растениеводства и животноводства. Анализ снежного покрова позволяет определить преобладание направления разноса и состава загрязняющих химических веществ. В составе снега, как аккумулятивный индикаторе, отражается специфическая техногенная нагрузка от отдельных источников или промышленных зон. Выполненные в начале 2000 годов наши собственные исследования показали, что ореол рассеивания хрома с уровнем загрязнения более 20 кг/км² вытянут в юго-восточном и северном направлениях. Максимальное загрязнение свыше 30 кг/км² и 20-30 кг/км² отмечено на расстоянии до 5-7 км к югу и до 7-13 – к северу. Проведенные расчеты показали, что в зонах радиусом 2-5-10 км от основных источников загрязнения за зимний

период (112 дней) накапливалось соответственно – 26,5, 18,8, 5,9 тонн общего хрома; 1,4, 1,0, 0,2 тонн шестивалентного хрома. Зона загрязнения шестивалентным хромом с содержанием его свыше 5 кг/км² сосредоточено в основном в районе промплощадок в радиусе до 4-5 км.

Химический анализ снеговой воды, взятой на территории промплощадок, также показал наличие в ней шестивалентного хрома; содержание последнего составило от 0,05 до 18,1 мг/дм³. При этом следует отметить, что рН снеговой воды составило 10. Рассчитанные коэффициенты концентраций (Кс) и суммарное содержание (Zс) хрома в снеговом покрове показали тенденцию к накоплению этого элемента в данной депонирующей среде.

Очень высокие уровни загрязненности хромом поверхностных и подземных вод города и области обусловлены, прежде всего, инфильтрацией шестивалентного хрома из хромсодержащих шламов прудов-накопителей. Самые высокие концентрации шестивалентного хрома в речной воде р.Илек наблюдались ниже устья р.Дженишке, где максимальные концентрации достигали 5 мг/л, при среднегодовых – 2,1-2,4 мг/л. Попавший в реку шестивалентный хром обнаруживался ниже по течению на расстоянии 380 км у сел Чилик и Георгиевка, концентрации которого превысили гигиенические нормативы соответственно в 9-53 и 175-503 ПДК [34]. Результаты анализа проб почвы из поймы р.Илек, тестированной на содержание подвижного хрома и хрома шестивалентного, показали, что валовое содержание подвижной формы хрома в среднем составляло 511,08 ± 249 мг/кг, при превышении ПДК в отдельных точках – в 16-142 раза, хрома шестивалентного – 4,5 ± 3,2 мг/кг, при превышении ПДК в 5-197 раз [32].

В нормальных естественных условиях содержание хрома в водных объектах широко колеблется в связи с изменениями температуры, влажности и активной реакции почвы. Воды поверхностных и подземных вод и источников питьевого водоснабжения содержат хром в концентрациях 0,01-0,001 мг/л, максимальная его концентрация достигает 0,112 мг/л. В водопроводной воде средняя концентрация хрома составляет 0,0023, максимальная – 0,079 мг/л. Хром природного происхождения находится в воде в виде элементарного или

трехвалентного хрома. Более высокие концентрации хрома в природных водах встречаются в зонах хромитовых карьеров и сбросов промышленных сточных вод. В сточных водах предприятий, занятых производством хрома, содержатся его шестивалентные соединения, которые могут сохраняться без изменений неопределенно долгое время. Среднее содержание хрома в морской воде составляет 0,05 мкг/л [17, 35]; в водах океанов – 0,28 мкг/л, в том числе 88% от общего количества – в виде растворенных в воде соединений; во взвешенном состоянии [36, 37].

Совершенно очевидно, что наиболее полно состояние загрязнения водной среды можно получить только при условии химического анализа на содержание загрязняющих веществ во всех компонентах среды, включая воду, взвеси, донные осадки и биоту. При этом, для оценки миграционной способности тяжелых металлов и определения основных токсикометрических параметров используются организмы-мониторы: моллюски, макроводоросли, рыбы и другие гидробионты.

Проведенные нами лабораторные исследования донных отложений рек Илек и Каргала в летние и осенние периоды года выявили наличие существенных концентраций хрома. Наибольшие концентрации хрома в донных отложениях установлены в средней части обследованного участка реки. Так, напротив силикатного завода, содержание растворенных форм хрома превысило 6 мкг/100 г донных отложений, а наиболее высокие концентрации хромы в иловом растворе отмечены в районе Новороссийского моста – 90 мкг/дм³. В донных отложениях реки Урал и его притоках (Орь, Кумак, Губерме) и озере Теплое Оренбургской области максимальное содержание хрома было на уровне 4000 мг/кг, а минимальное – 300 мг/кг, среднее значение составило 620 мг/кг [38]. В позднее проведенных исследованиях было показано, что концентрация хрома была значительно ниже среднего показателя и составила 20,3 мг/кг. Данный факт авторы объясняют тем, что не учитывался тип донных отложений, а известно, что илистые и глинистые донные отложения удерживают тяжелые металлы более прочно, чем песчаные, что обуславливает различную степень накопления металлов [39].

В Казахстане и России гигиенические нормативы содержания тяжелых металлов в донных отложениях не установлены. В совместных российско-голландских проектах применялась система стандартов, принятая в Нидерландах, где существуют экологические нормативы, регламентирующие качество донных отложений, почв и грунтовых вод. Они приняты и опубликованы Правительством в 1993-1994 годах [40]. В Нидерландах существует два вида нормативов: «намеченный» (экологический) («Streewaarde» S) и «нормативы санации» («Interventiewaarde» I). Так, для хрома экологический норматив (S) составил 100, а для норматива санации (I) – 380 мг/кг (валовое содержание тяжелых металлов в донных отложениях мг/кг приведено к единому стандартному образцу, содержащему 10% органического вещества и 25% частиц размером, меньше 2 мкм).

Исследования видового состава беспозвоночных в водоемах в окрестностях городов Токмок и Бишкек показали, что водные организмы являются важным индикатором биомониторинга тяжелых металлов. В точках отбора проб речной воды содержание хрома превышало гигиенические нормативы в 6-12 раз [41]. Высокой способностью к активной биоабсорбции тяжелых металлов обладают базидиальные макромицеты, благодаря чему они могут активно вовлекать названные токсиканты в биогеохимические циклы [42-44]. Установлено, что способность к накоплению хрома сильнее выражена у ксилотрофных базидомицетов. Среднее содержание хрома в плодовых телах гумусовых сапротрофов составило $0,74 \pm 0,16$ мг/кг; микоризообразователях – $0,73 \pm 0,05$ мг/кг; ксилотрофов – $0,97 \pm 0,11$ мг/кг и подстилочных сапротрофов – $0,82 \pm 0,20$ мг/кг. Сильная вариабельность содержания хрома и других тяжелых металлов в плодовых телах базидиальных макромицетов объясняется эколого-трофическими особенностями и таксономической принадлежностью отдельных видов [45].

Высокая степень сорбции и накопления хрома отмечается тканями самых разнообразных морских организмов. Отмечено значительное биоконцентрирование тяжелых металлов, в том числе хрома, в гидробионтах отдельных районов мирового океана, причем коэффициент накопления хрома в планктоне составляет 10000-20000 [46]. Высокая концентрация хрома (до 16,3 мг/кг)

обнаружена в раковинах устриц [47]. Значительные количества хрома содержат мидии (от 0,03 до 5 мг/кг сырой ткани). Концентрация хрома в рыбах пресноводных бассейнов составляет в среднем 0,6 мг/кг сырой ткани, морских бассейнах – 0,9 и океанических – 0,3 мг/кг [47]. Автор отмечает, что трескообразные представители рыбных пород содержат меньше хрома, чем окунеобразные (соответственно: 0,3 и 0,7 мг/кг мышечной ткани). Содержание общего хрома в подлещике и окуне, выловленных в реке Илек, расположенной в техногенной хромовой провинции, оказалось равным 0,169 мг/кг и 0,031 мг/кг, а содержание хрома шестивалентного – 0,082 и 0,021 мг/кг, соответственно [32].

Пресноводные и морские водные организмы, являясь конечным звеном биологической миграции микроэлементов и, в частности хрома, способствуют биоконцентрации последнего. Последующее биоседиментационное отложение хрома в донных осадках, физико-химическая или микробная деструкция отмершего биоматериала, регенерация минеральных форм способствуют вовлечению этого элемента в новые, повторяющиеся круговороты хрома в океанической воде.

Немаловажный интерес представляют особенности накопления хрома в растительной продукции. Как правило, формирование химического состава растительного организма определяется не только биохимическими свойствами различных видов организмов, их возрастом и физико-химическими закономерностями связи между элементами в организме, но и химической структурой почвы и ее микробиологическим пейзажем. При этом содержание одних и тех же химических элементов в различных частях растений может изменяться в широких пределах. Усвоение тяжелых металлов растениями показало, что в ряде случаев высокие концентрации металлов в почве стимулировали рост и развитие растений. Повышение концентрации хрома в питательном растворе приводило к увеличению содержания хлорофилла и зольных элементов в зеленой массе при одновременном снижении высоты пера, количества перьев и веса зеленой массы лука [48].

В районах залегания хромсодержащих минералов и почвах-серпентинитах [49, 50] в растениях определяется повышенное содержание хрома. Растительный покров Актюбинской области,

характеризующийся ковыльно-типчаковой, полынно-ковыльной, полынной, злаково-полынной и черно-полынной растительными ассоциациями, отличается повышенным содержанием хрома в указанных растениях, концентрации которого колебались в пределах от $1,6 \cdot 10^{-5}\%$ до $269 \cdot 10^5\%$ [51]. Максимальное содержание хрома обнаружено в растительных продуктах, произрастающих на расстоянии одного километра от Актюбинского завода хромовых соединений. Так, в помидорах хром содержится в количестве 1,25-0,24 мг/кг, в картофеле – 0,43-0,11 мг/кг, в клубнике – 7,28-0,54 мг/кг [52]. В дикорастущих растениях (ежевика и шиповник), произрастающих вдоль берега реки Илек Актюбинской области среднее содержание общего хрома составило $53,4 \pm 39,4$ мг/кг, хрома шестивалентного – $0,31 \pm 0,45$ мг/кг. Повышенное содержание хрома отмечено также в полыни серой, полыни эстрагон, цмине песчаном, а также овощах и фруктах [32]; в семенах подсолнечника содержание хрома составило 16,8 мг/кг.

Существует точка зрения о том, что хром, восстанавливаясь в корневой системе растений, накапливается большей частью в корнях, чем в надземной лиственной части. Самая низкая концентрация хрома в надземных частях растений наблюдается в плодах, с увеличением в стеблях и листьях [23, 53]. Концентрация хрома в растениях значительно отличается среди различных видов, структуры тканей и стадии роста [54]. В целом, к растениям поступает только небольшая часть от общего содержания хрома в почве. Показанное соотношение содержания хрома в растениях по сравнению с почвой варьирует от 0,1 до 0,3 [53]. Концентрация хрома в растениях, главным образом, контролируется содержанием растворимого хрома в почве [54]. Помимо поступления хрома в растение через корни из загрязненных почв существует еще один путь – поглощение этого элемента через листовую поверхность из газопылевых выбросов и аэрозолей конденсации и дезинтерграции.

В продуктах питания как растительного, так и животного происхождения, хром содержится в виде неорганических солей, а также в виде комплексного соединения с органическими лигандами, представляющего биологически активную форму хрома с выраженным воздействием на углеводный обмен (фактор толерантности к глюкозе). Более высокие концентрации хрома содержатся в рыбе, молоке, молочных изделиях, мясе домашних

животных и птице; фрукты и овощи имеют более низкие концентрации хрома [55]. Наибольшее количество этого элемента содержат яйца, растительные и животные жиры, пивные дрожжи, черный перец, сыр, черный хлеб. В справочнике по диетологии указано, что содержание хрома (мкг/100 г съедобной части продукта) в говяжьей печени составляет 32,0, говядине – 8,2, свинине – 13,5, птице – 9,15, зернобобовых – 9-16, перловой крупе – 12,5, ржаной обойной муке – 4,3 [56]. В справочнике по химическому составу пищевых продуктов [57] дается детальное описание содержания хрома, как микроэлемента, в пищевых продуктах и субпродуктах растительного и животного происхождения, уровни и динамика содержания которого отражают данные, приведенные другими авторами.

Глава 3. Гигиенические нормативы хрома и его соединений в объектах окружающей среды

В научной разработке концепции гигиенического регламентирования (нормирования) вредных факторов окружающей среды на уровнях, безопасных для здоровья населения, ведущая роль и бесспорный приоритет принадлежат советской гигиенической науке. Основы методологии гигиенического регламентирования факторов окружающей и производственной среды были заложены еще в 30-е годы прошедшего столетия. Несколькими поколениями ученых-токсикологов были разработаны и доказаны ведущие принципы, критерии и методы гигиенической оценки факторов среды. Общей методологической основой работ по обоснованию гигиенических нормативов различных факторов окружающей среды является проведение многоплановых исследований: острых, подострых и хронических опытов на лабораторных животных, а также на добровольцах в случае необходимости изучения органолептических свойств воды, продуктов питания и оценки ольфакторных реакций организма на действия атмосферных загрязнений.

В ходе таких исследований устанавливаются дозовые и временные зависимости развития интоксикации и выявляются отдаленные эффекты. Ключевыми моментами здесь является установление пороговых и подпороговых доз или уровней воздействия, обоснование условий экстраполяции полученных данных с животных на человека и определение коэффициентов запаса при расчете предельно-допустимых концентраций (уровней) факторов внешней среды. При обосновании гигиенических регламентов применяют комплекс современных биохимических, иммунологических, морфологических, физиологических и других методов исследований, позволяющих выявлять ранние предпатологические изменения функций и показателей организма.

Наряду с общими принципами, заложенными в методические схемы гигиенического регламентирования качества окружающей среды, существуют и свои характерные особенности для факторов различной природы и для разных объектов среды, что связано со спецификой способа воздействия загрязнений из той или иной среды или свойствами самого фактора. Это обуславливает

необходимость учета имеющей место специфики воздействия изучаемого загрязнения из конкретной среды при моделировании интоксикации в эксперименте и применении различных критериев вредности при оценке биологического действия различных загрязнений. Естественно, разработка гигиенических регламентов для хрома и его соединений в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, почве, воде и продуктах питания потребовало учета всех нюансов методологии гигиенического нормирования, обозначенных выше.

В таблицах 2, 3 представлены гигиенические нормативы хрома и его соединений в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, воде и почве.

Таблица 2. Гигиенические нормативы хрома и его соединений в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, воде и почве [58, 59]

Вещество	Воздух рабочей зоны		Атмосферный воздух		Вода питьевая, культурно-бытового водопользования	Почва	Класс опасности
	ПДК _{р.з.} , мг/м ³	ВДК _{р.з.} , мг/м ³	ПДК _{ат.р.} , мг/м ³	ПДК _{ср.}	ПДК _в , мг/л	ПДК _п , мг/кг	
Хром (Cr ⁺³)	–	–	–	–	0,5 (с.-т.)	–	3
Хром (Cr ⁺⁶)	–	–	–	–	0,1 (с.-т.)	0,005	3
Хром (Cr ⁺⁶) (в пересчете на CrO ₃)	–	–	0,0015	0,0015	–	–	1
Оксид хрома*	1,0	–	–	–	–	–	3
Трехокись хрома*	0,01	–	0,0015	0,0015	–	–	1
Хрома хлорид гексагидрат*	0,01	–	–	–	–	–	1
Хромат аммония*	0,02	–	–	–	–	–	1
Дихроматы*	0,01	–	–	–	–	–	1
Хрома фосфат однозамещенный*	0,02	–	–	–	–	–	1
Хрома фосфат трехзамещенный*	2,0	–	–	–	–	–	3
Хромин	5,0	–	–	–	–	–	3
Борид хрома	1,0	–	–	–	–	–	–

* В пересчете на Cr.

Таблица 3. Предельно допустимые концентрации хрома в воде питьевого и культурно-бытового водопользования [60].

ППК_{орл} – подпороговая концентрация веществ в водоеме, определяемая по изменению органолептических характеристик (запах, цвет, привкус), мг/л.

ППК_{с.р.в.} – подпороговая концентрация вещества, определяемая по влиянию на санитарный режим водоема (сапрофитная микрофлора, биологическая потребность в кислороде и др.), мг/л.

ППК_т – подпороговая концентрация вещества в водоеме, определяемая по токсикологическим характеристикам, мг/л.

ПДК_в – предельно допустимая концентрация вещества в воде водоема, мг/л.

Особенности биотрансформации в окружающей среде хрома и его соединений, способность к накоплению в пищевых продуктах, а также растениях создают реальную угрозу для здоровья населения, проживающего в техногенных хромовых провинциях. При нормировании химических веществ в пищевых продуктах предельно-допустимая концентрация устанавливается с учетом допустимой суточной дозы или допустимого суточного поступления ксенобиотика. Необходимость такого подхода обусловлена исключительным разнообразием продуктов растениеводства и животноводства, пищевого рациона и его химического состава. В таблице 4 приведены допустимые остаточные количества хрома в основных группах пищевых продуктов, рекомендованные ФАО/ВОЗ.

Таблица 4. Допустимые остаточные количества хрома в основных группах пищевых продуктов (мг/кг сырого продукта) [57, 61]

Элемент	Рыб- ные	Мясо- продукты	Молоч- ные	Хлебные и зернопро- дукты	Овощи	Фрукты	Соки и напитки
Хром	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1

Суммарные концентрации хрома в поверхностном слое почв, считающиеся предельными в отношении фитотоксичности по данным разных авторов [54] колеблются в пределах от 75 до 1000 (мг/кг сухой массы). Существующие нормативы загрязнения почвы

тяжелыми металлами и, в частности, хромом, имеют статус официального, а в ряде случаев рекомендуемые. Почва, в отличие от гомогенной водной и воздушной среды, является сложной гетерогенной системой, меняющей поведение экопеллютантов в зависимости от ее качественных свойств. Рабочие концентрации химического вещества (тяжелых металлов), используемые в опытах при гигиеническом регламентировании, определяются исходя из уровня естественного содержания того или иного элемента в почве. Более того, необходимо знать не только фоновое содержание экопеллютанта, но и пути его поступления, фактическое количество содержания в почве как загрязнителя, физические константы и химические свойства, параметры токсичности, методы обнаружения ксенобиотика в различных объектах, в том числе и растениях.

Предложенный подход к экологическому нормированию, на основе природно-географического критерия «фоновое содержание», под которым понимается содержание загрязняющих элементов и соединений в почвах, соответствующих сочетанию естественных факторов почвообразования на территориях, не испытывающих техногенного воздействия, позволил вывести экологические показатели уровня загрязнения почв [62, 63], представленные в таблице 5.

Таблица 5. Экологические показатели уровня загрязнения почв, мг/кг.

Элемент	Песчаные и супесчаные			Суглинистые и глинистые при pH < 5,5			Суглинистые и глинистые при pH > 5,5		
	ЭНС	ПДС	ЭКС	ЭНС	ПДС	ЭКС	ЭНС	ПДС	ЭКС
Сг	1,5	6	95	18	72	1150	25	100	1600

Примечание:

ЭНС – экологическая норма содержания, соответствующая фоновому содержанию химических элементов, седиментационная или иная нагрузка на которые не превышает интенсивности выноса поступающих элементов за границы ландшафта;

ПДС – предельно-допустимое содержание, равное четырехкратному значению ЭНС;

ЭКС – экологически критическое содержание, равное шестидесятикратному значению ЭНС.

Однако среди многих исследователей существует твердое убеждение в том, что наиболее объективную оценку загрязнения почв тяжелыми металлами можно получить при определении в почве содержания подвижных форм тяжелых металлов. Тем не менее, данный подход также имеет существенный недостаток, так как не учитывает всю сумму загрязняющих химических веществ в почве и, тем самым, не позволяет судить о комбинированном и сочтанном действии тяжелых металлов на организм человека.

В таблице 6 даны временные гигиенические нормативы содержания хрома в кормах для домашних животных. При этом следует отметить, что физиологические потребности в металлах, в том числе и хрома, у растений разных видов и сортов разные, что приводит к большому разбросу содержания тяжелых металлов в растительности даже на незагрязненных почвах [64].

Таблица 6. Временный максимально-допустимый уровень (МДУ) хрома в кормах для сельскохозяйственных животных (мг/кг корма)

Элемент	Комбикорма					Зерно и зерно-фураж	Грубые и сочные корма	Корне-клубне-плоды
	Свиньи	Птица		Крупный и мелкий рогатый скот				
		Откормочная	Яйценоская	Откормочный	Молочный			
Ст	1.0	1.0	0.50	1.0	0.50	0.5	0.50	0.50

Особенности гигиенической регламентации тяжелых металлов в почве сопряжены с тем, что зачастую нормальный уровень содержания тяжелых металлов в растениях может превышать МДУ. На примере таких растений, как пшеница, ячмень, кукуруза и луговые травы было показано, что содержание в них тяжелых металлов может превышать МДУ, в то время как почва, на которых они произрастали, содержит тяжелые металлы в концентрациях ниже, чем МДУ [65]. При этом, основная масса тяжелых металлов концентрируется в надземных частях растений и корневой системе, что обеспечивает цикличность поступления

металлов в почву при разложении стеблевых и корневых остатков. Обращает на себя внимание также и тот факт, что способность к накоплению тяжелых металлов в растениях и их чувствительность к экопеллютантам разные [66].

Промышленные и бытовые сточные воды, как правило, содержат целый комплекс химических веществ, включая и тяжелые металлы, которые оказывают негативное воздействие не только на окружающую природную среду, но и здоровье человека. Вышеизложенное предопределило необходимость разработки гигиенических нормативов и для сточных вод.

Предельно-допустимые концентрации соединений трехвалентного хрома в сточных водах составляют 6 мг/л; соединений шестивалентного хрома – 0,1 мг/л [67, 68].

Основой для установления безопасных уровней содержания вредных веществ в различных объектах окружающей среды является концепция пороговости вредного действия веществ, постулирующая, что для каждого вещества, вызывающего те или иные неблагоприятные эффекты в организме, существуют дозы (концентрации), при которых изменения функций организма будут минимальными (пороговыми).

Основоположники советской промышленной токсикологии Н.С.Правдин, Н.В.Лазарев, И.В.Саноцкий доказали, что пороговость всех типов действия является ведущим принципом гигиены и профилактической токсикологии. Н.С.Правдин указывал, что «...за известными пределами концентраций химическое вещество перестает быть ядом и не производит на организм ранее свойственного ему вредного действия» [69]. Н.В.Лазарев также считал, что для каждого яда есть известные границы концентраций и доз, ниже которых не будет наблюдаться какого бы то ни было действия [70]. И.В.Саноцкий методологически обосновал необходимость не только изучения комплекса токсикометрических показателей при оценке порогов вредного действия, но и при изучении отдаленных эффектов действия вредных веществ [71, 72].

При любом воздействии существуют пороговые значения фактора, ниже которого в организме не происходит неблагоприятных изменений, то есть за известными пределами доз и концентраций, физического и умственного напряжения в организме не наступает патологических изменений. Исходя из

вышеизложенного, при гигиеническом нормировании во внимание принимается не любое отклонение показателя от физиологической нормы, а только то, которое связано с патологическими реакциями со стороны организма и вызывает нарушение гомеостаза. В то же время гигиенические нормативы, как правило, обеспечивают безопасные, а не оптимальные условия труда. В настоящее время понятие порога вредного действия сформулировано для всех вредных факторов окружающей среды химической, физической и биологической природы.

Регламентирование химических факторов в атмосферном воздухе, как известно, включает в себя оценку их рефлекторного, резорбтивного и раздражающего действия. Особенности оценки этих реакций, с общепатологической точки зрения, заключаются, прежде всего, в изучении влияния химических веществ на сенсорные (рефлекторные) функции человека. Для хрома и его соединений очень важно знание порога раздражающего действия, который служит не только тестом выраженности раздражающих свойств, но и является одним из лимитирующих показателей при гигиеническом нормировании. К избирательно действующим раздражающим веществам относятся те химические соединения, у которых зона раздражающего действия $> 1 \left(Z_{ir} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{ir}} > 1 \right)$, а в

клинической картине острого и хронического отравлений преобладают симптомы поражения дыхательной системы, кожи, слизистой оболочки глаз. В указанном аспекте было установлено, что при концентрации трехоксида хрома на уровне $0,1 \text{ мг/м}^3$ у человека возникают явления раздражения верхних дыхательных путей (риниты, фаренгиты, бронхиты и др.); порог раздражающего действия аэрозолей шестивалентного хрома для наиболее чувствительных лиц составил $0,0025 \text{ мг/м}^3$; концентрация трехоксида хрома на уровне $0,2 \text{ мг/м}^3$ приводит к поражению носовой полости у всех работающих [19].

В таблице приведены ведущие параметры токсичности и опасности хрома и его соединений [19, 73-76].

Таблица 7. Основные параметры токсикометрии хрома и его соединений

Животные	Путь введения	LD_{50} , мг/кг	CL_{50} , мг/м ³	Lim_{ac} Порог острого действия, мг/кг, мг/м ³	Lim_{ch} Порог хронического действия, мг/кг, мг/м ³	МНД (максимально недействующая доза, мг/кг)
1	2	3	4	5	6	7
Аммония-Х (III) сульфат додекагидрат						
Крысы	В желудок	720±170			0,2*	
Мыши	Под кожу, ингаляционно	11,9±1,5	51,0			
Хроаммониевые квасцы						
Крысы	Под кожу, Внутри-мышечно, ингаляционно	110,0 100,0	51,0			6,0
Дихромат калия						
Мыши	Под кожу, внутри-мышечно	7,8±0,8 20,0				
Хлорид Х (III)						
Крысы	В желудок, ингаляционно, под кожу, внутри-мышечно	440±46 30,0 50,0	31,5		0,1*	3,0
Мыши	Под кожу, ингаляционно	7,8±1,6*	31,0	1,5		
Алюмохромкадмиевый катализатор типа А-30						
Крысы	В желудок	792,0				
Мыши	» »	460,0**				
Железохромовый катализатор						
Мыши	В желудок	695,0				
Хромцинкавый катализатор						
Крысы	В желудок	2060,0				
Мыши	» »	1110,0				
Трехокись хрома						
Крысы				0,025*** мг/кг		0,005
Окись хрома						
Крысы				0,25*** мг/кг		0,025
Додекагидрата сульфат аммония-Х (III)						
Мыши	Ингаляционно		51±13	4,0 мг/м ³		
Хромфосфат						

Продолжение таблицы

Крысы	В желудок, ингаляционно	140,0*		5,6-13,0	0,2	
Медь хромфосфат						
Крысы	В желудок, ингаляционно	105,0*		2,6		
Никель хромфосфат						
Крысы	В желудок, ингаляционно	35,0*		4,4-7,2		
Кальций никель хромфосфат						
Крысы	В желудок, ингаляционно	5,0*				
Кальций алюминий хромфосфат						
Крысы	В желудок, ингаляционно	34,0*		0,5-3,1		
Хромат циклогексиламин						
Крысы	В желудок	210,0				125,0
Мыши	В желудок	260,0				
* В пересчете на Cr. ** В пересчете на Cr ₂ O ₃ . *** Пороговая доза установлена по эмбриотоксическому действию.						

Существующие допустимые нормы производственного воздействия в Западных странах также направлены на оздоровление условий труда и обеспечивают сохранение здоровья работающих. В то же время методология обоснования допустимых норм производственного воздействия и рекомендуемые уровни содержания различных химических веществ (в том числе и хрома) в воздухе рабочей зоны и тех или иных объектах окружающей среды отличаются от гигиенических нормативов, утвержденных в странах постсоветского пространства.

Американской конференцией гигиенистов государственной промышленности (American Conference of Governmental Industrial Hygienists – ACGIH) разработаны три категории [77] допустимых норм производственного воздействия (величин пороговых пределов) – TLV.

1. Величина порогового предела средневзвешенная во времени (TLV-TWA) – средневзвешенная во времени концентрация, рассчитанная на 8-часовой рабочий день и 40-часовую рабочую неделю, повторному воздействию которой могут подвергаться без повреждающего эффекта почти все рабочие.

2. Величина порогового предела при кратковременном воздействии (TLV-STEL) – концентрация, воздействию которой рабочие могут подвергаться в течение короткого рабочего времени, не страдая от раздражения, хронического или тканевого повреждения или наркотического действия, в той степени, которая достаточна для увеличения вероятности несчастного случая, ухудшения самочувствия или материального сокращения эффективности работы (при этом не должна превышать ежедневная TLV-TWA).

Воздействие в концентрации TLV-STEL не должно продолжаться больше 15 мин и повторяться более 4-х раз за смену. Интервал между следующими друг за другом воздействиями на уровне TLV-STEL не может быть менее 60 мин.

3. Величина порогового предела (TLV-C) «потолочная» – концентрация, величина которой никогда не должна превышать. Применение приведенных пороговых пределов для разных веществ не одинаково. Например, для раздражающих газов применяются только TLV-C. Для других веществ, в зависимости от их физиологического действия, могут быть применены две или все три величины пороговых пределов. TLV для веществ, проникающих через кожу, содержат пометку «кожа». Это свидетельствует о том, что необходимо принимать соответствующие меры, препятствующие кожной резорбции.

Большая часть государственных стандартов в США (Occupational Safety and Health Administration – OSHA) основано на допустимых нормах производственного воздействия. Однако, Национальный институт охраны труда и здоровья (the National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH) Департамента охраны труда и здоровья США (US Department of Health and Human Services) разработал свои собственные нормы – рекомендуемые нормы воздействия (RELs). Зачастую допустимые нормы вредного воздействия (TLVs) воспроизводятся в следующей транскрипции – (OELs), которые разработаны для химических веществ, газов, паров и макрочастиц. В Великобритании эти нормы называются the Health and Safety Executive Occupational Exposure Standards (OES), а в Германии OELs называются Maximum Workplace Concentrations (MAKs). Для контроля биологического воздействия используется

показатель, называемый индексом биологического воздействия (BELs).

В нормативах по технике безопасности, охране труда и окружающей среды по хрому подготовленной экспертами Международной ассоциации по развитию хрома (45 rue de Lisbonne, 75008 Paris, France, 4-я редакция – 2006 год) приводятся пределы воздействия хрома в различных странах мира.

Несмотря на региональные различия, по отдельным величинам пределов воздействия на производстве (OELs), наблюдается определенная последовательность и систематика обоснования уровней хрома на производстве, предельных значений выбросов хрома в атмосферу, воду, почву, а также содержания его в отходах. Данные величины приводятся ниже и выражены в миллиграммах хрома на м³ для воздуха рабочей зоны и атмосферного воздуха; для воды в мг/л; в почве в мг/кг; в отходах мг/л в стоках.

Указанные значения являются средними величинами, взвешенные после 8 час, если не указано иначе. Пределы кратковременного воздействия (STELs) даны в среднем за период от 5 до 60 сек.

Хромистый металл включает технически чистый металл и сплавы.

• **Дания**

- Хром в порошке/растворимый хром (II) и соли (III) 0,5 мг/м³
- Хромовая кислота и хроматы (VI) 0,005 мг/м³
- Хромат стронция 0,0005 мг/м³

• **Европейский союз**

- Хромистый металл, соединения хрома (II) и неорганические соединения хрома (III) (нерастворимые) 2,00 мг/м³
- (Проект 2-й Директивы IOELV)

Примечание: Хотя в настоящее время предел воздействия на производстве (OEL) по шестивалентному хрому на уровне ЕС отсутствует, в проекте «Стратегии по сокращению риска хроматов для здоровья человека на рабочем месте», подготовленном для ЕС в «Исполнительной

Директиве по технике безопасности и охране труда в Великобритании», для адекватного контроля включено предложение по рассмотрению предела воздействия 0,01 мг/м³, что основывается на рекомендации SCOEL, 2003.

• **Финляндия**

- Хром, соединения хрома (II) и (III)
- Соединения хрома (VI) 0,05 мг/м³

• **Франция**

- Хромистый металл 0,5 мг/м³
- Соединения хрома (VI) 0,05 мг/м³
- Хромовая кислота 0,05 мг/м³
- Предел кратковременного воздействия (STEL) 0,10 мг/м³

• **Германия**

<i>Химическое соединение или группа</i>	<i>Классификация по перечню МАК</i>	<i>Предельная величина в мг/м³ по Cr</i>	<i>Предельная величина в мг/м³ по CrO₃</i>
• Хромат цинка	Канцерогенная категория 1	0,05	0,10
• Хром (VI) Химические соединения (кроме нерастворимых)	Канцерогенная категория 2	0,05	0,10
Сварочные аэрозоли при дуговой сварке ММА с электродами с покрытием. В производстве растворимых соединений Cr (VI)		0,05	0,10
Соединения Cr (VI)	Канцерогенная категория 2	0,05	0,10
Иные соединения Cr (VI)	Канцерогенная категория 2	0,025	0,05

Примечание: Канцерогенная категория 1 = человеческий канцероген; Канцерогенная категория 2 = животный канцероген (Источник: Перечень МАК)

• **Исландия**

- Хромовая кислота (VI)	0,02 мг/м ³
- Хроматы (VI)	0,02 мг/м ³
- Хромистый металл и соединения хрома (III)	0,5 мг/м ³

• **Италия**

Отдельные государственные нормы по воздействию не издаются – используются нижеуказанные значения ACGIH, применимые в США.

• **Япония**

- Соединения хрома (VI)	0,05 мг/м ³
-------------------------	------------------------

• **Казахстан**

- Общий хром	1,0 мг/м ³
- Хром (VI)	0,01 мг/м ³

• **Норвегия**

	Канцерогенная классификация	
- Хромистый металл и соединения хрома (II) и (III)		0,5 мг/м ³
- Хромовая кислота и хроматы (VI)	K1	0,02 мг/м ³
- Хромат свинца	K3	0,02 мг/м ³

• **Южная Африка**

- Хромистый металл	0,5 мг/м ³
- Соединения хрома (III)	0,5 мг/м ³
- Соединения хрома (VI)	0,05 мг/м ³

• **Испания**

Отдельные государственные нормы по воздействию не издаются – используются нижеуказанные значения ACGIH, применимые в США

• **Швеция**

- Хромистый металл/ неорганические соединения, за исключением хромой кислоты и хроматов (хром и его неорганические соединения (II) и (III) (по Cr), (общий объем пыли)	0,5 мг/м ³
- Хроматы (VI)	0,02 мг/м ³
(соединения хрома (VI) (по Cr), общая пыль)	0,005 мг/м ³
- Хромовая кислота (VI)	0,02 мг/м ³
- Предел кратковременного воздействия (STEL)	0,05 мг/м ³
(Предел кратковременного воздействия STEL)	0,015 мг/м ³

Примечание: Действующие в настоящее время категории и пределы изменяются на указанные в скобках в результате предложенных в 2006 г. рекомендаций Шведского органа по защите окружающей среды на производствах, Отделение химии и микробиологии. Существующий конкретный предел для хромовой кислоты применяться не будет.

• **Великобритания**

- Хромистый металл	0,5 мг/м ³
Соединения хрома (III)	0,5 мг/м ³
Соединения хрома (VI)	0,05 мг/м ³

Все вышеуказанные величины определены как Пределы воздействия на производстве (WELs), заменившие OEL и MEL соответственно.

• **США**

- Величины порогового предела (TLVs), определенные Американской Конференцией государственных специалистов по гигиене труда (ACGIH)

Химическое соединение	Класс по раковым заболеваниям	Предельная величина в мг/м ³ выраженная в Cr (TWA)
- Хромат цинка, по Cr	A1	0,01
- Растворимые в воде соединения хрома (VI)	A1	0,05
- Нерастворимые соединения хрома (VI)	A1	0,01
- Переработка хромистого железняка, по Cr	A1	0,05
Хромат свинца, по Cr	A2	0,012
Хромат стронция, по Cr	A2	0,0005
Хромат кальция, по Cr	A2	0,001
Хромистый металл и соединения хрома (III)	A4	0,5

TWA = 8-час. средневзвешенное время

Раковые заболевания Категория A1 = подтвержденный человеческий канцероген;

Раковые заболевания Категория A2 = предполагаемый человеческий канцероген;

Раковые заболевания Категория A4 = как человеческий канцероген не классифицируется (Источник: Перечень ACGIH)

Допустимые пределы воздействия (PEL) устанавливаются Администрацией по технике безопасности и охране труда на производстве OSHA (США). OSHA опубликовала Правила по воздействию шестивалентного хрома на рабочем месте, которые включают PEL и предел действия вместе с требованиями по производственной санитарии, отбору проб воздуха, медицинскому контролю, обучению и ведению учета.

Соединения шестивалентного хрома, по Cr ⁶⁺	PEL 5 мг/м ³ Предел действия 1,5 мг/м ³
Хромистый металл	1,0 мг/м ³
Соединения хрома (II) и (III)	0,5 мг/м ³

Индексы биологического воздействия

Страна/Регион	Химический определитель	Время отбора пробы	Индекс биологического воздействия
Южная Африка	Cr ⁶⁺ в виде растворимых в воде паров Общий объем Cr в моче	Увеличение во время смены Конец смены в конце в конце рабочей недели	10 мкг/г креатинин 30 мкг/г креатинин
Великобритания (воздействие Cr ⁶⁺)	Общий объем Cr в моче	Конец смены	10 мкмоль/моль креатинин

Предельные значения выбросов

В данном разделе даны предельные значения выбросов для различных сред в странах, для которых имеется соответствующая информация.

Ниже указанный список не является исчерпывающим, и перечисленные в нем данные подлежат пересмотру/изменениям, в связи с чем их необходимо проверять с местными, государственными или региональными органами.

Атмосфера

• Европейский Союз

Директива IPPC 96/61/ЕС и Директива 200/76/ЕС относятся к вопросам загрязнения окружающей среды промышленными предприятиями и к заводам по сжиганию городских отходов, соответственно.

Хром и его химические соединения входят в список ряда тяжелых металлов. Общий объем этих металлов в выбросах в атмосферу должен составлять менее 1 мг/м³.

• Франция

Допускаются следующие пределы:

- Общий объем пыли 100 мг/м³ (при общем массовом расходе < 1 кг/час)
- 40 мг/м (при общем массовом расходе > 1

	кг/час)
- Металлы	5 мг/м (при общем массовом расходе > 25 г/час)

(Металлы=общее содержание следующих металлов:

Sb+Cr+Co+Cu+Sn+Mn+Ni+Pb+V+Zn)

• Германия

Выбросы контролируются через «TA Luft», который в данное время находится под пересмотром. Ниже приведены предельные величины:

- Общий объем пыли 50 мг/м³ при общем массовом расходе > 0,5 кг/час)
- Хром 5,0 мг/м³ для хрома в хроматах кальция, хрома (III), стронция и цинка (при общем массовом расходе > 5 кг/час)
- Хром (VI) 1,0 мг/м для хрома во вдыхаемой пыли и в хроматах кальция, хрома (III), стронция и цинка (при общем массовом расходе > 5 кг/час)

• Казахстан

- Общий хром 4 - 4,8 мг/м³
- Хром (VI) 0,0017 мг/м³

• Южная Африка

Качество воздуха в Южной Африке контролируется Законом о качестве воздуха в рамках государственного управления охраной окружающей среды от 2004 г. Задачей настоящего закона является защита окружающей среды путем обеспечения создания такой среды, которая не является опасной для здоровья и благосостояния людей. Государственные стандарты качества воздуха в настоящее время пересматриваются. До их последующего принятия используются нормы ВОЗ по качеству воздуха, применимые для Европы.

• Великобритания

В нормативах IPC S2 4.04 для инспекторов указаны следующие справочные стандарты:

- Общий объем пыли 20 мг/м³
- Хром (III), по хрому 5 мг/м³
- Хром (VI), по хрому 1 мг/м³
- Хроматы кальция, стронция, цинка и цинк-калия, хроматы хрома (III) по хрому 0,5 мг/м

Для уменьшения выбросов в окружающую среду требуется применение наилучших доступных технологий (BAT).

Выбросы также проходят оценку в перспективе охраны внешней среды.

Для определения дальнейших методов контроля в местах выбросов используются справочные или уровни оценки состояния окружающей среды (EAL).

Для шестивалентного хрома значение среднегодового долгосрочного уровня EAL составляет 0,1 мг/м³, и краткосрочного часового уровня - 0,3 мг/м³.

Для трехвалентного хрома значение среднегодового долгосрочного и краткосрочного часового уровня EAL составляет 5 мг/м³ и 1,50 мг/м³, соответственно.

Количество выбросов технологического процесса считаются незначительными, если прогнозируемая концентрация в окружающей среде (PEC) составляет менее 1%, чем долгосрочный, и менее 10%, чем краткосрочный уровень EAL.

Значительные выбросы технологического процесса могут потребовать дальнейшего контроля и сокращения.

Вода

Особое беспокойство вызывает следующее:

- Взвешенные вещества (мг/л)
- Общий хром (мг/л)
- Хром (VI) (мг/л)
- COD (химическое потребление кислорода)

Их измерения или контроль могут проводиться в нескольких местах, а именно:

- места сброса
- места инфильтрации.

В общем, контролироваться должна как мгновенная концентрация (мг/л), так и расход (кг/час).

• Европейский Союз

Основополагающая Директива по охране водной среды (2000/60/ЕС) включает мероприятия стран Сообщества в области политики по охране водных ресурсов. Она направлена на предотвращение дальнейшего ухудшения, защиту и улучшение положения водных экосистем путем обеспечения удовлетворительного качества воды всех поверхностных и грунтовых вод. Согласно положений данной Директивы, требуется остановка или прекращение сброса особо опасных веществ, и прогрессивное сокращение эмиссий/выбросов веществ, борьба с загрязнением которыми требует первоочередных мер. Хром в настоящее время не включен ни в одну из этих категорий. Хром и его соединения входят, согласно Директиве, в Приложение VIII «Перечень основных загрязняющих веществ, металлов и их соединений».

• Франция

Применяются следующие пределы:

- Хром (VI) 0,1 мг/л (при общем массовом расходе > 1 кг/час)
- Общий хром 0,5 мг/л (при общем массовом расходе 5 г/сутки)

• Германия

Максимально допустимые пределы в сточных водах:

- Промышленность по производству кож
 - Общий хром макс. 1 мг/л
 - Хром (VI) макс. 0,05 мг/л
- Металлургическая и химическая промышленность
 - Общий хром макс. 0,5 мг/л
 - Хром (VI) макс. 0,1 мг/л

• Япония

Норматив содержания загрязняющих веществ в сточных водах:

- Коммунальные системы водоснабжения
- Хром (VI) 0,5 мг/л
- Общий хром 2 мг/л

• Казахстан

- Сбросы стоков
- Хром (VI) 0,005 - 0,03 мг/л

• Южная Африка

- Общий хром в сбросе сточной воды 0,5 мг/л
- Запланированное качество воды (TWQR)
- Применение в сельском хозяйстве 0,1 мг/л
- TWQR-Водные экосистемы-(Cr⁶⁺) 7 мкг/л
- TWQR-Водные экосистемы-(Cr³⁺) 12 мкг/л

• Великобритания

Нормативы качества окружающей среды Великобритании для растворенного в воде хрома составляют следующее:

Жесткость воды (мг/л CaCO ₃)	EAL (мг/л)		Прибрежные воды и воды эстуарий
	Сальмонид	Кипринид	
0-50	5	150	15
50-100	10	175	
100-200	20	200	
...			
> 200	50	250	

• США

Государственные критерии качества воды:

• Хром (VI)	Непрерывный	Максимальный
Пресная вода		
Соленая вода	Среднее значение за 4 дня	Среднее значение за 1 час
• Хром (III)		
	0,010 мг/л	0,015 мг/л
	0,050 мг/л	1,1 мг/л
	0,18 мг/л	0,55 мг/л

Питьевая вода

• Германия	Хром (VI)	0,05 мг/л
• Япония	Общий хром	0,05 мг/л
• Казахстан	Общий хром	0,05 мг/л
• Южная Африка	TWQR (Cr ⁶⁺)	0-0,05
• Великобритания	Общий хром	0,05 мг/л
• США	Общий хром	0,1 мг/л

Почва

• Германия

В соответствии с Bundes-Bodenschutz и Altlasten Verordnung (Федеральной директивой по охране почвы и загрязненных участков), пороговое значение для хрома составляет от 30 до 100 ppm (на основе сухой почвы), в зависимости от типа почв.

• Казахстан

- Общий хром	400 мг/кг
- Хром (VI)	0,558 мг/кг

• Великобритания

Рекомендуемые нормы концентраций по хрому для загрязненной почвы (март 2002 г.) составляют:

- для жилых районов с растительным поглощением - 130 мг/кг;
- для садов и садово-дачных участков - 130 мг/кг;
- для коммерческих и промышленных зон - 5000 мг/кг (9UKQAA.2003)

Примечание: Данные значения относятся для общего хрома, с учетом того, он целиком может быть представлен в качестве шестивалентного хрома.

• США

По предложению EPA, уровни при отборе почвы (SSL) для шестивалентного хрома составляют 390 мг/кг только при поглощении, и 140 мг/кг - при вдыхании.

Отходы

• Германия

- Удаление отходов на свалку Хром (VI) 0,5 мг/л в стоках

• Япония

- Удаление отходов на свалку Хром (VI) 1,5 мг/л в стоках

В соответствии с нормативными требованиями, феррохромный шлак, классифицированный как промышленные отходы, сбрасывается в так называемые «контролируемые места окончательного удаления отходов», если значение во время испытания водным выщелачиванием составляет менее 1,5 мг/л шестивалентного хрома на литр.

Тот же шлак может использоваться как материал на объектах гражданского строительства для мелиорации земель или строительства дорог.

• Южная Африка

По положениям Раздела 23 «Закона об охране окружающей среды» (1989 г.) захоронение отходов может осуществляться только на разрешенных площадках. Условия выдачи разрешений изложены в нормативах Департамента по вопросам водных ресурсов (DWAF), и состоят из следующего:

Минимальные требования по обращению, классификации и удалению опасных отходов;

Минимальные требования по удалению отходов путем захоронения;

Минимальные требования по контролю за качеством воды на сооружениях по сбору и удалению отходов.

По требованиям нормативов DWAF, разработчик должен представить различные отчеты о геологических и гидрогеологических изысканиях на площадке, об оценке результатов воздействия на состояние окружающей среды, о методах работы и удаления отходов, а также представить программу контроля качества воды.

Шестивалентный хром Cr⁶⁺ классифицирован DWAF как мутагенное и канцерогенное вещество, максимально допустимая величина для удаления которого составляет 30 г/га/м.

Выщелачиваемый Cr⁶⁺ определен согласно USEPA TCLP и/или теста кислотного дождя.

• США

«Закон о рациональном использовании и восстановлении природных ресурсов», 1976 г. (RCRA) является основой для отдельных нормативных правил в отношении обращения, хранения, транспортировки и удаления опасных отходов (40CFR260).

Любые отходы, имеющие свыше 5 прт общего хрома в экстракте TCLP (процедуре по определению характеристик токсичности при выщелачивании), являются характерно опасными. Такие отходы перед захоронением должны быть проверены на соответствие нормам захоронения.

В настоящее время норма по TCLP для хрома составляет 0,60 мг/кг для несточных вод и 2,77 мг/кг - для сточных вод, соответственно.

«Законом о всесторонней реакции, компенсации и ответственности за состояние окружающей среды 1980 г.» (CERCLA) была учреждена программа «Суперфонда», финансируемая средствами налогообложения, и направленная на очистку существующих опасных мест удаления отходов на территории США (40CFR300).

В «Акте о внесении изменений в программу «Суперфонда» и повторной выдачи разрешений, 1986 г.» (SARA) были сделаны дополнения и изменения Закона CERCLA. В данном акте были сделаны директивные указания Агентству по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ATSDR) подготовить токсикологические отчеты по опасным веществам, обнаруженным на площадках «Суперфонда».

Хром является одним из химических веществ, по которому был составлен такой отчет под названием «Токсикологический отчет по хрому», законченный в июле 1989 г. и откорректированный в 2000 г. ATSDR является агентством в составе министерства здравоохранения и социального обеспечения США.

- Опасные отходы

В большинстве стран действуют полные правила по отгрузке и удалению опасных отходов, составленные на основе положений международных соглашений. В случаях, когда данные материалы классифицируются в целях их перевозки, также применяются соответствующие правила транспортировки.

- Сплавы – отдельные случаи

По решению Европейского Союза сплавы отнесены к отдельным случаям в соответствии с Директивой по опасным препаратам.

Это позволяет избежать неуместной классификации при применении текущих правил для препаратов к сплавам, которые не являются простыми химическими смесями.

Тем не менее, поставщик должен предоставить данные, подтверждающие отсутствие необходимости в проведении классификации поставляемого ими сплава.

• США

Все содержащие шестивалентный хром вещества и смеси, а также некоторые другие хромсодержащие вещества должны быть промаркированы как опасные.

Однородные сплавы также считаются смесями и также подлежат соответствующей маркировке. На шестивалентные соединения хрома должны быть нанесены предупреждения об опасности возникновения раковых заболеваний. По требованиям Правил о передаче информации об опасных веществах HCS, составленным OSHA, производители, импортеры или дистрибьюторы обязаны обеспечить, чтобы на всех контейнерах с опасными веществами и смесями была нанесена маркировка, бирки или этикетки, содержащие следующую информацию:

- идентификация опасного вещества;
- соответствующая предупредительная надпись об опасности;
- название и адрес компании-производителя опасного вещества, его импортера или иной ответственной стороны.

Справочные листки данных о технике безопасности материала (MSDS)

Данная документация является особо важной для экспортеров, импортеров и пользователей хромсодержащей

продукции. Она является обязательной для соблюдения в некоторых, но не во всех, странах.

• **Требования ЕС**

- Директивы 91/155/ЕС, 93/112/ЕС и 2001/58/ЕС составлены по формату MSDS, в котором должна содержаться информация под следующими обязательными заголовками:

- идентификация опасного вещества/препарата и компании;
- предназначенные / рекомендуемые типы применения;
- состав (данные об ингредиентах);
- идентификация опасности;
- меры оказания первой медицинской помощи;
- меры пожаротушения;
- меры при случайных выбросах;
- обращение и хранение;
- средства контроля воздействия/ индивидуальной защиты;
- физические и химические свойства;
- стабильность и химическая активность;
- токсикологическая информация;
- экологическая информация;
- рекомендации по удалению;
- информация по транспортировке;
- информация о применимых по закону правилах;
- иная информация.

Составление справочных листов данных о технике безопасности материала MSDS обязательно во всех странах Европейской экономической зоны.

• **Требования США**

По Правилам OSHA о передаче информации об опасных веществах HCS, справочные листки данных о технике безопасности материала (MSDS) являются документацией первоочередной важности. Ниже кратко приводятся некоторые наиболее важные положения:

• Химические производители и импортеры (включая металлургическую промышленность) обязаны получить или самостоятельно составить справочные листки данных о технике безопасности материала по каждому выпускаемому или импортируемому ими опасному химическому продукту.

• Пользователи обязаны иметь в своем распоряжении справочные листки данных о технике безопасности материала по каждому применяемому ими опасному химическому продукту.

• По требованиям Правил о передаче информации об опасных веществах HCS, производитель, импортер или дистрибьютор должны провести оценку с составлением определения маркировки и справочного листка данных о технике безопасности материала, на основании справочной литературы или иных токсикологических данных. Также должны сохраняться копии документации по данной оценке.

В каждый справочный листок данных о технике безопасности материала MSDS должна быть включена следующая информация:

- идентификация продукта (отдельного вещества или соединения)
- физические и химические характеристики опасного химического продукта;
- опасности физического характера, связанные с опасным химикатом:
 - пожароопасность, взрывоопасность, химическая активность;
 - опасности для здоровья людей, связанные с опасным химикатом: симптомы, вызываемые при воздействии на организм данного вещества и иных химических веществ, которые могут выделяться в технологических процессах;
 - первичные пути воздействия на организм;
- допустимые пределы воздействия PEL (OSHA) или величины порогового предела TLV (ACGIH);
- занесен ли опасный химикат в список Ежегодного отчета по канцерогенам, составляемый по Национальной Программе по токсикологии (NTP), или же выявлен в качестве потенциального канцерогена по материалам монографий IARC (Международного агентства по исследованиям раковых заболеваний) или исследований OSHA;
- все общие меры предосторожности, применимые для безопасного обращения и применения продукта, известные химическому производителю, импортеру или предприятию, составляющему справочный листок данных о технике безопасности материала MSDS, включая соответствующие санитарно-

гигиенические правила, защитные средства во время ремонта загрязненного оборудования, а также методы и способы очистки проливов и утечек;

- все применимые меры контроля, известные химическому производителю, импортеру или предприятию, составляющему справочный листок данных о технике безопасности материала MSDS, включая инженерный контроль, рабочая практика или индивидуальные средства защиты;

- аварийные мероприятия и меры по оказанию срочной медицинской помощи;

- дата составления справочного листка данных о технике безопасности материала MSDS или его последней редакции;

- наименование, адрес и номер телефона изготовителя, импортера, пользователя.

Глава 4. Биологическая роль хрома

Поступление, превращение и транспорт хрома в организме

Хром и его соединения могут поступать в организм человека через легкие, желудочно-кишечный тракт, слизистые оболочки, кожу. Механизмы и скорость проникновения их через разные биологические барьеры и среды зависят от физико-химических свойств хрома и его производных, химического состава и условий внутренней среды организма. В результате взаимопревращений между поступившими в организм соединениями хрома и химическими веществами белковой и неорганической природы различных тканей и органов, могут образовываться новые комплексные соединения, обладающие иными свойствами и по другому ведущими себя в живом организме. При этом в разных органах, вследствие особенностей их метаболизма, состава и условий биосред, пути превращения исходных соединений хрома и механизмы влияния на различные структуры организма могут быть различными. В силу избирательного накопления в определенных органах и задержки в них, материальная кумуляция хрома может носить первичный или вторичный характер.

Хром является незаменимым компонентом пищи, необходимым для человека и других животных организмов. В обычных условиях этот микроэлемент поступает в организм в составе пищевых продуктов, где он присутствует в виде неорганических солей, а также в виде комплексного соединения с органическими компонентами. Наибольшее количество хрома содержат такие продукты питания, как яйцо, растительные и животные жиры, пивные дрожжи, черный перец, сыр, ржаной хлеб. Молоко, молочные изделия (за исключением сливочного масла), рыба, фрукты и овощи имеют более низкое содержание хрома. В мясе домашних животных и птицы содержание хрома также достаточно значительное. Национальной академией наук США (National Academies of Sciences), утвердившей в 1980 году норму потребления хрома для человека, этот микронутриент рассматривается как эссенциальный фактор питания. В то же время ряд исследователей из университета Алабамы США (John Vincent и

др.) опубликовали статьи, в которых авторы утверждают, что хром является обычным пищевым компонентом.

Среднесуточная физиологическая потребность взрослых людей в хrome составляет 200-300 мкг, причем при обычном смешанном питании он поступает в организм в количествах лишь незначительно превышающих нижнюю границу физиологической потребности в этом микроэлементе [56]. Современные рекомендации относительно минимального ежедневного потребления хрома у взрослых варьирует от 20 до 30 мкг с учетом возраста и соматометрических показателей индивидуума. Кормящие женщины должны получать, по крайней мере, 45 мкг в день; для детей в возрасте от 1 до 8 лет рекомендованная минимальная доза составляет от 11 до 15 мкг в день [79, 80].

Особенности питания населения, возраст, различные физиологические и патологические состояния организма определяют не только потребности в этом микроэлементе, но и тканевое распределение и последующее выведение из организма. Интересны нутрициональные аспекты обеспеченности организма хромом. Причиной дефицита этого микроэлемента является недостаточное алиментарное поступление, нарушение регуляции обмена хрома, повышенное его расходование при беременности, стрессовых состояниях и различных заболеваниях. Усиленное выведение хрома из организма наблюдается также в условиях избыточного содержания в пище рафинированных углеводов и повышенных физических нагрузках. Причиной избыточного поступления хрома в организм являются повышенные концентрации хрома в объектах окружающей среды, нарушение регуляции его обмена в организме, избыточное поступление хрома в организм в составе биологически активных добавок к пище (БАД), усиленное всасывание этого микроэлемента при недостатке цинка и железа.

Алиментарный путь проникновения хрома в организм осуществляется через желудочно-кишечный тракт с пищей и водой, либо после ингаляции металлической пыли. Поступление хрома в организм через желудочно-кишечный тракт, величина абсорбции зависят от валентности металла и растворимости его соединений. При этом важное значение отводится физико-химической организации всасываемого комплекса хрома, а также

нутрициональному пищевому статусу. Молекулярные механизмы всасывания хрома, как впрочем и других тяжелых металлов, остаются до конца неизученными. Предполагается, что в эпителии тонкого кишечника существуют специальные белки-переносчики, которые осуществляют соответствующий энергозависимый транспорт микроэлементов.

Соединения Cr(VI) при всех путях поступления в организм всасываются эффективнее по сравнению с Cr(III). Важным фактором преимущественной абсорбции Cr(VI) над Cr(III) является более высокая растворимость шестивалентного хрома при физиологических значениях pH. Обычно $^{51}\text{Cr(III)}$ используется как фекальный маркер, из-за того, что происходит почти полная фекальная экскреция изотопа, принятого перорально; и все же некая абсорбция неорганического Cr(III) имеет место [81]. Работами других авторов было показано, что усвояемость неорганических солей хрома очень низкая и составляет 0,5-0,7% от общего его количества, поступающего с пищей. Всасывание органической формы хрома может достигать 25% от поступившего с пищей хрома [56, 82], причем основная часть этого микроэлемента всасывается в нижнем отделе тонкого кишечника (подвздошной кишке).

О преимущественном всасывании шестивалентного хрома, по сравнению с трехвалентным, при их поступлении через желудочно-кишечный тракт, свидетельствуют работы Рощина А.В. с соавторами [83], Gad Sh.C. [84] и Ginter E. с соавторами [85]. Абсорбция хрома у пациентов, которым вводили меченный неорганический хром через рот и двенадцатиперстную кишку, показала следующую картину: определялась практически полная фекальная экскреция $^{51}\text{Cr(III)}$, небольшая, но все же заметная абсорбция $^{51}\text{Cr(VI)}$ и значительная абсорбция $^{51}\text{Cr(VI)}$ после дуоденального введения соединений хрома [30]. Для трехвалентного и шестивалентного хрома Международный комитет радиологической защиты (МКРЗ, публ.30, 1983) величину всасывания принял равной соответственно 0,01 и 0,1.

Поскольку концентрация хрома в большинстве видов пищи слишком низка, в настоящее время достаточно широко используются самые разнообразные минеральные добавки, обогащенные хромом. При употреблении пиколината хрома

усвоение хрома составило 40%. Хорошей всасываемостью отличается гистидин хрома; значительно меньшая всасываемость выявлена у хлорида хрома и никотината хрома [86]. Этими исследователями было доказано, что абсорбция и обмен хрома в организме были более лучшими, когда пациенты получали пиколинат хрома и гистидин в комбинации. Указанные пищевые добавки получили широкое коммерческое использование в клинической практике (у больных с явлениями преддиабета и симптомами диабета второго типа) с целью нормализации содержания глюкозы в сыворотке крови.

При ингаляционном пути поступления аэрозоля хрома в организм, характер распределения частиц в дыхательных путях определяется целым рядом обстоятельств, важнейшим из которых является размер частиц. После абсорбции на поверхности дыхательных путей пылевые частицы проникают в желудочно-кишечный тракт (мукоцилиарный ток выносит пылевые частицы из дыхательных путей в полость рта), лимфатическую систему, в том числе региональные лимфатические узлы и кровь.

Основное направление движения хрома и его производных определяется их растворимостью в воде и биологических жидкостях. При pH=7 наиболее распространенным соединением является $\text{Cr}(\text{OH})_2^+$, но в своей инертной, полиядерной, комплексной форме. Даже в форме гексааква-иона хрома (III) обмен молекулы воды с растворителем протекает несколько дней. Именно такая инертность, по-видимому, и ограничивает роль $\text{Cr}(\text{III})$ лишь структурными функциями. Если же хром все же вовлекается в быстрые реакции, то он выступает в них как $\text{Cr}(\text{II})$ [30]. $\text{Cr}(\text{III})$ – один из наименее токсичных ионов металла; сильный окислитель гексавалентный $\text{Cr}(\text{VI})$ уже более токсичен. При pH < 4 $\text{Cr}(\text{III})$ существует в форме гексаакваиона, но по мере увеличения значения pH, образуется уже гидроксидные комплексы и инертные полиядерные комплексы с кислородными мостиками. В нейтральных растворах $\text{Cr}(\text{VI})$ существует в виде CrO_4^{2-} , но в организме человека сильно окисляющийся $\text{Cr}(\text{VI})$ переходит в $\text{Cr}(\text{III})$. Общеизвестно, что CrO_4^{2-} и $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ являются химически

активными соединениями, обладающими кожно-раздражающим и кожно-резорбтивным действием.

Помимо ингаляционного и алиментарного путей поступления хрома в организм существует возможность резорбции соединений хрома через кожу. При нанесении на кожу животных радиоактивных изотопов трех- и шестивалентного хрома в концентрациях 0,017-0,239 М шестивалентный хром всасывается быстрее, чем трехвалентный. С увеличением их концентраций до 0,261-0,398 М скорость всасывания шестивалентного хрома повышалась двукратно [87]. Наиболее важными условиями поступления хрома и его соединений через кожу являются следующие свойства химического вещества: относительная молекулярная масса, температура плавления и кипения, летучесть, растворимость в воде, липофильность, константа диссоциации и комплекссообразования, химическая реакционная способность.

Как известно, у каждого металла свой, характерный для него, окислительно-восстановительный потенциал. Однако, практически все металлы способны превращаться в тканях организма в катионы, путем отдачи одного или более электронов (окисление). Противоположный процесс (восстановление) может происходить лишь в ограниченном количестве. В целом, присоединение или отдача металлом электрона сказывается на его химической активности, а, следовательно, и на способности взаимодействовать с тканевыми лигандами, тем самым определяя количественную и качественную характеристики его токсичности. Изменение валентности металла проходят в организме либо вследствие простых химических реакций в клетках и межклеточной жидкости, либо вследствие более сложных ферментативных процессов. Регулирование биотрансформации металлов может осуществляться и под влиянием кишечной микрофлоры.

Интимные механизмы транспорта и распределения хрома в организме изучены в настоящее время недостаточно. Тем не менее, накопленный фактический материал свидетельствует о том, что транспорт этого микроэлемента от места всасывания к области депонирования осуществляется через кровь и интерстициальную жидкость. В крови металлы распределяются между кровяными клетками и плазмой. $\text{Cr}(\text{VI})$, попадая в кровь, поглощается эритроцитами и восстанавливается до $\text{Cr}(\text{III})$ и, в дальнейшем,

прочно связывается с гемоглобином. В строме эритроцитов обнаруживается только 2% хрома. Часть металла образует комплекс с низкомолекулярными веществами, возможно с глутатионом. В поглощении Cr(VI), помимо эритроцитов, могут участвовать лейкоциты и тромбоциты. В то же время значительная часть введенного шестивалентного хрома не связывается, а элиминируется через почки [82, 88, 89]. Преимущественное трех-, пятикратное накопление в крови $^{51}\text{Cr(VI)}$ по сравнению с $^{51}\text{Cr(III)}$ объясняется лучшей всасываемостью в кишечнике шестивалентного хрома по сравнению с трехвалентным [85]. Большая часть хрома обнаружена в эритроцитах [90], а при анемии содержание его в цельной крови и эритроцитах существенно снижается.

В плазме крови практически все металлы по большей части связаны с белками. Не составляет какого-либо исключения в этом плане и хром. Cr(III) образует комплекс с плазменным белком трансферрином, который осуществляет транспорт этого элемента в ткани. При поступлении в избыточных количествах возможно связывание хрома с альбуминами, глобулинами и аминокислотами плазмы [91]. Причем эта связь достаточно лабильна, что позволяет хрому диссоциировать от белка переносчика при поступлении в ткани. Сродство хрома к трансферрину, как к транспортному белку крови, очень высоко и приближается к таковому для железа. Оба эти элемента, вероятно, конкурируют за участки, связывающие тот или иной металл. Анионная форма шестивалентного хрома метит эритроциты, сохраняющие радиоактивность на длительный срок, тогда как катионная форма трехвалентного хрома прочно связывается с белками сыворотки γ и β глобулинами [92].

Период полувыведения хрома из биосред, в том числе крови, имеет ряд особенностей. Так, радиоактивный хром выделяется из крови в течение нескольких суток, по меньшей мере с тремя $T_{1/2}$ – 0,5, 6 и 83 суток соответственно [93]. Хром, содержащийся в эритроцитах, исчезает из кровяного русла у здоровых людей с $T_{1/2}$, равным 30 суткам [94]. Содержание хрома в плазме крови у больных злокачественной анемией и ахлоргидрией колебалось в пределах $0,009\text{--}0,055 \text{ мкг}\cdot\text{г}^{-1}$, а содержание в эритроцитах составило $0,005\text{--}0,0054 \text{ мкг}\cdot\text{г}^{-1}$. Усвоение шестивалентного хрома у этой категории больных было больше, чем у здоровых [87, 95].

Возможно это связано с восстановлением желудочным соком шестивалентного хрома до трехвалентного, который не способен проникать через оболочки, соединяться с β -глобулиновой фракцией белков сыворотки крови и переноситься в физиологических количествах в составе трансферрина к тканям.

Дальнейшее распределение хрома в органах и тканях определяется не только физико-химическими свойствами катионной и анионной формы этого микроэлемента, но и особенностями обменных процессов, которые дифференцируют те или иные органы и ткани по степени накопления металла. Естественно и период полувыведения хрома, как из отдельных тканей, так и организма в целом будет различным. Основные пути выведения хрома происходят с мочой и калом. Причем соотношение между этими путями выделения для разных металлов существенно различаются, неодинаково оно и в различные временные интервалы после введения металла в организм. Выделение в мочу осуществляется, как правило, с помощью гломерулярной фильтрации, канальцевой секреции и слушивания эпителия почечных канальцев. Экскреция через желудочно-кишечный тракт происходит в результате желчеотделения, выделения панкреатического сока, секреции желез слизистой тонкого и толстого кишечника. Детальная характеристика тканевого распределения хрома и его соединений, характера избирательного депонирования и выведения из организма изложена в последующем разделе.

Накопление и выделение хрома из организма

При оценке токсичности и опасности металлов имеют значение их транспорт, распределение, степень накопления в органах-мишенях, метаболизм, скорость и пути выделения. Современная литература накопила достаточно данных, касающихся накопления и распределения металлов в организме о чем будет сказано ниже. Концентрация металлов в конкретном месте реализации своего физиологического или токсического действия является результатом динамических процессов всасывания из места поступления, проникновения в жидкие среды и транспорта, распределения в органах и тканях, химических превращений в

последних и процессов выведения. В биосредах организма, как правило, происходит перераспределение металлов между кровью, тканевыми и межклеточными жидкостями, а также внутриклеточное перемещение и присоединение этих химических веществ к тем или иным субклеточным структурам.

Для осуществления непосредственного контакта любого металла с тканями, клетками и рецепторами, касающееся, в том числе, хрома и его соединений, им приходится проникать через множество пограничных поверхностей, разделяемых биологическими мембранами. Роль последних играет кожа, слизистая желудочно-кишечного тракта, эндотелий сосудов, альвеолярный эпителий, гистогематические барьеры, плазматическая мембрана клеток и биологические мембраны внутриклеточных структур и др. Клеточные и субклеточные мембраны, имея белково-липидную структуру, представляют собой самостоятельный структурный элемент, активно участвующий в процессах обмена веществ. С современных позиций биомембраны рассматриваются как биологически активная, динамически функционирующая структура, содержащая ряд важнейших ферментативных систем. Повреждения, вызываемые металлами, нарушают функции энзимов и приводят к изменению проницаемости мембран и транспорта через них биологически активных соединений.

Соли металлов как хорошо растворимые и диссоциирующие соединения, попадая в организм, распадаются на ионы. Скорость и полнота резорбции этих химических веществ, а следовательно и тканевое накопление, зависят от соотношения ионизированной и неионизированной части молекулы. Металлы высшей валентности, склонные к образованию очень трудно растворимых гидроокислов, фосфатов, альбуминатов и других весьма стойких комплексов, плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта или при любых других путях их поступления в организм. Способность металлов, в том числе хрома и его соединений, к диссоциации, образованию свободных ионов, гидроокисей, образованию прочных альбуминатов, гидратов, фосфатов определяют количество и состояние этих химических веществ в организме, и, в первую очередь, в крови. Благодаря способности к комплексообразованию, металлы в тканях откладываются в виде соединений с белками,

аминокислотами, а в ряде случаев, нуклеопротеинами и гистоновыми белками. Подобное тканевое распределение, степень сродства металлов к функционально-активным химическим группировкам объясняет не только характер тканевого перераспределения, но и избирательную специфичность и токсичность металлов.

Как уже было выше сказано характер питания и его структура оказывают существенное влияние на всасывание и тканевое распределение хрома. Возрастной фактор, географические особенности также играют определенную роль в накоплении хрома в организме. Хром – единственный элемент, концентрация которого в организме с возрастом снижается. Исследованиями Merts W. [91] был показан спад содержания хрома в аорте, сердце и селезенке людей уже в первые месяцы жизни, а в остальных органах – после 10 лет. Только в легких концентрация металла в течение жизни нарастает. Автор высказывает точку зрения, что возрастное снижение концентрации хрома в организме может быть обусловлено уменьшением поглощения его из крови тканями. Хром обладает сродством к легочной ткани, но накапливается также в ретикуло-эндотелиальной системе печени, поджелудочной железе и костном мозге. Период полувыведения из легких, связанного с белками хрома, составляет 12,8 дня. У лиц, работающих с хромсодержащими соединениями, хром обнаружен в легких через много лет после прекращения работы [59].

Географические различия имеют определенное значение в содержании хрома в тканях человека. При обследовании взрослых жителей 10 различных городов США содержание хрома в тканях было более низким по сравнению с аналогичной популяцией населения других районов земного шара. У жителей Ближнего и Дальнего Востока, Африканского континента, по сравнению с североамериканцами, концентрации металла в тканях организма были выше. Так, в тканях головного мозга превышение содержания хрома составило в 3-13 раз, в аорте в 2,5-8 раз, в сердце 2,5-4 раза, почках в 2,5-7 раз, в печени в 2 раза, в поджелудочной железе в 2-4 раза, в семенниках 2,5-5 раз [96]. При определении хрома в цельной крови он обнаружен лишь у 34 из 119 практически здоровых лиц. Содержание хрома у мужчин и женщин было равным и составило 5,9-3,5 мкг% (содержание хрома в цельной крови на уровне 4,6

мкг% принято за норму). Концентрация этого микроэлемента в плазме здоровых людей колеблется в пределах 0,009-0,055 мкг/л, а в эритроцитах – 0,005-0,054 мкг/л. В нормальной сыворотке человека содержание хрома составило около 0,14 мкг/л [17, 49]. У человека наибольшее количество хрома обнаружено в печени, железах внутренней секреции и кишечнике; при этом ткани новорожденных детей содержат больше хрома, чем ткани взрослых. Как правило, содержание хрома в сердце, легких, аорте и селезенке быстро снижается в течение первых десяти лет жизни, а в печени и почках его уровень сохраняется до второго десятилетия.

Литературой накоплен достаточно значительный материал о содержании хрома в организме человека при различных физиологических состояниях и заболеваниях. Так, повторные беременности могут приводить к истощению тканевых запасов хрома за счет усиленного переноса этого микроэлемента от матери к плоду. В волосах рожавших женщин содержание хрома ниже, чем у нерожавших, что может свидетельствовать об относительной недостаточности хрома в период беременности [97, 98]. На всех стадиях развития ишемической болезни сердца и, в особенности у больных инфарктом миокарда, а также при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и заболеваниях печени содержание хрома в крови значительно снижается [99]. Уровень содержания хрома в крови, региональных лимфоузлах, в волосах и ногтях у людей, контактирующих с соединениями хрома на производстве, был значительно выше, чем в других органах и тканях [100]. У длительно контактировавших с малыми концентрациями хрома рабочих, содержание в крови этого химического элемента составило $0,066 \pm 0,011$ мкг/л [101].

Самые разнообразные онкогинекологические заболевания, лейкоз крови, бронхогенная карцинома легких сопровождаются перераспределением тканевого содержания хрома [87, 102]. При атеросклерозе, у больных с поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда, а также сахарном диабете содержание хрома в тех или иных органах и тканях снижается [103, 104]. В сыворотке крови здоровых людей содержание хрома колеблется в пределах от 22-520 мкг/л, а в плазме от 20-50 мкг/л [91, 105]. В то же время по данным Versieck с соавтор. [106, 107] концентрация хрома в сыворотке крови в норме не превышает 0,14-

0,16 мг/мл. В волосах взрослых людей хром определяется в количестве $0,57 \pm 0,06$ мкг/л [103], а в волосах новорожденных этот металл содержится в количестве $0,97 \pm 0,167$ мкг/л [97].

Ряд наблюдений свидетельствуют о снижении уровня хрома в тканях с возрастом, отмеченное при обследовании населения [108]. При этом большинство изученных тканей взрослых людей содержат хром в количестве $0,02-0,04$ мг·кг⁻¹ массы сухого вещества, а общее количество хрома в организме взрослого человека составляет 6 мг [99]. Хром, поступивший в кровь, остается в ней с периодом полувыведения равным 0,5 суток. Из крови хром попадает непосредственно в экскреты и значительная часть депонируется в костях, где его период полувыведения составляет почти тысяча суток. Период полувыведения хрома из целостного организма, легких, предстательной железы, щитовидной железы и почек был равен 616 суткам [109].

Выведение хрома из организма в основном осуществляется через желудочно-кишечный тракт и почки [35, 110]. При этом следует иметь в виду, что небольшое количество этого металла может выделяться с грудным молоком, потом и волосами. Скорость выведения и количество выделившегося металла за определенный промежуток времени зависит от пути поступления, дозы, свойства каждого конкретного соединения хрома, прочности связи последнего с биолигандами и длительности его действия на организм. Данные о выведении хрома из организма человека весьма скудные. Существует мнение, что в норме хром в моче у людей отсутствует, а наличие его в моче указывает на поступление в организм токсических доз вещества [35]. При обследовании пятидесяти стажированных рабочих с профессиональными поражениями кожи хром в моче обнаружен в 1/3 случаев. В то же время в моче рабочих контрольной группы (без дерматозов) был обнаружен только у трех из двадцати человек [111]. У работающих в контакте с бихроматами содержание хрома в крови колебалось от 0,005-0,25 мг%; в желудочном содержимом от 0,002-0,15 мг%; в желчи от 0,005-0,12 мг%; в моче от 0,004-0,3 мг%; в кале от 0,002-0,7 мг%; в молоке от следов до 0,42 мг%.

По другим данным в моче здоровых людей содержание хрома колеблется от 0,41-24,5 мкг/л, составляя в среднем 4-3,5 мкг/л [112, 113]. В ряде наблюдений было показано, что

всосавшийся хром выделяется главным образом с мочой. Лишь небольшое количество его выделяется с желчью через кишечник и, возможно, через кожу [114]. Выделение хрома с потом у трех мужчин при температуре 38°C составило 60 мкг·сут⁻¹ (при общем поступлении хрома в организм в количестве 890 мкг·сут⁻¹). Несмотря на довольно высокое содержание хрома в волосах и ногтях (0,12 и 0,38 мг), суточное выведение его с этими компонентами невелико – около 0,6 мкг для волос и около 0,01 мкг для ногтей [115]. Плохая всасываемость трехвалентных соединений хрома в кровь приводит к тому, что, от 88 до 98% Cr₂O₃ появляется в фекалиях [93, 116]. Аналогичная тенденция выявлена и при использовании таких соединений хрома, как CrCl₃ и Na₂CrO₄; соответственно 99,6% и 90% этих веществ выводится с калом при их поступлении через желудочно-кишечный тракт [83, 84].

С учетом уровней поступления хрома с пищей и вдыхаемым воздухом, определением параметров всасывания в желудочно-кишечном тракте, кратностью накопления хрома в органах и тканях, выведением из организма с мочой и калом были проведены балансовые исследования по обмену хрома в организме условного человека. Так, баланс хрома для условного человека (мкг·сут⁻¹) равнялся следующим параметрам: поступление с пищей и жидкостями составило 150, с воздухом 0,1; содержание хрома в организме равнялось < 6600, при чем в мягких тканях – 1800, в скелете < 4800; экскреция хрома с мочой составила – 70, с калом – 80, с потом – 1, с волосами и ногтями – 0,6, с другими жидкостями – следы [117, 118].

Следовательно, являясь постоянным компонентом биоструктур, хром имеет определенные особенности поступления, превращения, накопления и выделения из организма. Приведенные данные свидетельствуют о том, что шестивалентная форма хрома лучше всасывается, транспортируется и депонируется в организме, чем трехвалентные соединения хрома. Главную роль в транспорте хрома играют белки крови (трансферрин) и эритроциты. Однако, при поступлении в избыточных количествах, возможно связывание хрома с другими белками крови (альбуминами, глобулинами, аминокислотами). В то же время, связь этого металла с вышеуказанными биомакромолекулами достаточно лабильна, что

позволяет хрому диссоциировать от белка переносчика к другим компонентам клетки [91]. Какого-либо селективного накопления хрома в органах и тканях не выявлено. Тем не менее, легочная ткань, обладая высокой избирательной способностью к депонированию хрома и длительной задержке последнего в ней, играет особую роль в биотрансформации микроэлемента на тканевом уровне. Показателем статуса хрома в организме, как «биомаркера», является содержание последнего в крови, моче и волосах. Комплекс факторов окружающей среды (географическое расположение, возраст, характер питания), различные физиологические и патологические состояния организма оказывают существенное влияние не только на биотрансформацию хрома, но и выведение его с мочой и калом.

Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных, также показали достаточно интересную картину тканевого накопления и выведения хрома из организма. Пути поступления и химическая природа поступающих в организм соединений хрома и доза оказывают непосредственное влияние на распределение хрома в тканях и его накопление. Ингаляционный и алиментарный пути поступления бихромата калия (затравка проводилась в течение двух месяцев) приводили к увеличению содержания во внутренних органах кролика хрома, при чем при ингаляционном пути поступления оно было больше, чем при введении в желудок [119]. При ингаляции максимальная концентрация хрома выявлена в печени ($72 \cdot 10^{-5}$ % сырого веса органа), а минимальная в мозгу ($3,5 \cdot 10^{-5}$ %); при введении в желудок наиболее высокие концентрации хрома отмечены в трахее ($8 \cdot 10^{-5}$ %) и в печени ($16 \cdot 10^{-5}$ % сырого веса органа).

Шестидневное введение бихромата калия с питьевой водой в дозе 5мг/кг сопровождалось накоплением этого микроэлемента в печени (0,16 мг %), соответственно содержание в почках, легких и сердечной мышце колебалось в пределах от 0,05 до 0,06 мг %. При более длительном введении (15 месяцев) меньших доз хрома (2 мг/кг), содержание его во внутренних органах, кроме почек, было более значительным и достигало 0,275 мг % в печени, 0,09 мг % – в легких, 0,07 мг % – в сердечной мышце. В почках количество его было ниже (0,015 мг %), чем у

кроликов, получавших хром в дозе 5 мг/кг. Ингаляционная затравка трехвалентным хромом (в концентрации 0,003 мг/м³) и шестивалентным хромом (в концентрации 0,0016 мг/м³) приводила к тому, что содержание хрома в легких достигало 0,15 мг %, в сердце – 0,0035 мг %, в печени – 0,012 мг %, в почках – 0,04 мг %; в контрольной группе содержание этого химического элемента составило - 0,005, 0,003, 0,01, 0,003 мг %, соответственно. При кожно-резорбтивном воздействии бихромата натрия (аппликация горячего раствора бихромата натрия в концентрации 850 г/л на поврежденную кожу спины кроликов площадью 9 см²) выявлено быстрое всасывание и накопление его в паренхиматозных органах [120, 121, 122, 123]. Хроническая ингаляционная затравка крыс-самцов шестивалентным хромом (в течение 90 дней по 20 часов в сутки в концентрации 30 мкг/м³) сопровождалась накоплением его в легких и достигало 1% (в расчете на сухой остаток ткани), что в тридцать раз превышало контрольный уровень. Содержание хрома (в расчете на сухой остаток ткани) было также высоким в почках (0,1%), печени (0,045%), селезенке (0,05%), головном мозге (0,04%) [19].

Поступление с питьевой водой различных доз шестивалентного хрома показало также наличие прямо пропорциональной зависимости между дозой и накоплением этого микроэлемента во внутренних органах. Так, в крови и печени кроликов наибольшее накопление хрома отмечалось при введении его в дозах 0,09 мг/кг, а наибольшее депонирование выявлено при дозах 0,24 и 0,6 мг/кг. У морских свинок накопление хрома в организме отмечалось при концентрации в воде, равной 20 мг/л [17]. Кроветворные органы и ткани (печень, селезенка, костный мозг), в отличие от самой крови, отчетливо показывают степень накопления хрома в организме в зависимости от дозы поступающего химического элемента в организм [124, 125]. Особенности изучения токсикокинетики хрома показывают, что изначально хром проникает в эритроциты, далее освобождается в селезенке, где происходит утилизация гемоглобина, и в соединении с глобином накапливается в гепатоцитах печени [126].

Использование меченых изотопов хрома в экспериментальных исследованиях также выявило ряд особенностей биотрансформации, тканевого перераспределения и

выведения хрома из организма. При однократном пероральном введении Cr⁵¹ белым крысам (из расчета 0,03 мкк- 1,11 кБК на грамм веса) содержание радиоактивного хрома в цельной крови достигает максимума к двум часам и к сорока восьми часам постепенно снижается. Преимущественное выведение изотопа хрома с мочой и калом происходит до двадцати четырех часов. Авторы отмечают наличие эффекта материальной кумуляции хрома, при чем накопление радиоактивного хрома в почках, печени, легком и селезенке определяемое к сорока восьми часам, совпадает со снижением выделения его из организма с мочой и калом [127]. После введения крысам меченого хлорида хрома, спустя четверо суток, костная система, селезенка и половые железы содержали изотоп больше, чем сердце, легкие и мозг [108]. При этом концентрация хрома в печени, желудке, подкожной жировой клетчатке, вилочковой железе, почках и семенниках у старых животных была вдвое меньше, чем у молодых.

Исследования, касающиеся элементного анализа хрома в органах и радиометрическое определение меченых изотопов хрома в организме коррелируют между собой. Введение белым крысам-самцам трехвалентного хрома (Cr⁵¹) в виде хлористой соли в дозе 5 мккюри внутрибрюшинно, внутрижелудочно, подкожно и интратрахеально (однократно) показало следующее тканевое распределение хрома: при внутрибрюшинном и подкожном введении в крови через пять минут обнаружено соответственно 10 и 3% введенного хрома, в интервале от 1 до 6 часов содержание хрома в крови достигало максимума – 28 и 11% соответственно. Наибольшее количество хрома содержалось в плазме. Через сутки концентрация хрома в крови снижалась, но оставалась на достаточно высоком уровне, что позволяет считать кровь индикаторной средой [83]. При введении хрома в трахею появление его в крови отмечено лишь через 4-6 часов, что связывают с возможным образованием в легких биоккомплексов, задерживающих хром в легочной ткани. Значительные различия выявлены в динамике накопления хрома во внутренних органах и крови при введении хромата натрия и хлорного хрома, содержащих Cr⁵¹. При этом установлено, что содержание хлорного хрома в легких достигало максимума через десять минут после его введения и резко падало через шесть часов, тогда как хромат натрия

накапливался в легких постепенно, достигая максимума к шести часам и снижаясь через семнадцать суток [128].

Интересная картина распределения хрома выявлена при различных способах парентерального введения хрома. Так, хром в организме задерживается достаточно долго при этом способе его введения и через тридцать дней его остаточный уровень составляет 15-31% от введенного количества. Следует отметить, что в указанных условиях 50% хрома выводится в течение первых двух суток, а оставшаяся часть задерживается в месте введения (первичное депо) и других внутренних органах (вторичное депо). В легких и подкожной клетчатке, через тридцать дней после введения хрома в трахею и под кожу, находится соответственно 15 и 28% от введенного его количества. Спустя тридцать суток после введения меченого хрома содержание его (в % от введенной дозы) составляло: при введении в брюшину (в печени – 2,5, в почках – 1,2, в селезенке – 4,2, в легких – 0,4, в трубчатой кости – 1); при подкожном введении (в печени – 2,2, в почках – 0,8, в кости – 1%); при введении в трахею (в печени – 0,1, в почках – 0,5, в легких – 20, в трубчатой кости – 1,6%). При всех указанных способах введения хром преимущественно накапливается в печени, почках и трубчатых костях, а при введении в трахею – в легких. При чем печенью и ретикуло-эндотелиальной системой хром аккумулируется на длительный срок [83].

Значительные экспериментальные исследования были посвящены изучению выведения хрома из организма. Принято считать, что, основным органом выделения хромата натрия являются почки, а для хлорида хрома – почки и кишечник [128]. Авторами было показано выделение радиоактивного вещества с мочой (до 47% хромата натрия и до 20% хлорида хрома за 17 суток), подтверждающее почечный путь их выделения. Общее количество хрома, выведенное желудочно-кишечным трактом, составляет: при введении в желудок – 97%, в брюшину – 18%, под кожу – 9%, в трахею – 33%; почками выводится при этих путях поступления хрома соответственно – 3, 25, 33, и 13% [120, 121]. Введение крысам токсических доз хлорного хрома, при различных способах его поступления, приводит к его выделению почками и желудочно-кишечным трактом в течение 4-6 суток.

При поступлении хрома с питьевой водой в количестве 0,5 мг/л содержание его в стенках толстого кишечника было в 32,5 раза выше, чем в стенках тонкого кишечника. Исследования, проведенные с дозо-временной нагрузкой хромом на организм экспериментальных животных (кроликов), также показали, что основным путем выделения этого химического вещества являются почки и желудочно-кишечный тракт. При введении кроликам в течение 79, 84, 125 и 180 суток хромата калия с питьевой водой в дозах 10, 20 и 50 мг/л, обнаружено его выделение с мочой и фекалиями. Использование дозы хрома на уровне 10 мг/л показало, что через 79 суток содержание его в этих экскрементах превышало контрольный уровень в 2 раза; повышение дозы до 20 мг/л приводило к увеличению выделения хрома с мочой и фекалиями и превышало контрольный уровень в 17,8 раза, а при дозе 50 мг/л – в 21,4 раза [17]. Использование меченых изотопов хрома (Cr^{51}) показало, что при внутримышечном введении крысам нетоксичных доз хрома, 5,6 – 8% от введенной дозы выделяется почками, через кишечник выводится в 8-10 раз меньшее количество меченого хрома. В то же время при пероральном введении токсических доз хрома (2 мг/кг массы тела) его выведение через почки спустя сутки уменьшалось, а через кишечник, напротив, возрастало. Спустя трое суток уровень меченого хрома в моче и кале снижался, оставаясь, однако, высоким в кале [101].

Таким образом, результаты экспериментальных наблюдений, проведенные с различными соединениями хрома, на различных видах животных и разных путях его введения в организм показали, что хром имеет ряд особенностей тканевого накопления и выведения. Как и в случае с исследованиями на людях, преимущественное депонирование хрома происходит в печени, почках, легких, ретикуло-эндотелиальной системе, а выведение из организма осуществляется преимущественно с мочой и фекалиями. Механизмы и скорость проникновения хрома через разные биологические барьеры и среды зависят от физико-химических свойств хрома и его соединений, химического состава и условий внутренней среды организма. В результате взаимопревращений между поступившим в организм хромом, его соединениями и химическими веществами различных тканей и органов образуются комплексные соединения хрома с биополимерами, обладающие

иными свойствами и по другому ведущими себя в органах и тканях. При этом в разных органах, вследствие индивидуальных особенностей обмена и метаболизма, пути превращений хрома и его соединений могут быть различными. Хром, как уже было сказано выше, имеет избирательную способность накапливаться в определенных органах и задерживаться в них в результате чего накопление хрома в том или ином органе может быть или первичным, или вторичным.

Значение хрома в регуляции обменных процессов в организме

Строение атома хрома, его близость по положению в периодической системе элементов к таким элементам, как V, Vn, Vo, биологическая активность которых изучена больше, дают основание предполагать, что хром, находящийся в живых организмах не индифферентен и играет определенную роль в их жизнедеятельности [92, 99]. Биологическая роль хрома как микроэлемента изучена недостаточно. Тем не менее, в литературе накопилось достаточно сведений о влиянии хрома на обменные процессы в организме. Доказано, что хром способен активировать диализированные и не диализированные препараты трипсина, усиливать окисление аскорбиновой кислоты [17, 129]. При этом аскорбиновая кислота не только реагирует с хроматами, но и способствует увеличению внутриклеточной концентрации хрома [130]. Гемстимулирующий эффект хрома обусловлен блокированием окислительно-восстановительной системы водородных переносчиков, что ведет к гипоксемии и раздражению костного мозга. Известна способность малых биотических доз этого металла стимулировать энзиматическую активность цитохромоксидазы (ЦХО), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и фосфоглюкомутазы, участвующих в метаболизме глюкозы [131].

Многочисленными исследованиями было показано, что в животном организме хром участвует в обмене углеводов, липидов и белков. Установлено, что трехвалентный хром является активным компонентом пищевого фактора, необходимым для нормального обмена глюкозы – «фактора толерантности к глюкозе» [55]. Предполагают, что это биологически активная форма хрома, может

быть сложным биологическим комплексом, в который входит помимо хрома - никотиновая кислота, аминокислоты (глицин, цистеин) и глютаминовая кислота. Хром, обладая биохимической функцией, связанной с влиянием на способность рецептора инсулина к взаимодействию с гормоном, принимает непосредственное участие в регуляции углеводного обмена. Наиболее вероятным местом взаимодействия хрома и инсулина являются сульфгидрильные группы митохондриальных мембран. При этом образуется тройной комплекс: инсулин + хром + митохондрия [91, 93]. Считают, что хром запускает реакцию присоединения фосфорсодержащих молекул к инсулиновым рецепторам, которая способствует тканевой утилизации глюкозы.

Способность хрома связываться с белками и нуклеиновыми кислотами доказана работами Gennete K. [132]. При этом автор высказывает предположение о том, что хром, участвуя в стабилизации структуры нуклеиновых кислот, может оказывать влияние на передачу генетической информации. Способность хрома стимулировать образование соматотропного гормона служит еще одним доказательством влияния этого металла на обмен белка и нуклеиновых кислот [133]. Почти половина хрома, поступающего в ткани, концентрируется в ядерной фракции, 23% - в надосадочной жидкости, остальное количество равномерно распределяется между митохондриями и микросомами [108]. Из бычьей печени выделен нуклеопротеид, концентрация хрома в котором в двадцать тысяч раз превышало содержание этого элемента в цельной печени. Аналогичное, но несколько меньшее накопление хрома найдено в РНК. Возможно, что хром и другие металлы, содержащиеся в молекуле рибонуклеиновой кислоты, необходимы для поддержания конформационной способности этих биомакромолекул и обеспечения соединений пуриновых и пиримидиновых оснований с помощью ковалентных связей.

Хром способен влиять на гомеостаз сывороточного холестерина и предупреждать тенденцию к его росту с увеличением возраста. При этом данный металл усиливает влияние инсулина на утилизацию углерода глюкозы в процессе синтеза липидов [91, 93]. Дефицит хрома в организме проявляется в угнетении роста, сокращении продолжительности жизни, нарушениях обмена глюкозы, липидов и белка [134, 135]. При

низком содержании хрома в диете крыс наблюдается поражение роговицы, сопровождающееся выраженным помутнением и гиперемией сосудов радужной оболочки [123, 128]. При значительной недостаточности хрома у крыс и мышей понижается толерантность к глюкозе, развивается гипергликемия и глюкозурия. Эти нарушения, напоминающие умеренный сахарный диабет, быстро исчезали после добавления к питьевой воде трехвалентного хрома [108, 136, 137]. Изучено влияние добавки к пище, содержащей хром, на клинко-метаболические показатели у больных сахарным диабетом второго типа. Установлено, что у больных, получавших на фоне указанной диеты хромсодержащую БАД (50 мкг хрома в день), наблюдается более выраженное снижение базальной и послепищевой гликемии; исходно повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови имели тенденцию к снижению [138].

Хром играет определенную роль в нормальном функционировании нервной системы. Установлено преимущественное количественное накопление этого металла в сером веществе полушарий мозга, по сравнению с белым, особенно в хвостатом ядре и скорлупе. Хром обнаруживается также во всех отделах спинного мозга. В центральной нервной системе он находится преимущественно в связи с белками [139]. В условиях длительного парентерального питания, обуславливающее недостаточное поступление металла в организм, у человека развивается атаксия и полиневропатия, которые излечиваются введением 250 мкг хрома в течение двух недель [140]. В то же время конкретное участие хрома в тех или иных биохимических и физиологических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, остаются невыясненными.

Прохождение через биологические мембраны и связывание с эндогенными лигандами – два основных феномена, определяющих токсикокинетику металлов. Не составляют какого-либо исключения в этом смысле слова хром и его соединения. Катионы металлов могут формировать координационно-кавалентные связи с широким классом биомолекул. Большинство лигандов, имеющих биологическое значение (белки, нуклеиновые кислоты), связывают металлы с помощью гидроксид-, амино-, карбокси-, сульфгидрильных и других химических групп. Последствия

взаимодействия металлов с лигандами многообразны. Прежде всего это разрыв водородных связей внутри макромолекулы, замещение других металлов в связи с лигандами и, как следствие этого, – изменение третичной структуры комплексов, приводящие к изменениям их биологических свойств: угнетению активности энзимов, нарушению транспортных свойств и др. Присоединение металлов к лигандам мембранных структур, прежде всего, приводит к нарушению процессов активного и (или) пассивного трансмембранного транспорта. Взаимодействовать металлы могут с любыми мембранными образованиями – митохондриями, эндоплазматическим ретикулумом, лизосомами. Взаимодействие с лигандами нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов потенциально может влиять как на процессы транскрипции, так и трансляции, и лежать в основе мутагенного и канцерогенного действия ряда металлов. При этом следует отметить, что у каждого металла свой характерный спектр констант сродства к различным лигандам в различных тканях.

Лежащие в основе биологического действия хрома и его соединений изменения в белковом обмене и, в частности, конформационной структуры биополимеров, являются необходимым этапом действия хрома, равно и многих других металлов, как аллергенов. Сами по себе металлы и их соли не являются антигенами, то есть по отношению к ним не происходит специфической иммунной реакции, но, подвергаясь в организме различным химическим превращениям и вступая в соединения с белками, они приобретают новые свойства, в том числе способность стимулировать иммунокомпетентную систему [82, 141]. В химическом соединении с белком металл играет роль гаптена и определяет специфичность комплексного антигена. Как известно, аллергопатология развивается намного ранее хронической интоксикации и при воздействии минимальных (возможно на уровне ПДК) уровней содержания металла в тех или иных объектах окружающей среды. Отсюда вытекает важность учета аллергических реакций организма и в целом комплексной оценки иммунологического статуса. В свою очередь иммунологические сдвиги, как правило, сопровождаются множественными изменениями в других системах.

Таким образом, являясь жизненно необходимым элементом, хром участвует в многочисленных обменных реакциях и выполняет самые разнообразные функции. В физиологических концентрациях этот микроэлемент оказывает определенное влияние на транспорт глюкозы в ткани и ее утилизацию, участвует в синтезе белков и липидов. Влияя на процессы транскрипции и трансляции, хром непосредственно участвует в регуляции синтеза и распада нуклеиновых кислот, тем самым определяя экспрессию генома. Способность ряда соединений хрома к проникновению через биологические мембраны клеточных и субклеточных структур, а также образование комплексов с белками наделяют хром свойствами аллергена. Нужно полагать, что в основе неблагоприятного воздействия хрома и его соединений на организм лежат, помимо токсического действия, гистаминолиберация и сенсibilизация.

Вышеприведенные материалы еще раз свидетельствуют о том, что в малых концентрациях хром необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности. В то же время поступление в организм теми или иными путями больших концентраций хрома может сопровождаться многочисленными токсическими эффектами. Поэтому, между вредными и полезными дозами и концентрациями должны быть подпороговые, пороговые и критические уровни, знание которых важно для понимания механизмов физиологического и токсического действия химических веществ. В последующих главах будет дана детальная характеристика механизмов общетоксического и специфического токсического действия хрома и его соединений как в экспериментальных так и клинических наблюдениях.

Глава 5. Механизмы общетоксического и специфического влияния хрома и его соединений на живой организм

Как известно, к тяжелым металлам, куда входит и хром, относятся элементы, обладающие металлическими свойствами и имеющие высокую плотность. К этой группе относят 40 элементов с плотностью выше 6 г/см^3 и 5 г/см^3 . Ряд авторов в эту группу включают до 80 металлов, входящих в Периодическую систему элементов Д.И.Менделеева. Среди них 10 обладают наряду с металлическими свойствами признаки неметаллов и имеют плотность $7,14\text{--}21,4 \text{ г/см}^3$. Объединенная комиссия ФАО (Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН) ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) по пищевому кодексу (Codex Alimentarius) включила ртуть, кадмий, свинец, мышьяк, медь, стронций, цинк, железо в число компонентов, содержание которых контролируется при международной торговле продуктами питания. В странах СНГ (Содружество независимых государств) подлежит контролю еще 5 элементов (сурьма, никель, хром, фтор, йод) и алюминий, а при наличии показаний могут контролироваться и некоторые другие металлы. Медико-биологическими требованиями, заложенными в Технических Регламентах, ряде СанПиНов, определены критерии безопасности для следующих тяжелых металлов: свинец, мышьяк, кадмий, ртуть, медь, цинк, олово, хром, железо.

Тяжелые металлы, в том числе и хром, опасны для окружающей среды и человека тем, что они обладают способностью накапливаться в организмах и вмешиваться в метаболический цикл. Они способны быстро изменять свою химическую форму при переходе из одной среды в другую, не подвергаясь биохимическому разложению, а также вступают в многочисленные химические реакции друг с другом и с биологически важными неметаллами. Эти элементы катализируют многочисленные химические реакции, протекающие в любой сфере и, в зависимости от ряда условий, могут оказывать токсическое влияние на живые организмы [82, 142, 143, 144]. Токсические процессы, развивающиеся в результате действия тяжелых металлов на организм, в зависимости от свойств металлов и условий реализации их общетоксического и специфического действия,

проявляются в форме острых, подострых и хронических интоксикаций, аллобиотических состояний (нарушение иммунитета, аллергизации и др.), специальных токсических процессов (мутагенез, тератогенез, канцерогенез и др.).

В свою очередь токсичность металлов определяется многочисленными внутренними и внешними факторами. Некоторыми авторами была сделана попытка связать токсичность этих химических элементов с физическими, физико-химическими и химическими параметрами металлов и, в частности, с атомным весом, потенциалом ионизации, электроотрицательностью, а также значением атомных радиусов. В то же время не найдено жесткой корреляционной зависимости между этими показателями и биологической активностью металлов. В дальнейшем было четко показано, что степень токсического эффекта химических веществ зависит от биологических особенностей организма, возраста, пола и индивидуальной чувствительности, химической структуры металла, количества попавшего в организм вещества, а также факторов внешней среды (температура, влажность, атмосферное давление и др.).

Соли металлов в растворах могут образовывать ионы, гидраты, комплексы. В свою очередь, последние могут вновь диссоциировать, образуя ионы. Динамика химизма хрома и его соединений в растворах и тканевых жидкостях имеет такой же характер. Поэтому токсичность последнего может быть связана с действием ионов и со свойствами атомов металлов, характеризующими их активность и способность вступать в связь с протоплазмой клетки и отдельными ее структурами. Современные данные говорят о том, что в токсическом действии солей металлов основное значение принадлежит самому металлу – катиону. Зачастую не только общая токсичность, но и другие специфические эффекты солей металлов связаны с действием и дозой именно самого металла. Однако имеются также сведения указывающие, что степень окисления основного элемента аниона может влиять на токсичность солей. Для галоидных соединений металлов большое значение имеет степень диссоциации и главным образом гидролиза с образованием кислот. Такой гидролиз известен для галогенидов многих металлов – олова, титана, тантала, ниобия, германия и, в том числе, хрома. Их токсическое (раздражающее) действие

связано с гидролизом этих соединений как в водных растворах, во влажном воздухе, так и при соприкосновении с влажными средами организма (слизистая оболочка дыхательных путей и пр.).

Токсикодинамика и токсикокинетика рассматриваемых химических соединений во многом обусловлена фило- и онтогенетическими особенностями живого организма. При оценке токсичности того или иного металла очень важен показатель устойчивости его связи с лигандом. Поэтому раскрытие закономерностей образования комплексов металлов с олигомерами, пептидами, белками и небелковыми макромолекулами имеют большое значение для установления молекулярных механизмов токсического действия ионов металла. Как известно, существует обратная функциональная взаимосвязь между величиной действующей (суммарной) дозы тяжелого металла и выраженностью его избирательной токсичности. В то же время воздействие в очень низких дозах, при исключении парадоксальных эффектов, создает наибольшие трудности в интерпретации наблюдаемых изменений, поскольку в сложных и многоэтапных процессах биотрансформации металлов, провести четкую границу между повреждающими и компенсаторными реакциями представляется зачастую затруднительным. В указанном ракурсе интересным представляется интерпретация понятия критической концентрации металла в органе, т.е. такой (по определению ВОЗ) концентрации, когда в любой из его клеток возникают обратимые или необратимые неблагоприятные функциональные изменения. При этом за критический орган принят такой, в котором впервые или раньше достигается критическая концентрация металла при определенных условиях для данной популяции данного биологического вида.

В процессе проведения токсикологического эксперимента и при последующем обобщении и анализе полученных данных главную трудность представляет оценка выявленных сдвигов, их интерпретация и сопоставление с биологической нормой – соответствующими физиологическими, биохимическими, гематологическими, иммунологическими показателями. Причем в каждом конкретном экспериментальном исследовании необходимо учитывать не только биологическую значимость показателя, степень его пластичности или жесткости, но и специфичность

изучаемого фактора при воздействии его на функции отдельных органов и систем. Приводимые литературные источники, касающиеся острых и хронических опытов по затравке экспериментальных животных хромом и его соединениями, не всегда отражают специфику токсиколого-гигиенических исследований и, следовательно, не охватывают многих показателей и тестов, которые являются общепринятыми в практике токсикологического эксперимента. Тем не менее, проведенный анализ общемировой научной литературы, посвященной токсикологии хрома, позволяет дать качественную и количественную оценку острой и хронической хромовой интоксикации; установить избирательность повреждения отдельных органов и систем, определить зависимость «доза-эффект», разграничить истинную адаптацию и компенсацию патологического процесса, провести четкую грань между состоянием предпатологии и патологией.

Экотоксикология хрома и его соединений

Влияние хрома и его соединений на самые разнообразные организмы в окружающей среде представляет значительный интерес, так как проясняются многие вопросы экотоксикологии хрома, что позволяет детализировать особенности общетоксического и специфического влияния этого химического вещества как на человека, так и на другие теплокровные особи. Воздействие на микроорганизмы различных химических, физических факторов часто по своей интенсивности превышает компенсаторные возможности экологической системы животного организма, важнейшей составной частью которой является его микрофлора. Являясь интегральной частью организма хозяина, нормальная микрофлора активно вовлечена в процессы синтеза и распада как собственных, так и чужеродных соединений. Поступление хрома и его соединений в живой организм прямо или косвенно затрагивает такую сложную микрoэкологическую систему, какой является кишечная микрофлора. Возможность развития дисбиотических сдвигов в кишечном микробиоценозе под влиянием хрома установлена рядом авторов [145, 146]. По сравнению с трехвалентным хромом найден более выраженный

токсический эффект шестивалентного хрома на морфологические и культуральные свойства различных микроорганизмов [147, 148].

Микроорганизмы, как и всякая живая субстанция, обладают комплексом защитных механизмов, обеспечивающих предохранение от токсических воздействий. В промышленной микробиологии, в указанном направлении, были сделаны важные шаги, когда были выделены культуры микроорганизмов, восстанавливающие шестивалентный хром в трехвалентный [149]. Это позволило с успехом использовать эти бактерии для биологической очистки сточных вод хромового производства. Данное свойство присуще, главным образом, грамотрицательным, гетеротрофным подвижным палочкам, факультативным анаэробам. Другой формой взаимодействия свободных ионов хрома с бактериями является их бактерицидная активность, что создает предпосылки для создания хром содержащих антимикробных препаратов.

Литературные данные о токсичности соединений хрома для бактерий достаточно противоречивы. Минимальная подавляющая концентрация Cr(VI) для эшерихий коли равна $2 \cdot 10^7$ м [150], а по другим данным – $0,5 \cdot 10^2$ м [151]. Весьма интересны работы, проведенные Бондаренко В.М. [152], касающиеся оценки токсических эффектов солей хрома на бактерии и фаги. Автором в работе использовано 25 штаммов различных бактерий, чувствительность которых определялась к Cr(VI) и Cr(III). Для большинства грамотрицательных бактерий токсический эффект солей Cr(VI) проявляется уже при наличии в среде незначительных количеств свободных хромат-ионов. При этом тип среды, pH, видовые и штаммовые особенности культур, наличие капсул влияют на токсические свойства хрома. Из 275 штаммов не обнаружено бактерий, чувствительных к Cr(III) в концентрации 10^4 м, а также способных переносить бихромат калия в концентрации 10^1 м. Вегетативные стафилофаги 3с оказались устойчивыми к Cr(VI); споры сибиреязвенных бацилл и сенной палочки весьма резистентны к Cr(VI) и Cr(III) при нейтральных значениях pH. Биологическая активность Cr(III) проявляется в кислой среде, вызывая нерепарабельные повреждения у фагов уже при 10^6 м, при значениях pH 6,0.

Экотоксикология, как известно, охватывает широкий круг самостоятельных научных направлений, среди которых важное место занимают исследования, направленные на изучение последствий загрязнения водной среды. При этом наблюдения ведутся не только за уровнем загрязнения абиотической компоненты водной среды (вода, донные осадки, взвесь и др.), но и живыми организмами, населяющими водную среду. Использование организмов-мониторов (организмы-индикаторы, тест-организмы) дает возможность оценить влияние присутствующих в водной среде металлов на биоту данного водоема. Металлы, присутствующие в водной среде, могут поступать в организмы непосредственно из раствора, с пищей и взвешенными частицами. Для биологического мониторинга загрязнения металлами водной среды используются самые разнообразные моллюски, макроводоросли, рыбы.

На растворимости и биологическом действии металлов отражается присутствие в воде других ионов и комплексообразователей. Такие комплексообразователи, как гуминовые кислоты, повышают растворимость металлов и их накопление гидробионтами. Токсичность металлов повышается с возрастанием температуры, дефицитом кислорода, снижением pH и жесткости воды. При действии металлов у гидробионтов (низшие и высшие гетеротрофы) нарушаются реакции поведения, плодовитости, физиологические функции. По токсичности для гидробионтов в целом металлы распределяются в следующей последовательности: $Hg > Cd = Cu > Zn > Pb > Co > Cr > As > Mn > Fe > Sn$ [153].

Количественная способность металлов накапливаться в тканях характеризуется рядом коэффициентов. Коэффициент концентрирования и накопления (КК, КН) представляет собой отношение содержания металла в организме или отдельной ткани к концентрации в воде. Коэффициент распределения (КР) представляет собой отношение содержания металлов в тканях к содержанию (концентрации) в крови. Важным экотоксикологическим показателем является коэффициент биоусиления (КБ), представляющий собой соотношение металлов в тканях хищников и жертвы, согласно экологической трофической цепочки. При определении концентрации токсических металлов,

оказывающих тот или иной эффект на гидробионты, выделяют действующие концентрации (ДК), эффективные концентрации (ЭК) и летальные концентрации (ЛК). При этом уровень эффекта проявляется в отклонении показателя по отношению к контролю в процентах, по отношению к исходному количеству особей или по доли особей, у которых вызван тот или иной эффект. Величина эффекта концентрации изменяется во времени. Поэтому, указывая величины концентраций, вызывающих определенный эффект, необходимо уточнить срок, за который эффект вызван.

В реальных условиях окружающей среды человек, как правило, подвергается воздействию целого комплекса вредных химических веществ, часто в сочетании с неблагоприятными факторами физической и биологической природы. Особую область составляет исследование совместного (комбинированного) действия различных химических веществ и, в частности, тяжелых металлов. В этих условиях одна из сложнейших практических задач заключается в определении количественных параметров, при которых экополлютант трансформируется в экотоксикант. При ее решении необходимо учитывать, что в реальных условиях на биоценоз действует весь ксенобиотический профиль среды, модифицируя при этом биологическую активность отдельного поллютанта. Необходимо также иметь в виду, что при комбинированном действии металлов возможны такие взаимодействия токсических эффектов как антагонизм, синергизм и аддитивность действия.

Вредное влияние хрома на водоемы зависит от валентности его соединений, качественного состава воды (содержание кислорода, аммиака, нитритов и нитратов), вида обитающих в нем водных организмов [41]. Соединения хрома оказывают вредное влияние на самоочищение водоемов, тормозят или вовсе прекращают биохимические процессы, способствующие минерализации содержащихся в воде органических веществ. Значительной токсичностью для водных организмов обладают хромовая кислота, трехокись хрома, бихроматы, которые губительно действуют, начиная с концентрации 0,1 мг/л. Из трехвалентных соединений наибольшей токсичностью для них обладают сернистый хром [17]. Исследования кинетических параметров выживаемости дафний (*Daphnia magna* Straus), при

загрязнении водной среды хромом, показали наличие четко выраженной количественной зависимости между концентрацией хромом и скоростью гибели рачков [154, 155]. При концентрации бихромата натрия в воде на уровне 0,016 мг/л дафнии и жгутиковые погибают. Для сине-зеленых водорослей губительно действующая концентрация бихромата натрия равна 148 мг/л. Летальная концентрация бихромата калия для дафний и кишечной палочки составляет 0,7 мг/л, а для диатомовых водорослей – 0,21 мг/л [17, 35].

В современных условиях значительный интерес представляет исследование токсичности наноматериалов. Несмотря на недавнее использование нанотехнологий в промышленности к настоящему времени накопилось достаточно сведений по токсикологии металлических наночастиц. Было показано, что их токсичность зависит не только от физической природы, способа получения, размеров, структуры нанокластеров и наночастиц, но и от биологической модели, на которой проводятся испытания. Органы-мишени и механизм развития токсического эффекта разнообразны. Одни наноматериалы, благодаря своей физической природе способны индуцировать активные формы кислорода [156, 157, 158]. Другие способны проникать через тканевые барьеры внутрь клеток и взаимодействовать с внутриклеточными компонентами [159, 160]. Некоторые типы наноматериалов могут нарушать мембранные структуры, повышая их проницаемость [161]. В то же время, рассматривая накопленный экспериментальный материал можно обнаружить, что не всегда и не везде наноматериалы оказывают токсическое или иное повреждающее действие. Исследования токсичности наночастиц хрома на водной культуре дафний показали, что токсичность хрома возрастает при низких значениях pH [162].

В опытах, проведенных на мидиях (*Mytilus galloprovincialis*) было установлено влияние бихромата калия на трофическую активность моллюсков и связанный с этим перенос вещества и энергии по трофической цепи: фильтрационная активность мидий, изъятие ими из воды взвешенного вещества и количество экскретируемых пеллет (фекалий и псевдофекалий) снижается [163, 164]. Для рыб LD₅₀ шестивалентного хрома составляет 30-50 мг/л, а концентрация хрома в воде, начиная с 5 мг/л, считается токсичной.

В то же время для лососевых рыб опасна даже концентрация 0,02 мг/л. Форель аккумулирует хром в виде хромата при его концентрациях в воде выше 0,001 мг/л. В связи с лучшей растворимостью трехвалентного хрома в воде для рыб более токсичны соединения Cr(III), LD₅₀ которого для рыб составляет 117 мг/л. Концентрация сернокислого хрома в воде, равная 1,2 мг/л губительно действует на колюшку, в то время как бихромат калия в тех же условиях оказывает токсическое действие на форель лишь в концентрациях 5,2 мг/л [165].

Достаточно важны также сведения по токсическому влиянию хрома и его соединений на растительные сообщества. Увеличение содержания металлов в почве отражается на ее биологической активности и, естественно, росте и развитии растений. Хром, внесенный в почву из расчета 1 мг/кг, угнетает нитрификацию органических веществ. Орошение почв сточными водами, содержащими хром, сопровождается увеличением его накопления в овощах (моркови, капусте, помидорах) по сравнению с этими культурами, выращенными с использованием обычной воды [17, 35]. Добавление трехвалентного хрома с водой в почву в концентрациях от 3,4 до 17,3 мг/л оказывает небольшое токсическое действие на посевы. Хромат натрия, внесенный в почву с водой в концентрации 0,1 мг/л, оказывает вредное влияние на рост пшеницы, ржи, кукурузы и гороха. Явления хлороза у овса возникают при использовании бихромата калия в концентрации 5 мг/л; при его концентрации 10 мг/л явления хлороза носят выраженный характер, а при концентрации 10-50 мг/л рост этой культуры задерживается [17, 35].

Следовательно, действие хрома на растительный организм зависит от природы элемента, содержания его в окружающей среде, характера почвы, формы химического соединения, времени прошедшего от момента загрязнения. В свою очередь, формирование химического состава растительного организма определяется биохимическими особенностями различных видов организмов, их возрастом и общебиологическими закономерностями связи между элементами в организме. Физико-химические свойства почвы, а также почвенный микробиоценоз во многом определяют параметры токсического действия хрома и его соединений.

Таким образом, полученный фактический материал, касающийся экотоксикологической оценки хрома, связанный с его влиянием на микроорганизмы (бактерии, фаги), гидробионты (дафнии, мидии, водоросли, рыбы), растительные сообщества свидетельствуют о наличии токсических свойств у отдельных соединений хрома. Эти сведения, наряду с нарушением темпов и интенсивности процессов биопродуцирования и деструкции органического вещества в водной среде, аномалий в динамике содержания растворенного кислорода в условиях хромовой интоксикации, служат исходным фактическим материалом для последующего анализа общетоксического и специфического действия исследуемых химических веществ на теплокровных организмах и человеке. Спектр общетоксического и специфического воздействия хрома и его соединений на разных структурных уровнях организации живой материи чрезвычайно разнообразен и зависит от концентрации и длительности экспозиции токсического вещества, комбинации его с другими факторами, состояния здоровья живого организма и его иммунологической реактивности и многих других составляющих. Вся палитра общетоксического действия хрома и его соединений, отдаленные эффекты будут описаны в последующих главах монографии.

Острая, подострая и хроническая интоксикация хромом и его соединениями

Острая хромовая интоксикация. Первым этапом проведения токсикологических исследований по выяснению механизмов общетоксического и специфического действия тех или иных химических веществ, обоснованию гигиенических регламентов являются острые опыты. Исторически такой методологический подход был связан с необходимостью прогнозировать опасность острых отравлений людей при различных путях поступления вещества в организм. Острые опыты позволяют не только получить первичную информацию о характере и направленности действия вещества, установлению видовой, половой и возрастной чувствительности, но и выбору

ориентировочных доз для последующего изучения кумулятивных свойств металлов. Более того, проведение токсикологического эксперимента рекомендуется начинать с острого опыта даже в тех случаях, когда существуют данные литературы о степени острой токсичности вещества. Новые результаты позволяют составить представление о чистоте изучаемого образца вредного вещества и о его химической устойчивости. Что касается способа введения металлов в организм человека, то он определяется реальными условиями воздействия вещества на организм человека. Чаще всего используются естественные пути поступления веществ в организм – через органы дыхания, желудок, кожу, а также иные пути введения – под кожу, внутривенно, внутривенно и др. Указанные методологические подходы были использованы многими авторами при постановке исследований по изучению острой токсичности хрома и его соединений.

Однократное введение 5% водного раствора бихромата калия под кожу собак в дозе 10 мг/кг приводило к гибели животных на 4-6 сутки. При однократном введении в вену собак водного раствора бихромата калия в дозе 5,2 мг/кг, спустя 3-5 минут возникало общее беспокойство, слюнотечение, рвота, судороги, адинамия, нарушение ритма дыхания, ослабление рефлекторных реакций. Гибель животных наступала на 3-5 день [110, 166, 167]. С целью изучения патогенеза нейротоксического действия хрома использовали бихромат натрия и хлорный хром. Клиника острого смертельного отравления этими соединениями подопытных животных (мыши, крысы, кролики) характеризовалась двигательным беспокойством, которая сменялась заторможенностью, адинамией, атаксией, нарастающем цианозом морды и лап, снижением тонуса мышц и конечностей. В терминальной стадии животные принимали боковое положение, дыхание и сердечная деятельность их резко замедлялась, отмечались тонические судороги и фибрилляция мышц. Смерть наступала от остановки дыхания [168]. Используя методы нейрофизиологических, биохимических и гистохимических исследований с применением фармакологических проб, автор приходит к выводу о том, что в патогенезе нейротоксического действия хрома лежат следующие механизмы: центральное (периферическое) холиномиметическое действие, подавление

окислительных процессов в нервных клетках и нарушение энергообеспечения основных нервных процессов, изменение церебральной гемодинамики.

При введении в под кожу крыс бихромата калия в дозе 10 мг/кг отмечена гибель 20% животных, а при введении серноокислого хрома (Cr^{+3}) в той же дозе все животные остались живы, но, при этом, на месте введения токсиканта к 7-10 дню образовалась долго незаживающая язва [169]. Острая интоксикация бихроматом калия при введении его в желудок в дозе, приводящей к гибели животных в течение первых суток сопровождается рядом биохимических и клинических проявлений. Повышается активность амилазы и каталазы крови. Причем в первые часы она возрастает более интенсивно, чем в последующие [170]. Возникают общая депрессия, адинамия, нарушаются температурный режим, система дыхания и деятельность сердечно-сосудистой системы. Выявлены макроскопические изменения со стороны внутренних органов – слизистой пищевода, желудка, тонкого кишечника. Исследование острой токсичности аминокислотного комплекса хрома ($\text{Cr}(\text{gl})_3$) показало, что он не обладает гемолитическим и цитотоксическим действием, не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки и кожные покровы; минимальная токсическая доза этого комплекса – не ниже 15 г/кг [171].

Было установлено, что бихромат калия в дозе 50 мкг на 200 мг тканевого гомогената сердечной мышцы *in vitro* снижает поглощение кислорода более чем на половину по сравнению с контрольными опытами. При добавлении 100 мкг бихромата калия угнетение оказалось еще большим; активность сукцинатдегидрогеназы сердечной мышцы также резко снижалась [172]. В других исследованиях, направленных на изучение влияния хлорного хрома на процессы биоэнергетики, было показано, что этот токсикант в дозах 1 мг/кг оказывает угнетающее влияние на интенсивность потребления кислорода тканями. В то же время хлорный хром в дозах 4,7 и 0,12 мкг/кг, напротив, стимулировал потребление кислорода гомогенатами ткани [173]. Влияние соединений хрома на активность ферментов *in vitro* показала, что предварительная инкубация сыворотки крови с солями шестивалентного хрома (дихроматы натрия, калия, аммония) в концентрации $8 \cdot 10^{-4}$ М снижала активность лактатдегидрогеназы;

активность альдолазы, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы не изменялась даже после преинкубации сыворотки крови с соединениями хрома в концентрации $8 \cdot 10^3$ М [174].

Учитывая наличие общебиологических закономерностей, связанных с межнутриентными взаимоотношениями, представлялось интересным изучить содержание некоторых микроэлементов в органах и тканях экспериментальных животных на фоне острой хромовой интоксикации. Опытным группам экспериментальных животных (крысы) внутрибрюшинно вводился бихромат калия в следующих дозах – 0,05, 0,5 и 5 мг/кг массы тела, спустя пятеро суток животные забивались. Анализ полученных данных показал, что при повышении вводимой дозы хрома в организм животных происходит непрерывное и значительное накопление его в печени, а это, в свою очередь, сопровождается повышением содержания меди. Количество железа в печени экспериментальных животных существенно не меняется. Однако при введении наибольшей дозы хрома (5 мг/кг) происходит достаточно выраженное нарушение соотношения содержания в печени хрома, меди и железа [175].

Исследование реакций состояния лимфатической системы тонкой кишки при острой хромовой интоксикации выявило ряд особенностей. Бихромат натрия экспериментальным животным (кошки) вводился перорально из расчета 40-80 мг/кг веса животного [176]. Установлено увеличение емкости лимфатического русла стенки тонкой кишки и расширение синусов регионарных лимфатических узлов. Указанное явление, в условиях острой хромовой интоксикации, объясняется нарушением лимфоциркуляции вследствие усиленного лимфообразования и затруднения лимфооттока при наличии острого воспаления в органе. Изменения в лимфоидных образованиях тонкой кишки, при острой хромовой интоксикации, характеризовались также снижением содержания малых лимфоцитов в лимфоидной ткани купола и диффузной межфолликулярной области. Резко увеличилось количество плазматических клеток во всех участках пейеровых бляшек. Появились бласты в диффузной межфолликулярной ткани и значительно возросло число макрофагов в ней. Указанные сдвиги свидетельствуют об активном

участии в иммунных процессах при данном типе интоксикации пейеровых бляшек [177].

Различные экзогенные химические воздействия на организм, как известно, сопровождаются появлением в соединительной ткани многоядерных клеток. Проведенные исследования по влиянию трех- и шестивалентных соединений хрома на соединительную ткань показали, что соединения хрома в низкой концентрации обладали мягким избирательно-тормозным эффектом на процессы образования гигантских клеток инородных тел. При этом повышенную чувствительность к двуххромовокислороду калия обнаружили гигантские клетки, с ядрами, расположенными по периферии. При снижении концентрации химического раздражителя характер клеточной реакции утрачивал специфичность вследствие нормализации тканевых процессов. Если двуххромовокислый калий в низкой концентрации избирательно тормозил, то хромовый ангидрид, напротив, стимулировал образование гигантских клеток инородных тел [178, 179] в соединительной ткани крыс.

Под воздействием бихромата калия, вводимого подкожно разово в дозе 8 мг/кг веса, в длинных трубчатых костях белых крыс уменьшается длина эпифизарно-хрящевой пластинки, особенно выраженная в ранние сроки наблюдения у самок [180]. Процессы энхондрального костеобразования при хромовой интоксикации замедлены. С увеличением срока наблюдения энхондральное костеобразование несколько восстанавливается, в то время как эпифизарно-хрящевая пластинка остается суженной. Влияние бихромата калия особенно выражено в бедренной кости по сравнению с большеберцовой. Имеются также сведения о том, что хромовая интоксикация приводит к изменению в костной ткани гаверсовых систем [181].

Реакция воздухоносных путей крыс на действие соединений хрома также имела свои особенности. Работа была проведена на белых крысах, у которых изучены оболочки и железистый аппарат стенок гортани, трахеи и бронхов различных калибров. Опытным животным подкожно вводился раствор бихромата калия в дозе 20 мг/кг массы тела, через сутки животных забивали. В результате проведенных исследований у опытной группы животных в воздухоносных путях наблюдалась пролиферация многоядерного

эпителия слизистой при некотором снижении секреторной активности бокаловидных клеток, отмечены некротические изменения, гиперемия оболочек и местное скопление лейкоцитов. Секреторная активность клеток белковых, слизистых и смешанных отделов желез подслизистой оболочки, по сравнению с контролем, снижалась, что подтверждается гистохимически. Однако, в процессе образования и выведения секрета железистыми клетками единой биоритмики не отмечено, реакция на кислые мукополисахариды была несколько более интенсивнее, чем на нейтральные [182].

Следовательно, острая интоксикация хромом и его соединениями оказывает выраженное общетоксическое действие на многие органы и системы, обменные процессы в организме. В этих условиях страдают не только активность многочисленных ферментативных систем, участвующих в биоэнергетических процессах и детоксикации, но и баланс микроэлементов, а также процессы лимфосекреции и лимфооттока в тонком кишечнике. При этом возникают существенные изменения в процессах ossification в костной ткани и происходят значительные нарушения в железистом аппарате верхних дыхательных путей.

Подострая и хроническая хромовая интоксикация

Как известно, в биологии с позиции общей теории систем выделяют различные уровни реагирования: надорганизменный (популяционный), целостного организма, системный, органнй, тканевой, клеточный и молекулярный. Каждый из них может быть дифференцирован в зависимости от конкретных задач исследований. В токсикологии этот подход в известной мере соответствует делению показателей действия химических веществ на интегральные (неспецифические) и специфические. Первые позволяют судить преимущественно о состоянии всего организма или его важнейших систем, вторые – отдельных органов или функций. При этом интегральные показатели представляются биологически более значимыми, однако использование специфических показателей в большей степени позволяет выявить механизм действия изучаемого химического вещества и наиболее ранние проявления токсического эффекта. Следует иметь в виду,

что разделение показателей на интегральные и специфические в известной мере условно.

К категории стабильных показателей относятся: масса тела, содержание эритроцитов, потребление кислорода, константы pH крови, содержание аммиака в крови, активность ферментов – аргиназы и сорбитдегидрогиназы крови, относительная плотность мочи, концентрация некоторых микроэлементов крови, атриовентрикулярная проводимость (интервал P = Q ЭКГ) и др. [183, 184]. Изучение таких тестов, как масса тела, печени и почек, морфологии печени и почек в 96% случаев позволяет установить пороговый уровень воздействия [185]. Для адекватной токсикологической оценки рекомендуется набор показателей, включающий определение липидов, гормонов, кислотно-щелочного равновесия, изучение активности ферментативных систем и многие другие биохимические и иммунологические исследования. В то же время большинство биохимических и иммунологических показателей, используемых в токсикологическом эксперименте, подвержены значительным сезонным колебаниям, поэтому важно знание физиологических пределов этих колебаний. Весьма вариабельны показатели функций надпочечников, содержание гликогена в печени, число лейкоцитов, титр комплимента, фагоцитарный индекс и многие другие показатели. Основным условием успешного проведения хронического эксперимента является подбор экспериментальных животных и методология проведения данного опыта.

В многочисленных экспериментальных исследованиях, проведенных в условиях подострой и хронической интоксикации хромом и его соединениями, авторами использованы показатели состояния периферической крови, эндокринной системы, иммунологические показатели и тесты, показатели функционального состояния печени и почек, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, многочисленные биохимические анализы, а также морфологические исследования. Вся эта информация, которая будет изложена ниже, позволяет в полной мере оценить не только характер общетоксического и специфического действия хрома и его соединений, но глубину интоксикации и фазовость ее течения.

Ингаляционное поступление. Фундаментальными работами, проведенными сотрудниками Свердловского НИИ гигиены труда и профзаболеваний [37, 38] были установлены не только основные токсикометрические параметры хрома хлорного, бихромата калия и хромаммиачных квасцов, но и механизмы токсического действия этих соединений в остром и хроническом опытах. Длительная ингаляционная затравка проводилась в течение 4 месяцев на кроликах, белых крысах и мышах путем интратрахеального введения хлорного хрома и хромаммиачных квасцов; концентрация Cr(III) в затравочной камере была равна для хлорного хрома – $0,61 \pm 0,06 \text{ мг/м}^3$, для хромаммиачных квасцов $0,5 \pm 0,043 \text{ мг/м}^3$.

Общетоксическое действие трехвалентного хрома характеризуется функциональными и обменными нарушениями, в частности, нарушением белкового обмена, угнетением активности некоторых ферментов (каталазы, карбоангидразы, холинэстеразы), гистохимическими и патоморфологическими сдвигами тонкого строения различных органов и тканей (паренхиматозные органы, ткани головного мозга, стенки кровеносных сосудов). Было выяснено, что спектр токсического действия соединений трехвалентного хрома весьма широк и совпадает со спектром действия шестивалентного хрома. При интоксикации трехвалентным хромом наиболее рано наступают функциональные и гистохимические изменения в печени и кровеносных сосудах. При этом нарушение белковообразовательной функции печени характеризовалось снижением количества белка в сыворотке крови и фракции альбуминов, угнетением активности холинэстеразы, а также возникновением дистрофических, некробиотических и склеротических процессов в этом органе. Патоморфологические изменения в сосудах и клетках различных органов и тканей характеризовались выраженными склеротическими и воспалительными процессами. Наряду с этим, наблюдалось увеличение содержания мукополисахаридов в крови. Токсичность соединений трехвалентного хрома, как и шестивалентного, проявлялась в нарушении окислительно-восстановительных процессов, обусловленных угнетением активности ряда окислительных ферментов.

Повреждение клеток и тканей при хромовой интоксикации связано также с воспалительными процессами [186]. Изучая хромовую интоксикацию у экспериментальных животных в разные периоды течения этого состояния авторами было установлено, что воспалительные процессы более выражены в органах, в которых постоянно содержатся микроорганизмы (легкие, кишечник). Воспаление в этих органах возникает независимо от путей введения хрома в организм. Гистологические и гистохимические исследования показали, что в слизистой оболочке бронхов и пищеварительного тракта в значительной степени повреждается клеточный барьер, происходит уменьшение содержания химически активных веществ – белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот и др. Это сопровождается нарушением клеточного и гуморального барьера в слизистых оболочках, что, в свою очередь, способствует проникновению микробов, вызывающих воспаление тканей по типу аутоинфекции. Чем длительнее отравление животных бихроматом калия, тем более значительны повреждения лимфоретикулярной системы органов и тем более выражена воспалительная реакция. Одной из морфологических особенностей воспаления, протекающего при острой хромовой интоксикации, является развитие токсических васкулитов [187]. Асептическое воспаление, развившееся на фоне хромовой интоксикации, характеризуется распространенным поражением микроциркуляторного русла, стазом и микротромбами, медленным развитием лейкодиapedеза с низкой объемной плотностью клеточного инфильтрата, угнетением ангиогенеза, нарушением клеточного взаимодействия системы макрофагфибробласт, торможением пролиферативной фазы воспаления.

Поступление токсических веществ через дыхательные пути играет ведущую роль в возникновении, в первую очередь, профессиональных отравлений. Ингаляционным путем поступают в организм газы и пары, а также аэрозоли. Быстрому их всасыванию способствуют большая поверхность альвеол у человека ($80-90 \text{ м}^2$), обильное снабжение альвеолярной сети кровью, тонкость альвеолярных перегородок, непрерывность функций дыхания. В условиях промышленного производства хрома и его соединений указанный путь поступления химических веществ в организм работающего контингента и населения, проживающего в регионе

расположения промпредприятий, приобретает ведущее значение. Причем экспериментально моделируемый динамический способ ингаляционного поступления того или иного химического вещества в затравочную камеру, в отличие от статического метода, позволяет создавать условия для поддержания концентрации газа, пара или аэрозоля на относительно постоянном уровне и обеспечивается необходимый воздухообмен [188, 189].

Ингаляционное поступление аэрозоля конденсации окиси хрома (смеси окиси и трехокси хрома в течение 1,5 месяцев по 4 часа в день в концентрации 150 мг/м^3) приводило к снижению в крови крыс уровня гемоглобина, увеличению числа ретикулоцитов, нейтрофилезу и лимфопении. В легочной ткани выявлены очаговые накопления пылевых клеток, выраженная эмфизема, утолщение межальвеолярных перегородок. У некоторых животных определялся катарально-десквамативный бронхит, а в печени, почках и сердце обнаружены дистрофические изменения. Аналогичная картина отмечена при ингаляции смеси окиси и трехокси хрома в концентрации 10 мг/м^3 и 1 мг/м^3 . Однако, в случае затравки экспериментальных животных окисью хрома изменения были выражены в меньшей степени [7]. Тем не менее, у подопытных животных выявлены существенные сдвиги в содержании гемоглобина, изменении лейкоцитарной формулы, найдены дистрофические изменения в печени, почках и селезенке. Это дало автору основание сделать вывод о том, что аэрозоль конденсации окиси хрома при ингаляционной затравке обладает значительной токсичностью и характер действия ее аналогичен токсическому влиянию соединений шестивалентного хрома. Ингаляционная затравка крыс окисью хрома в концентрации $42,2 \text{ мг/м}^3$ в течение 0,5-4 месяцев, по 5 раз в неделю, к концу 4 месяца опыта сопровождалась значительными морфологическими сдвигами в паренхиматозных органах [75]. При этом специфичным для интоксикации было наличие гиперплазии лимфоретикулярных клеток с увеличением лимфатических узлов и фолликулов.

В последующих опытах при интратрахеальной затравке экспериментальных животных хромом и его соединениями выявлены существенные морфологические изменения в легочной ткани, нарушения белкового обмена и иммунологической реактивности. Введение крысам интратрахеально 50 мг взвеси

оксида хрома привело к тому, что на 10 день опыта в легких обнаружены участки уплотнения, иногда занимавшие целую долю легкого, в центре которых были видны зеленые частицы оксида хрома. Через 1-3 месяца опыта в легких отмечалась бурная пролиферативная реакция с вовлечением в патологический процесс стенок бронхов и перибронхиальной ткани, гиперплазия бокаловидных клеток, возникали папиллярные разрастания эпителия, выступающие в просвет бронхов [190]. Сравнительный анализ морфологических изменений, возникших при ингаляционной заправке крыс оксидом хрома в концентрации $42,2 \text{ мг/м}^3$ (заправка проводилась в течение 4 месяцев по 5 часов в сутки) и хлорным хромом в концентрации 3 мг/м^3 (заправка проводилась в течение 9 месяцев по 3 часа в сутки) показал сходную картину изменений бронхиального дерева в виде хронического воспаления. В то же время при введении хлорного хрома изменения в печени, почках и лимфатической системе были менее выраженными [75]. Пыль хрома, карбид и борид хрома при интратрахеальном введении белым крысам в концентрации 50 мг в одном мл физиологического раствора, в течение 1-6 месяцев оказывали значительное воздействие на белковый обмен и иммунологическую активность организма. Следует также отметить, что карбид и борид хрома проявляли более выраженное общетоксическое и специфическое влияние, чем металлический хром и менее выраженное, чем оксид хрома [191].

В натурных исследованиях, проведенных на кроликах помещенных на разные расстояния от завода по производству хрома и подвергающихся двухмесячному ингаляционному воздействию аэрозоля оксида и триоксида хрома (в концентрациях $0,003\text{--}0,0016 \text{ мг/м}^3$ Cr(III) и $0,011\text{--}0,55116 \text{ мг/м}^3$ Cr(VI)) найдено, что у экспериментальных животных развивается катаральный бронхит и десквамативная пневмония, а в почках выявлены продуктивно-склеротические изменения; в других органах наблюдаются незначительные морфологические сдвиги [192]. В последующих экспериментах, проведенных Изтлеуовым М.К. и Султановым Т.А. [193], была изучена функция почек у животных, которые были помещены непосредственно в основные цеха завода хромовых соединений (цех № 5 – производство хромового ангидрида, цех № 4 – расфасовка оксида хрома), где они находились в течение 4

месяцев. Анализ результатов исследования показал, что у опытной группы животных, особенно находящихся в цехе по производству хромового ангидрида, повышается диурез, снижается клубочковая фильтрация и реабсорбция воды. При гистологическом исследовании отмечено полнокровие сосудов, явления белковой и жировой дистрофии эпителия извитых канальцев почек.

Определение содержания модифицированной формы альбуминов в сыворотке крови при хромовой интоксикации у крыс, находившихся в течение 2 месяцев в цехе № 1 (производство хромпика) завода хромовых соединений, показало наличие диспротеинемии, сопровождающейся повышением содержания альбумина крови более чем на 23% по сравнению с контрольными животными [194]. У этих же подопытных животных наблюдались значительные сдвиги в состоянии процессов перекисного окисления липидов [195]. При этом в сыворотке крови, печени и легких происходило нарастание малонового диальдегида (МДА), возрос показатель, характеризующий перекисную устойчивость эритроцитов (ПУЭ). На этом фоне достоверно снизилась антиокислительная активность (АОА) липидов в печени и легких; незначительно возросло содержание общих липидов в сыворотке крови и достоверно увеличилось содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Повышение содержания субстрата окисления на фоне снижения активности антиоксидантной системы привело к интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Ингаляционное поступление опытным животным (крысы, мыши) бихромата калия в течение 2,5 месяцев (500 мг по 3 часа ежедневно) сопровождалось снижением фагоцитарной активности лейкоцитов крови в 1,5 раза и титра специфических антител в 3 раза по сравнению с контролем. [196]. Использование дозы бихромата калия из расчета 100 мг на камеру, при этих же условиях заправки, существенно не отразилось на показателях фагоцитарной активности лейкоцитов крови, титр же специфических антител был в 2 раза ниже, чем у контрольных животных. Наблюдались обратные отношения между титрами специфических антител и лизоцимом. Более высоким титрам агглютининов соответствуют более низкие цифры лизоцима.

Методы и условия проведения экспериментов, как известно, имеют свои особенности, тем более, когда речь идет о проведении острых, подострых и хронических опытов с разными соединениями хрома. Поэтому для раскрытия отдельных сторон механизмов токсического действия химических веществ, обоснования адекватных показателей порогов их действия, характеристики процессов кумуляции, прогнозирования острой и хронической интоксикации, обоснования безопасных уровней воздействия, а также экстраполяции полученных данных с животных на человека чрезвычайно важно учитывать целый ряд факторов, как на стадии проведения экспериментов, так и при оценке полученных данных. При этом показатели выбора тех или иных доз хрома и его соединений должны были бы сопровождаться характеристикой таких условий эксперимента, как вид, пол, возраст, путь введения, условия среды, содержание животных, характеристика их пищевого рациона и др. Естественно, для получения сопоставимых данных необходимо унифицировать условия проведения опытов хотя бы по тем факторам, которые оказывают наибольшее влияние на результаты острых, подострых и хронических опытов, хотя полностью стандартизировать все без исключения факторы чрезвычайно трудно. В указанном аспекте ряд исследований по оценке токсичности и опасности хрома и его соединений, приводимые в данной монографии, лишь частично обеспечивают условия и требования, предъявляемые к методологии проведения токсикологических экспериментов.

Выбор способа введения изучаемых веществ в подостром и хроническом эксперименте определяется их химическими и физическими свойствами и задачами исследования. Помимо ингаляционного пути введения существует и ряд других – введение в желудок, парентеральное введение, поступление того или иного химического вещества с пищей и питьевой водой, внутрибрюшинное, внутривенное и подкожное. Исследователем во главу угла должно ставиться не удобство технического воспроизводства того или иного способа затравки, при постановке эксперимента, а, прежде всего, максимальная приближенность к реальным условиям поступления химических веществ в окружающую среду и организм человека. Как известно, токсичность вводимого вещества во многом зависит от

концентрации и объема вводимого раствора или взвеси, pH, растворителей, температуры окружающей среды, характера питания и др. Поэтому каждый путь введения веществ требует соблюдения ряда условий, которые детально описаны в основополагающих научных трудах [197-200].

Введение в условиях эксперимента исследуемых веществ с пищей и питьевой водой является наиболее физиологическим способом, однако следует учитывать, что вредное вещество в ряде случаев претерпевает существенные изменения, взаимодействуя с отдельными компонентами пищи [201-203], что влияет на его токсичность. Качественное и количественное изменение пищевого рациона и режима питания способствует как ослаблению, так и усилению действия веществ в 2-3 и иногда в 5-7 раз. Эксперты ВОЗ рекомендуют вводить вещество с пищей как часть общего рациона для получения заданных уровней доз (мг/кг массы тела / сут.). При этом необходимо строго учитывать количество потребляемого корма, исключив неучтенные потери. Ежедневно проверяется концентрация вещества в пище с тем, чтобы поддерживать постоянный уровень дозы, поскольку потребление пищи на единицу массы тела снижается с возрастом животного [198]. Расчет дозы поступившего в организм животного вещества производится в мл (г) на кг пищи (воды) или на кг массы тела. По мнению ряда исследователей хронический эксперимент должен продолжаться не менее 1/10 жизни животного; важно также выдерживать и необходимые сроки наблюдения и забора экспериментального материала после проведения тех или иных способов затравки.

Следует отметить тот факт, что анализируемый литературный материал, касающийся постановки подострых и хронических опытов с хромовой интоксикацией, проводился в разные сроки, на разных видах животных, разных способах введения хрома и его соединений, разных методах оценки функционального состояния организма и многочисленных биохимических, иммунологических и морфологических показателей. Указанные обстоятельства обусловили необходимость интерпретации полученных данных с позиции способа проведения затравки, что позволило, в определенной мере, систематизировать многочисленные экспериментальные данные в этой области и провести соответствующий анализ научного материала.

Введение в желудок. При введении в желудок собак водных растворов шестивалентного хрома (в дозе 5,2 мг/кг) у последних, начиная с 74-130 дня возникало ухудшение аппетита, рвота, потеря веса, сонливость, нарушение функции и морфологии почек (азотемия, анурия), гиалиноз и склероз почечной ткани, изъязвление желудочно-кишечного тракта. В терминальной стадии отмечена почечная недостаточность; гибель наступала на 80-159 день опыта. Употребление пищи, содержащей бихромат калия в дозе 5 мг/кг в течение 7-30 дней, 3, 6 и 12 месяцев, вызывало изменение различных отделов пищеварительной системы собак. Реактивное воспаление тонкого и толстого кишечника с гиперплазией и гипертрофией слизистой и подслизистой оболочек имело место на первых этапах хромовой интоксикации и было наиболее выражено в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тонкого кишечника. Спустя 6-12 месяцев эти изменения сменялись атрофией слизистой оболочки с явлениями склероза сосудов [204, 205]. Параллельно наблюдалось поражение интрамурального нервного аппарата кишечника. Ежедневное введение бихромата калия в дозе 1-5 мг/кг в желудок собак в течение 12-15 месяцев стимулировало секреторно-моторную деятельность кишечника, не влияло на переваривающую способность кишечного сока, но вызывало гиперемии, резкий отек и множественные кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте, сердце, легких и печени [205]. Развитие цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности, гиперлипипероксидации выявлено при длительной внутрижелудочной интоксикации малыми дозами хрома и других металлов [206], особенно выраженное у самок.

Внутрижелудочное введение бихромата калия кроликам (в дозе 5 мг/кг ежедневно в течение 60 дней) сопровождалось значительными морфологическими изменениями в печени и почках в виде венозного полнокровия органов, продуктивного гепатита, холангита и перихолангита, поражения почечных канальцев и клубочков. В легочной ткани развивался васкулит и катаральный бронхит, а в сердце – отек мышечной и соединительной ткани; происходило неравномерное распределение в этих тканях гликогена. Более выраженные морфологические изменения со стороны внутренних органов отмечались при увеличении срока введения бихромата калия (до 450 дней) и уменьшении затравочной

дозы (до 2 мг/кг). Наиболее чувствительными к токсическому воздействию бихромата калия и, соответственно, развившимся морфологическим сдвигам оказались сердце, легкие, печень и почки [192]. У кроликов, получавших перорально бихромат калия (в дозе 0,5 мг/кг в течение 60 дней), выявлены явления хронического бронхита, серозно-десквамативной пневмонии и эмфиземы легочной ткани. У собак, которым в течение 2-3 лет вводили внутрижелудочно бихромат калия в дозе 0,1 мг обнаружено отсутствие влияния этого токсиканта на морфологические характеристики аорты и интрамуральные сосуды миокарда [207]. В то же время, введение 0,5% раствора бихромата калия в желудок крыс и кроликов сопровождалось, на 10 день опыта, морфологическими изменениями в легочной ткани в виде диффузной серозно-десквамативной пневмонии, явлений полнокровия и стаза. К 3 месяцу опыта в легких наблюдались преимущественно сосудистые изменения, обусловленные нарушением микроциркуляции и переваскулярный склероз.

В другой серии опытов было найдено, что ежедневное введение в желудок крыс бихромата калия в дозе 2 мг/кг в течение 1-6 месяцев вызывало существенные изменения проницаемости сосудисто-тканевых барьеров внутренних органов для альбумина, меченного I^{131} [208]. Эти изменения носили фазовый характер: вначале отравления имело место повышение проницаемости, с повышенным выходом меченного белка из сосудистого русла и значительным накоплением его в органах. Увеличение срока интоксикации приводило к снижению проницаемости для меченных белков вследствие глубоких дистрофических изменений в органах и тканях, сопровождающихся уплотнением и склерозом сосудов. Было изучено также влияние соединений хрома на функциональное состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в эксперименте. Животные (крысы) подвергались длительному воздействию бихромата натрия в дозах 3,0, 0,5, 0,1 мг/кг. Проницаемость ГЭБ изучали на 2, 4, 8 и 16 сутки, через 1, 2, 3 и 4 месяца от начала эксперимента, а также через 1 месяц восстановительного периода [209]. Были установлены фазовые изменения барьерных функций мозга в ходе хронической хромовой интоксикации. Первичная реакция ГЭБ сопровождалась повышением его проницаемости для изотопов фосфора и хрома и совпадало по времени с изменениями

других показателей функционального состояния нервной системы и указывала на общность механизмов, обуславливающих эти сдвиги. К концу 3 и 4 месяцев хронической хромовой затравки происходило достоверное увеличение проницаемости ГЭБ, свидетельствующее о срыве компенсаторных механизмов и развитии нейротоксических эффектов.

Гистоэнзиматические изменения в центральной нервной системе у животных при хроническом введении бихромата натрия были проведены на нескольких экспериментальных группах. Животные были разделены на 4 группы и получали ежедневно перорально бихромат натрия в дозах 0,005, 0,1, 1,0, 10,0 мг/кг (собаки в течение 1, 2 и 3 лет, крысы – в течение 6 месяцев). В коре головного мозга у подопытных животных начальные изменения, устанавливаемые гистохимически, возникают при интоксикации бихроматом натрия в дозе 0,1 мг/кг. Они характеризуются повышением активности кислой фосфатазы (КФ) в нейронах и щелочной фосфатазы (ЩФ) в эндотелии капилляров и могут быть расценены как признаки усиления метаболических процессов в центральной нервной системе и повышения неспецифической сопротивляемости организма [210]. При хроническом введении препарата в дозе 1 мг/кг обнаруживаются морфогистохимические проявления развития компенсаторно-приспособительных реакций в виде повышения активности АТФ-зы, ЩФ в стенках сосудов; лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкоза-6-фосфатадегидрогеназы (Г6ФДГ), НАД-диафоразы, моноаминоксидазы (МАО), ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и КФ в нейронах. В то же время обнаруживаются признаки истощения адаптационных механизмов в виде уменьшения содержания РНК, светлого набухания, распыления тигроида и эктопии ядер в отдельных нейронах. Увеличение дозы вводимого препарата до 10 мг/кг обуславливает развитие глубоких метаболических и структурных нарушений в нервных клетках (снижается активность вышеизученных ферментов, уменьшается содержание РНК и сульфгидридных групп; обнаруживаются явления нейронафагии и клеточного опустошения).

Внутрижелудочное введение экспериментальным животным (кошки) бихромата натрия из расчета 5 мг/кг в течение 5, 7, 12 и 15 месяцев приводило к выраженным изменениям состояния

мезентериальных лимфатических узлов тонкой кишки, проявляющихся в нарушении клеточного метаболизма, состава венозного и лимфатических русел. По мере увеличения сроков хромовой интоксикации появлялись лимфофолликулы со светлыми центрами в мозговом веществе. Несколько увеличилось число герминобластов и герминоцитов. Наблюдалось усиление макрофагальной реакции со стороны ретикулярных клеток. Особенно выраженные изменения наблюдались со стороны кровеносной и лимфатической системы, характеризовавшиеся резким расширением артериальных, венозных сосудов и лимфатических синусоидов, что приводило к возникновению кистовидных синусоидов. Эти изменения свидетельствуют о способности соединений хрома вызывать паралитическое состояние гладкомышечных элементов кровеносных, лимфатических сосудов и капсулы узлов [211]. Патогенез этих изменений был подтвержден в дальнейших исследованиях, характеризующих реакцию лимфатического русла тонкой кишки на воздействие бихромата натрия, вводимого внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг в течение 1 месяца и 1 года. При этом было показано, что при хромовой интоксикации в толще стенки тонкой кишки, на фоне воспалительных, некротических и склеротических процессов, прогрессирует нарушение лимфоциркуляции, определяющее, в свою очередь, функциональное состояние тонкой кишки [212].

Хроническая хромовая интоксикация приводит к накоплению хрома в компактной и губчатой костях (бедренной, плечевой, реберной кости). Уровень содержания железа в компактном веществе бедренной и плечевой костей имел тенденцию к снижению; содержание кальция и фосфора также снижалось [213]. Эти данные получены в условиях пероральной затравки экспериментальных животных (кошки) бихроматом натрия (5 мг/кг в течение 6-7 месяцев). Эти исследования, в определенной мере, коррелируют с наблюдениями других авторов, изучавших электролитный баланс при хронической хромовой интоксикации у крыс [214], которые получали внутрижелудочно бихромат калия из расчета 0,2 мг/100 г веса тела в течение 2-3 месяцев. При этом выявлено достоверное снижение активной реакции крови, содержание калия в тканях почки и мышц также снижается, развивается калиемия. В то же время в исследуемых

тканях содержание натрия, напротив, нарастает. Выявленные нарушения, по-видимому, связаны с ограничением резервных функциональных возможностей почек и, в частности, ослаблением кислото- и электровыделительной функции.

При длительном пероральном введении бихромата калия крысам (2 мг/кг веса, длительность затравки 2 месяца) резко нарушается состояние систем оксидоредукции крови, характеризующееся заметным снижением восстановленного глутатиона, активности всех изучаемых редоксферментов (СДГ, ЦХО, каталаза), за исключением пероксидазы и карбоангидразы [215]. Изменяется состояние процессов газообмена, о чем свидетельствует снижение pO_2 , степени насыщения крови кислородом и повышение pCO_2 . Обнаруженные изменения активности каталазы эритроцитов, концентрации восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп в крови могут вести к усилению пероксидации липидов, лежащей в основе повреждения структуры эритроцитов. Последнее, в свою очередь, приводит к снижению осмотической и кислотной резистентности эритроцитов.

Длительное (3-12 месяцев) пероральное отравление животных бихроматом калия (0,1 мг/кг) не изменяет иммунологических реакций; доза в 1 мг/кг увеличивает в большей степени показатели специфического (титр агглютининов) и незначительно неспецифического иммунитета (фагоцитоз титр комплемента). Дальнейшее увеличение дозы бихромата калия (5-10 мг/кг) угнетало как специфические, так и неспецифические реакции иммунитета [196]. В дальнейших исследованиях также было показано, что пероральная затравка кроликов раствором окиси хрома (1 мг/кг в течение 3 месяцев) существенно не отразилась на показателях фагоцитарной активности лейкоцитов крови, весе животных, но несколько стимулировала продукцию специфических антител [216]. Авторы констатируют, что соединения трехвалентного хрома по своему действию на иммунологические реакции не отличаются от подобного действия соединений шестивалентного хрома. Внутривенное введение мышам раствора треххлористого хрома в дозах 10, 25, 50 и 100 ПДК (для воды водоемов) в течение 2 недель, 1, 2 и 3 месяцев приводило к изменению активности ферментов тканевого дыхания. Фагоцитарная активность полиморфно-ядерных нейтрофилов

стойко снижалась уже через 2 недели хронической интоксикации хромом в концентрации 100 ПДК; при 2-месячном воздействии фагоцитарная активность увеличивалась, а при более длительном воздействии хромом вновь отмечалось снижение цитарной активности [217]. После заражения вирусом гриппа животных, подвергавшихся воздействию хрома и контрольных, было установлено, что гибель животных в опытной группе была ниже, чем в контрольной. Указанное свидетельствует о возможном повышении сопротивляемости к инфекции животных после воздействия хромом, но с другой стороны, возможно, что хром уменьшал проникновение вирусов гриппа в клетки организма.

В более поздних работах по пероральной затравке экспериментальных животных соединениями хрома было также отмечено, что это химическое вещество оказывает существенное влияние на показатели иммунитета. Исследования влияния бихромата калия, бензола и их смесей на показатели клеточного иммунитета крови крыс приводило к снижению количества лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов, уровня фагоцитарных показателей, а также к уменьшению содержания в крови меди, железа и никеля [218]. Было показано, что исследуемые органические и неорганические вещества обладают иммунодепрессивным действием как на параметры иммунного ответа, так и на уровни лизоцима экспериментальных животных, что проявлялось в снижении числа спленоцитов у крыс, относительного числа антителообразующих клеток (АОК) у мышей, абсолютного содержания АОК на селезенку у крыс и мышей, уровня гемагглютининов у крыс и содержания лизоцима у крыс и мышей [219].

Определено влияние шестивалентного хрома на окислительно-восстановительные процессы различных тканей. Опыты проводились на кроликах, которым в течение 2, 4 и 6 месяцев перорально вводился бихромат калия из расчета 0,2 мг/кг [220]. Отмечено в первые 20-40 минут опыта значительное поглощение кислорода тканями животных, подвергавшихся интоксикации бихроматом калия. В дальнейшем наблюдалось резкое снижение активности окислительно-восстановительных ферментов. Количество поглощаемого кислорода тканями различных органов (печень, почки, тонкий кишечник) после 2-, 4- и

6-месячной интоксикации снижается в 2-3 раза. Бихромат калия в возрастающих дозах (0,001, 0,002, 0,005 г/кг), в различные сроки внутрижелудочного введения 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 месяцев, вызывает у кроликов изменение показателей углеводного обмена [221]. На ранних стадиях хромовой интоксикации содержание сахара в крови уменьшается, с увеличением же дозы и сроков введения хрома в организм экспериментальных животных происходит увеличение содержания сахара в крови и содержания гликогена в печени.

Длительная пероральная интоксикация подопытных животных (овцы) бихроматом калия из расчета 5 мг/кг сопровождалась повышением функциональной активности симпато-адреналовой системы [222]. Эта активация способствует трансформации гликогена в глюкозу и соответствующему увеличению сахара в крови. Хроническая хромовая интоксикация приводит к значительному увеличению содержания сахара в крови (на 115,4%), что может свидетельствовать о повреждающем действии хрома на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, вырабатывающей инсулин; в крови также снижается содержание холестерина (на 27,3%) и белка (на 48,9%). Чувствительность β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы крыс с хромовой интоксикацией (пероральное введение бихромата калия в дозе 5 мг/кг в течение 30 суток) к диабетогенному действию аллоксана оказалось несколько ниже, чем у интактных животных [223]. Хромовая интоксикация сопровождалась повышением уровня глюкозы крови на 37%, а содержание инсулина в этих условиях имело тенденцию к снижению. Аллоксановый диабет у крыс с хромовой интоксикацией по уровню иммунореактивного инсулина, гликемии и кетоновых тел в крови протекает легче, чем диабет у животных без хромовой интоксикации. Вышеуказанные особенности течения аллоксанового диабета у крыс на фоне интоксикации хромом патогенетически связаны с активацией хромом супероксиддисмутазы (СОД), что обеспечило дополнительную защиту от повреждающего действия аллоксана на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы.

Вышеприведенные литературные данные свидетельствуют о чрезвычайно широком спектре токсического неспецифического и

специфического влияния хрома и его соединений на обменные процессы в организме. Политропность действия этих химических веществ проявляется в прямом органно-тканевом тропизме к сердечно-сосудистой системе. Кардиовазотоксические эффекты могут возникать в результате нейротоксических экстракардиальных воздействий и вследствие непосредственного влияния токсикантов на сердце и стенку сосуда [224, 225]. Были выявлены значительные изменения состояния окислительных процессов миокарда при хромовой интоксикации, которые проявляются снижением активности тканевого дыхания и одновременным усилением анаэробного гликолиза [226]. В энергетическом состоянии миокарда наблюдали однонаправленные изменения – снижение энергетического потенциала сердечной мышцы, уменьшение уровня АТФ, суммы адениннуклеотидов, отношение АТФ/АДФ и энергетического заряда. Нарушения окислительных и энергетических процессов существенным образом отражаются на проницаемости мембран кардиомиоцитов, что, в свою очередь, сопряжено с выходом в кровь некоторых сердечных ферментов. Исследование активности аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ее общей активности и изоферментного спектра), а также фруктозо-1, 6-дифосфата альдозазы наиболее точно отражало органную специфичность токсического действия металлов и может служить надежным критерием в оценке их воздействия на метаболизм миокарда.

Особого внимания в указанном аспекте заслуживает процесс поступления тяжелых металлов, в том числе и хрома, в клетки и их дальнейший транспорт в лизосомы. Предположение об участии лизосом в метаболизме тяжелых металлов было выдвинуто на хорошо известной способности металлов, особенно при длительном и избыточном поступлении их в организм, концентрироваться в везикулярных структурах цитоплазмы, дающих положительную гистохимическую реакцию на кислую фосфатазу или на другие лизосомальные ферменты [227]. Было установлено, что многие металлы, в условиях их длительного поступления, способны не только накапливаться в лизосомальных везикулах различных клеток, но и индуцировать усиленное образование новых первичных лизосом и их последующее набухание [228]. Лабилизирующее действие на мембраны лизосом почек и печени,

сопровожающееся увеличением свободной активности кислой фосфатазы, β -галактозидазы и β -глюкоронидазы, отмечено и при воздействии хрома [229].

При массивном поступлении металлов в организм лизосомальный аппарат клеток становится не только мишенью для данной группы химических веществ и их соединений, но также играет важную роль в патогенетических механизмах интоксикаций. Общеизвестно, что лизосомная система является специализированным инструментом клеток, используемым для осуществления таких важных метаболических и физиологических процессов, как катаболизм белков, глико- и липопротеидов, нуклеиновых кислот, накопление, трансформация и выведение из организма чужеродных веществ, везикулярный транспорт и рециклизация рецепторов, ауто-, гетерофагоцитоз и апоптоз, адаптация и реконструкция клеточных структур [230, 231]. Участие в реализации вышеуказанных функций определяется высокой функциональной активностью, мобильностью, индуцибельностью этих клеточных органелл, которые обладают огромным набором гидролаз и оксидоредуктаз [232].

Общетоксическое действие хрома и его соединений на тканевый метаболизм, отдельные клеточные органеллы, многочисленные энзиматические системы и отдельные биомакромолекулы, по-видимому, оказывает влияние на геронтологические аспекты развития живого организма [233]. Более того, хроническое воздействие хрома приводит к физиолого-психологическим изменениям в организме экспериментальных животных. Определяя «навигационное научение» и долговременную пространственную память в водном лабиринте Морриса [234] исследователями отмечено нейротоксическое действие хрома, которое проявлялось ухудшением долговременной пространственной памяти у крыс.

Поступление с пищей и водой. Исследования по влиянию хромовой интоксикации на органы пищеварительного тракта дают основание сделать заключение о том, что данная интоксикация приводит к значительным морфологическим изменениям различных отделов пищеварительной системы. Подопытными животными служили собаки, которым препараты хрома давали с пищей из расчета 5 мг/кг, сроки наблюдения были различные – 7-30

дней, 3-12 месяцев. Подострая хромовая интоксикация проявлялась в виде реактивного воспаления с гиперплазией клеток и гипертрофией всего отдела слизистой оболочки кишечника и подслизистого слоя. Эти изменения были наиболее выраженными в двенадцатиперстной кишке и начальном отрезке тонкого отдела кишечника. Сосудистая реакция, наблюдаемая на протяжении всего кишечника, особенно ярко проявлялась в толстом кишечнике. В более отдаленные сроки отравления подопытных животных хромом (6-12 месяцев) на протяжении всего тонкого отдела кишечника выявлялись атрофические изменения с явлениями склероза сосудистой системы [235].

В этих же экспериментальных условиях было установлено, что длительная интоксикация бихроматом калия сопровождается нарушениями гистоморфологической структуры стенки желчного пузыря. Явления гипертрофии слизистой, пролиферация покровного и железистого эпителия и явно выраженная гиперемия, наблюдаемые в подостром опыте, сменялись атрофическими изменениями при более длительных сроках интоксикации [236]. При этом асептический холецистит на фоне хромовой интоксикации протекает тяжелее, воспаление держится более продолжительный срок, некрозу подвергаются иногда все слои стенки желчного пузыря. Намного чаще наблюдаются гиперемия, диапедезные и массивные участки кровоизлияния. Воспаление заканчивается склеротическими изменениями, выраженными значительно рельефнее, чем в контрольной серии.

Учитывая тот факт, что иннервация органов желудочно-кишечного тракта осуществляется волокнами вегетативной нервной системы, то представлялось интересным изучить характер ее реакции на воздействие хрома. Подопытными животными служили щенки в возрасте от 1 до 3 месяцев и взрослые собаки, которые с пищей получали бихромат калия из расчета 5 мг/кг, длительность опыта составила 6 месяцев [237]. У животных в более молодом возрасте в элементах ткани вегетативной нервной системы наблюдается картина раздражения и начинающейся деструкции. У животных более старшего возраста признаки раздражения и деструкции элементов нервной ткани были выражены значительно рельефнее, но, наряду с этим, шли и регенераторные процессы.

Введение бихромата калия с пищей кроликам и собакам в дозе 0,2-0,6 мг/кг и 5 мг/кг вызывало существенные нарушения функции эндокринных желез. Степень и характер изменений зависели от дозы бихромата калия и продолжительности эксперимента. На 3 день в железах возникали изменения, свидетельствующие о повышении секреторной активности базофилов аденогипофиза, фолликулярного эпителия щитовидной железы, клеток коры надпочечников и β -клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы. На 60 день опыта стимуляции гормональной активности, последняя сменялась гипофункцией аденогипофиза, коры надпочечников, поджелудочной, щитовидной и половых желез [238]. С увеличением срока затравки (285, 365, 545 дней) морфологические и гистохимические изменения нарастали и свидетельствовали о плюригландулярной недостаточности. Полученные результаты позволяют выделить среди клинических проявлений хронической хромовой интоксикации гипофизарно-кортико-гонадный синдром.

Исследование содержания аскорбиновой кислоты в некоторых органах морских свинок при подострой интоксикации бихроматом калия (0,4 мг в сутки в течение 1 и 4 недель) показало, что в надпочечниках и печени морских свинок, получавших бихромат калия в течение 1 недели, содержание аскорбиновой кислоты, по сравнению с контрольными животными, уменьшалось в 5 раз, в почках – в 8 раз [239]. В надпочечниках животных, получавших бихромат калия в течение 4 недель, содержание аскорбиновой кислоты продолжало снижаться; в печени и почках ее количество остается на таком же уровне, что и при недельной хромовой интоксикации. Как известно, морские свинки, в отличие от других животных, не синтезируют аскорбиновую кислоту. В исследованиях этих же авторов, проведенных на белых крысах, организм которых способен к биосинтезу аскорбиновой кислоты было показано, что подострая хромовая интоксикация приводит к уменьшению содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках и увеличению в печени и почках.

Поступление бихромата натрия с питьевой водой в организм животных (3 мг/кг в течение 4 месяцев) сопровождалось значительными вегетативно-эмоциональными нарушениями. При этом отмечалось замедление и синхронизация ритмов

электроэнцефалограммы, повышение тонуса церебральных сосудов, повышение проницаемости гистогематического барьера и увеличение концентрации ацетилхолина, при одновременном снижении активности ацетилхолинэстеразы [240]. Установлены тесные коррелятивные связи между содержанием хрома и ацетилхолина в веществе головного мозга, с одной стороны, и показателями частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления, поведенческой активности и эмоциональной реактивности. Токсическое действие хрома авторы связывают с нарушением церебрального гомеостаза, проявляющегося эмоционально-поведенческими и вегетативными нарушениями.

Поступление бихромата калия с питьевой водой в течение 20 суток (из расчета 0,01-0,001 мг/кг массы тела морских свинок) приводило к образованию в слизистой желудка мелкоточечных кровоизлияний и развитие эрозивного гастрита [241]. Поступление солей хрома с питьевой водой (в дозе 0,5 мг/кг) вызывало у крыс на 20 день опыта снижение активности индикаторного фермента эндоплазматического ретикулаума – ацетилэстеразы – в гонадах и повышение в сыворотке крови соответственно на 30% по сравнению с контрольными данными [242]. Бихромат калия, при его поступлении с питьевой водой в организм мышей-самцов (из расчета 20 мг/кг, затравка проводилась в течение 45 и 90 дней), оказывал выраженное влияние на иммунную систему мышей, что проявлялось в лейкопении, снижении массы лимфоидных органов (тимус и селезенка) и количества клеток в этих органах; изменялись также параметры гуморального иммунного ответа, что проявлялось в снижении относительного и абсолютного содержания антителообразующих клеток в селезенке и концентрации лизоцима [243].

Парентеральное введение. Получить параметры токсичности высоко-, средне- и малотоксичных соединений можно также, применив парентеральные способы введения – внутривенный, внутривенный и подкожный. Следует подчеркнуть, что недопустимо введение под кожу веществ, обладающих раздражающим действием [200]. К сказанному следует добавить, что многие производные хрома обладают выраженным раздражающим действием, а их механизмы описаны в

предыдущих главах. Более того, в структуре заболеваемости на хромовых производствах профессиональные контактные дерматиты занимают значительный удельный вес. Исходя из этого хотелось бы обратить внимание исследователей на значение барьерных функций кожи при поступлении химических веществ через нее, так как морфологическое и функциональное состояние кожи во многом определяет особенности кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия токсикантов. В сравнении с легкими, стенкой желудка или кишки, всасывание и детоксикация многих ядов в коже происходит медленнее, так как активность ответственных за это ферментов в ней значительно ниже [244]. В отличие от ингаляционного пути, при котором поступление вредных веществ в организм прекращается практически сразу по окончании экспозиции, даже после однократного попадания на кожу вещество поступает в кровоток довольно длительно, хотя и медленно.

Барьерные свойства эпидермиса определяются главным образом кератином, который является основным фактором, обеспечивающим непроницаемость кожи для большинства встречающихся в природе веществ. Определенную роль играют также липиды эпидермиса и кожное сало, препятствующее смачиванию кожи водой и другими жидкостями. Как правило, всасывание через кожу большинства химических веществ происходит транэпидермально и трансфолликулярно. Поступление этих веществ в кровоток происходит собственно в коже и подкожной клетчатке. Важнейшими компонентами структурно-функциональных элементов кожи являются тучные клетки с локализованными в них запасами гистамина и других биологически активных веществ, способных влиять как на гемодинамику, так и на сосудистую проницаемость [245]. Большая часть тучных клеток располагается непосредственно под эпидермисом, меньшая часть у основания дермы [246]. Несомненна связь проницаемости кожи с кислыми мукополисахаридами, в частности, содержанием гиалуроновой кислоты [247].

Нарушение кератинизации, повреждение межклеточных контактов, увеличение количества кислых мукополисахаридов в межклеточном веществе и в базальных мембранах, состояние микрососудистой сети оказывают значительное влияние на

токсический эффект при всасывании вещества через кожу. Для всасывания веществ большое значение имеет не величина жирорастворимости, а коэффициент распределения в системе масло/вода, октанол/вода. Определенную роль играют и другие физико-химические свойства веществ, в частности, размер молекулы, ее пространственная конфигурация, симметрия или отсутствие ее, уровень ионизации. Также важным фактором является протеинсвязывающая активность [248]. Например, двух- и трехвалентная ртуть, трехвалентный хром и другие вещества связываются с белками и после соединения с ними, прочно удерживаются жировым эпидермисом.

Различные факторы внешней среды оказывают выраженное влияние на процесс всасывания тех или иных химических веществ через кожу. Увеличение температуры окружающей среды, повышение влажности, изменение pH влияют на проницаемость путем перераспределения ионов или изменения физико-химических свойств. При взаимодействии веществ с кожей определенную роль играет консистенция и форма, в которой вещество используется: вязкие, клейкие, мазеобразные вещества при прочих равных условиях представляют большую опасность, так как они легко пристают к коже и хорошо удерживаются на ней. Исходя из вышеизложенного первоочередной оценке опасности кожно-резорбтивного действия подлежат вещества, обладающие выраженной биологической активностью, липофильностью в сочетании с растворимостью в воде, малой летучестью, вязкой консистенцией.

Последовательность изменения тучных клеток и других элементов соединительной ткани при воздействии солями шестивалентного хрома была изучена у крыс, которым подкожно введено 0,3 мл раствора шестивалентного хрома (1/2 от ЛД₅₀). В первые 5 минут после введения раствора шестивалентного хрома в сосочковом, сетчатом слоях дермы наблюдается отек ткани. В тучных клетках заметны картины дегрануляции и образования белково-гепариновых капель в виде гомогенизации. Более выраженные картины отека и дегрануляции тучных клеток подкожной и соединительной ткани обнаруживается через 20 минут, а через 45 минут выявляется распад и гибель многих тучных клеток; через 60 минут найдены явления полнокровия мелких

капилляров и вен, а также расширение лимфатических капилляров и отек сосочкового и сетчатого слоев дермы [249]. Через 6 часов отмечено генерализованное расстройство микроциркуляторного русла всех слоев дермы с распадом тучных клеток.

Особенности кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия 0,1% раствора бихромата калия и 0,1% раствора окиси хрома, в условиях подострой интоксикации, показали, что контактное воздействие хрома на шейку матки и влагалище крыс вызывают выраженные морфологические изменения в них [250]. Воздействие бихромата калия приводит к развитию истинных микроэрозий и значительных сосудистых расстройств. Окись хрома вызывает выраженную экссудативно-пролиферативную и гиперпластическую реакцию. Хроническая хромовая интоксикация, вызванная ежедневным смазыванием слизистой оболочки рта собак водным раствором шестивалентного хрома в дозе 30 мг/кг на 110-120 день опыта приводило к отсутствию аппетита, рвоте, поносу, сонливости, потери веса и гибели собак на 112-128 день эксперимента [167].

Растворимые соединения хрома (Cr_2O_3 , хроматы, бихроматы и др.) при нанесении на кожу и слизистые оказывают раздражающее и прижигающее действие. Соединение Cr(VI) вызывали изъязвление, соединения Cr(III) язв не вызывали. Нанесение на кожу 50% и 25% растворов $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ приводило к гибели 91,6% животных. Важная роль в формировании контактной аллергии принадлежит гепарину. В коже образуется соединение «гепарин-хром», который и вызывает развитие процесса сенсибилизации. При этом скорость проникновения через кожу соединений Cr(III) и Cr(VI) одного порядка, но при более высоких концентрациях Cr(VI) всасывается вдвое быстрее [76, 251].

В экспериментах, проведенных на крысах, которым подкожно вводили бихромат натрия в дозах 1, 2 мг/кг было показано, что на 90 день исследования у них наблюдается снижение диуреза, щелочного запаса, клубочковой фильтрации и ослабление кислото-выделительной функции почек. Последнее характеризуется заметным понижением экскреции аммиака, титруемых кислот. При гистологическом исследовании отмечено полнокровие сосудов, явления белковой и жировой дистрофии эпителия извитых канальцев почек [193]. У животных, получавших

бихромат натрия в дозах 2 мг/кг массы тела изменения со стороны изучаемых показателей были более выраженными.

В исследованиях, проведенных на крысах, после подкожного введения раствора бихромата калия в сублетальных дозах (20 мг/кг) изучены оболочки и железистый аппарат стенок гортани, трахеи и бронхов различных калибров. Установлено, что на всем протяжении воздухоносных путей в слизистой встречаются одноклеточные бокаловидные железы, в подслизистой оболочке имеются белковые, слизистые и смешанные железы, количество которых по направлению к бронхам заметно уменьшается. Железы в подслизистой располагаются на передней и боковых стенках воздухоносных путей [182]. При этом на всем протяжении воздухоносных путей наблюдалась пролиферация многорядного эпителия слизистой при некотором снижении секреторной активности бокаловидных клеток, отмечены некротические изменения, гиперемия оболочек, местами скопление лейкоцитов. Секреторная активность клеток белковых, слизистых и смешанных отделов желез в подслизистой оболочке снижалась; реакция на кислые мукополисахариды была несколько более интенсивной, чем на нейтральной. Введение подкожно бихромата калия в дозе 0,5 мг/кг сопровождалось значительными морфологическими изменениями в легких крыс [190]. Развитие диффузной серозно-десквамативной пневмонии сопровождалось явлениями полнокровия и стаза. Сосудистые изменения, возникшие в результате интоксикации хромом, обусловлены нарушением микроциркуляции и переваскулярным склерозом.

Внутрибрюшинное введение бихромата калия экспериментальным животным (в дозе 0,5 мг/кг в течение 3 месяцев) приводило к изменениям метаболизма свободных аминокислот и их производных в сыворотке крови крыс. Отмечалось значимое снижение концентрации аспартата, треонина, метионина, аргинина и параллельное увеличение содержания аспарагина, глутамата, цитрулина и этаноламина. Группировка свободных аминокислот и их производных по принадлежности к различным метаболическим группам выявила увеличение суммы производных аминокислот и суммы соединений цикла синтеза мочевины [252]. На высоте интоксикации, кроме вышеперечисленных сдвигов, отмечено также изменение

соотношения незаменимых аминокислот к заменимым, гликогенных к кетогенным.

Известно, что в детоксикации ксенобиотиков, поступивших в организм животных и человека, важная роль принадлежит обмену углеводсодержащих биополимеров (гликопротеидов, гликозаминогликанов), являющихся основным веществом соединительно-тканых структур [253, 254]. Межклеточные вещества соединительной ткани осуществляют транспорт минеральных веществ из крови клетки и обратно. Соли хрома, вероятно, образуют комплексы с гликопротеидами соединительной ткани. Постоянное действие на крыс хрома в дозах 0,005 и 0,5 мг/кг приводило к увеличению глюкозаминосодержащих биополимеров [255]. Внутривентрикулярное введение крысам хрома (0,05 мг/кг, 0,5 мг/кг, длительность наблюдения 1, 5, 10 суток) приводило к увеличению активности альфа-1-ингибитора протеаз (альфа-1-ИП), а активность альфа-2-макроглобулины (альфа-2-МГ) не изменялась [256]. Подобного рода изменения активности ингибиторов протеаз сопровождается, в свою очередь, изменением активности плазменных и тканевых протеиназ, свидетельствующее о дестабилизации внутриклеточных мембранных образований.

Бихромат калия в условиях парентерального введения крысам (0,1 мг/кг веса, длительность опыта 60 дней) приводил к изменению обмена витаминов В₁, В₂, С и состояния клеточной проницаемости [257]. Содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови достоверно снижается, а экскреция с мочой увеличивается. Определяется также тенденция к увеличению аскорбиновой кислоты в надпочечниках и печени, в то время как в сердце, почках и селезенке ее уровни практически не меняются. Содержание рибофлавина в моче, флавин-аденидинуклеотида (ФАД), флавиномононуклеотида (ФМН) в сыворотке и в таких органах, как печень, почки, сердце, мышца, в тонком кишечнике снижалось. Отмечено падение активности транскеталазы (витамин В₁) в тканях печени, почек и повышение в эритроцитах. Выявлена также повышенная сорбционная способность тканей внутренних органов животных с хромовой интоксикацией.

Анализ полученного литературного материала показал, что острая, подострая и хроническая интоксикация хромом и его соединениями сопровождаются развитием многочисленных

патологических реакций со стороны практически всех органов и систем организма. Биологический эффект развивающихся изменений приводит к нарушению постоянства внутренней среды организма на всех уровнях его структурной организации – молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном. При этом характер и степень неспецифических и специфических изменений, возникающих в условиях хромовой интоксикации, во многом определяются индивидуальными, возрастными, половыми, сезонными особенностями. Широкий выбор адекватных и высокоинформативных показателей и тестов убедительно свидетельствует о том, что независимо от путей введения в организм хрома и его соединений, последние обладают общесистемным действием, которое реализуется в широкой гамме общетоксических и специфических эффектов.

Глава 6. Отдаленные эффекты действия хрома и его соединений

Изучение отдаленных эффектов самых разнообразных химических веществ – необходимый этап исследований при их токсикометрии. Экспериментальное изучение отдаленных последствий влияния химических соединений на организм является обязательным элементом токсикологической оценки новых химических веществ. Оно является важным также для уже известных соединений, если существуют экспериментальные и клинико-статистические данные о возможном развитии специфических эффектов в отдаленные сроки, или если с ними контактируют большие контингенты, а надежные данные о безопасности в указанном отношении уровней содержания их во внешней среде отсутствуют. В указанном аспекте для хрома и его соединений изучение отдаленных эффектов и накопление соответствующего экспериментального материала весьма актуальная проблема.

Методы, известные в общей онкологии, генетике, физиологии, морфологии, эмбриологии, биохимии, молекулярной биологии достаточно широко используются при изучении отдаленных эффектов. В то же время практические задачи профилактической токсикологии, касающиеся установления минимально эффективных уровней воздействия и необходимость прогнозирования отдельных видов отдаленных эффектов для человека не только по качественным, но и количественным критериям, вносят существенные коррективы в методологию экспериментального изучения отдаленных эффектов. Исследования этих эффектов рекомендуется проводить на уровне порогов острого и хронического действия, а в ряде случаев – подпороговых уровней. Для обоснования безвредных уровней содержания химических соединений, обладающих отдаленными эффектами в объектах окружающей среды, необходимо определить избирательность (специфичность) действия. В свою очередь, мера избирательности (специфичности) действия определяется по величине зоны специфического действия, то есть по отношению порога интегрального действия (острого хронического) к порогу

специфического действия (мутагенного, канцерогенного, эмбриотропного, гонадотропного).

Величина данного показателя (зона специфического действия) положена в основу классификации промышленных ядов по отдаленным, в том числе мутагенным, эффектам [72]. Согласно этой классификации выделяется 4 группы промышленных ядов: 1) чрезвычайно опасные с величиной зоны специфического действия более 100 и рекомендуемым коэффициентом запасом 100; 2) высокоопасные с зоной специфического действия от 10 до 100 и таким же коэффициентом запаса; 3) умеренно опасные с зоной от 1 до 10 и коэффициентом запаса до 10; 4) малоопасные с зоной от 0,1 до 1. Мутагенность соединения учитывается только в том случае, если порог по мутагенному эффекту был ниже порога по общетоксическим интегральным показателям. От этого зависит тактика изучения мутагенности: вещество испытывается в дозах на уровне порога, в 10 раз выше и в 10 и 100 раз ниже.

Мутагенное и канцерогенное действие

В 60-70 годах прошлого столетия были разработаны и стандартизованы методы учета мутаций в соматических и зародышевых клетках многих представителей живого мира и определена генетическая активность химических веществ разных классов и предназначения. Наиболее полно общие подходы к выявлению мутагенов, оценки их опасности для человека и принципам контроля за мутагенами в окружающей среде были рассмотрены Международной комиссией по защите от мутагенных и канцерогенных соединений. В докладах этой комиссии были определены роль вновь возникших мутаций в заболеваемости населения и стратегия изучения мутагенной активности химических соединений, рассмотрены подходы к контролю и ограничению контакта человека с мутагенами. Эксперты ВОЗ рекомендовали основы стратегии скрининга мутагенов среди вновь синтезированных химических веществ, рассмотрели основные методы и тест-системы оценки генотоксичности *in vivo* и *in vitro*, а также подходы к интерпретации результатов тестирования (ВОЗ, 1985). В то же время эти разработки имеют рекомендательный характер, поэтому системы оценки мутагенности в разных странах

различаются, но в главном имеют много общего. Прежде всего, это наличие этапности исследований с разными задачами каждого этапа и соответственно разным набором используемых методов, позволяющее оптимально решить главную задачу – быстро и квалифицированно выявить мутагены и определить степень их опасности для соматических и зародышевых клеток человека.

На первом этапе (этапе выявления мутагенов) используют вне экспериментальный прогноз, то есть анализируют результаты предшествующих исследований мутагенности, канцерогенности, тератогенности и других опасных биологических характеристик веществ, близких изучаемому веществу по химической структуре, физико-химическим параметрам и др. С целью первичного просеивания (скрининга) возможных мутагенов в экспериментах обычно используют краткосрочные тесты для учета генных мутаций для микроорганизмов (тест Эймса сальмонелла/микросомы), на плодовой мушке дрозофиле или в культуре клеток млекопитающих *in vitro*. В случае получения позитивных ответов, на втором этапе, вещество подвергается исследованию с использованием преимущественно методов учета мутаций на соматических и зародышевых клетках млекопитающих и человека. К этим методам относятся учет хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих и клетках человека, микроядерный тест, учет доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей или крыс, транслокационный тест, учет индукции ДНК-повреждений и систем репарации в клетках человека или млекопитающих и другие методы, а также методы учета генных мутаций.

Международная программа по оценке экспресс методов [258] показала, что нет отдельной тест-системы, которая бы имела достаточно высокий уровень надежности, чтобы могла быть использована одна без помощи других систем. Поэтому необходимо использовать комплекс тестов, чтобы избежать не только ошибочных отрицательных, но и ошибочных положительных результатов [259]. Указанное объясняется тем фактом, что большинство тест-систем определяет лишь один тип генетических повреждений у определенного штамма микробов, линии и типе клеток, обладающих специфическими особенностями функционального или морфологического состояния. Естественно

поэтому, что на таких штаммах микробов или линиях клеток, имеющих своеобразный, зачастую извращенный метаболизм или патологию структуры, выявляются положительные результаты при изучении большинства химических соединений.

Многoplanовые и интересные научные сведения получены при изучении мутагенного действия соединений хрома на бактерии [260]. В работе применялись соединения Cr(VI) – хроматы натрия, калия, бихроматы калия, натрия, аммония и Cr(III) – хромово-калиевые квасцы, «сухой хромовый дубитель», сульфат и хлорид хрома в концентрации 10^0 до 10^4 М. Соли Cr(VI) в сублетальных ($10^{3,5}$ М) и летальных (10^3 М) концентрациях обладают выраженным генетическим эффектом: ингибируют процессы генетического обмена у бактерий при конъюгации, обладают *poI*-активностью, увеличивают частоту мутирования. В то же время Cr(VI) не активен в чашечных тестах на реверсии к протопрофности на амбер- и охремутантах эшерихий A2 и WWI. Ионы Cr(VI) индицируют у бактерий нерепарабельные и репарируемые ДНК – полимеразой предлетальные повреждения. Ионы Cr(VI) и Cr(III) во всех изученных концентрациях (10^2 - 10^4 М) оказались неактивными в качестве элементаров плазмин и конвертирующих фагов *in vivo* и *in vitro*. Соли Cr(III) при pH 7,0-9,0 малотоксичны для бактерий, не обладают *poI*- и *inv*-активностью и не оказывают влияния на процессы генетического обмена у бактерий при конъюгации.

Зависимость частоты доминантных летальных мутаций (ДЛМ) от концентрации бихромата калия и продолжительности экспозиции была показана в дальнейших исследованиях [261]. В качестве тест-объекта использован классический объект генетических исследований *D. melanogaster*, линия Д-32, характеризующаяся максимально низким спонтанным уровнем мутации. Эксперименты поставлены по схеме, позволяющей регистрировать частоту ДЛМ в ряду поколений. В питательную среду бихромат калия добавлялся в концентрациях 0,2, 0,4, 0,8, 1,0, 2,0, 3,0 процентного водного раствора и учитывали частоту РЭЛ, ПЭЛ и общую частоту ДЛМ в течение 20, 30, 40 и более часов; определяли уровень выживаемости яиц в кладках для каждой концентрации. Анализ частоты индуцированных бихроматом калия ДЛМ, в первом поколении показывает статистически значимое

увеличение частоты ДЛМ при всех изученных концентрациях бихромата калия по сравнению с уровнем контроля. Причем с увеличением концентрации хрома возрастает и частота ДЛМ. Повышение мутагенности бихромата калия коррелирует с продолжительностью экспозиции, в частности, через 144 часа после воздействия, выявлен максимальный мутагенный эффект. Выявлена также увеличенная частота мутаций в ряду последующих поколений.

Исследования мутагенности хрома на *D. melanogaster* методом ДЛМ, в аналогичных условиях опыта, показали, что при воздействии бихроматом калия мутагенный эффект оказывается в линейной зависимости от концентрации и экспозиции, а мутагенный эффект хлористого хрома оказывается в нелинейной зависимости [262]. При этом концентрационная зависимость мутагенного эффекта хлористого хрома в значительной степени варьирует от типа и состава питательной среды. В частности, при использовании в качестве питательной среды сахара мутагенный эффект хрома выявляется при более низких концентрациях, чем бихромата калия. Вместе с тем, отмечается эффект насыщения дозы, то есть при дальнейшем увеличении концентрации хрома не наблюдалось возрастания мутационного эффекта.

Показано, что значительная доля спонтанного мутационного процесса обусловлена мобильными элементами, способных перемещаться в пределах генома клетки [263, 264]. На штаммах бактерий и плазмид (*E. coli* C600 (pSA 2001) – (Rp4ts 12) : : Ap^r (Tp 1); MC 4100 I_{ac} : : Tp 9) была изучена возможность перемещения мобильных генетических элементов (транспозонов) при действии хрома. При этом ставилась задача изучить влияние бихромата калия на процесс индукции транспозиции и вырезания транспозонов Tp 1 и Tp 9. Использовали следующие концентрации бихромата калия – 3,0, 7,5, 15,0 мкг/мл [265]. Бихромат калия в концентрациях 7,5, 15,0 мкг/мл вызывает индукцию процесса транспозиции, что указывает на нарушение защитных механизмов клетки, ограничивающих частоту перемещения транспозонов.

При обработке бихроматом калия (0,6% раствор бихромата калия; линия дрозофил – меллер-5 (М-5), низкомутабельная линия Д-32) мужских половых клеток на премейотической, мейотической и постмейотической стадиях сперматогенеза возникают, наряду с

хромосомными и хроматидными, сцепленные с полом рецессивные летальные мутации [266]. Частота хроматидных мутаций во всех сериях опытов колеблется от 0,48% до 1,75% и она достоверно меньше частоты хромосомных мутаций (от 0,97% до 3,05%). В виду низкой мутабельности мушек дрозофил (линии Д-32), регистрируемая частота хромосомных и хроматидных мутаций в опытных образцах указывает на то, что почти все мутации индуцированы бихроматом калия. Поправка на спонтанную мутабельность практически не вносит больших изменений в результаты опытов.

Изучение генотоксического потенциала солей хрома, молибдена, вольфрама на растительных тест-системах (Традесканция клона, *Crepis capillaries* L, Соя (*Glycine max* (L.) Merrill)) выявило не только мутагенное действие, но и особенности изолированного и комбинированного влияния этих химических веществ. Проведенные исследования по тестированию солей тяжелых металлов на 3 растительных объектах установили наличие выраженного генотоксического эффекта у бихромата калия; анализ спектра хромосомных aberrаций показал, что основную долю нарушений составляют одиночные и парные фрагменты. Несмотря на то, что каждая из тест-систем обладает различной чувствительностью, видо- и даже тканеспецифичностью, была установлена схожая картина изменений. Самой высокой генетической активностью среди этих тяжелых металлов обладает бихромат калия. В субтоксических концентрациях соли молибдата натрия и вольфрамата натрия оказывали модифицирующее действие, которое приводило к усилению мутагенной активности бихромата калия [267]. Исследование комбинированного мутагенного действия хрома и марганца на модели микробных мутаций также показало наличие модифицирующего действия этих металлов относительно друг друга [268].

Хромовый ангидрид, также как и бихроматы и монохроматы натрия и калия, способен индуцировать при поступлении в организм aberrации хромосом и приводить к изменению их числа [269]. Опыты были проведены на крысах, которым внутрибрюшинно вводился хромовый ангидрид в концентрациях 0,1, 1,0, 10,0 мг/кг. Исследование клеток костного мозга показало, что величина митотического индекса, при использованных

концентрациях хромового ангидрида, практически не изменяется. Максимальная частота индуцированных хромом абберрантных клеток отмечается при концентрации 0,1 мг/кг, а при концентрации 1 мг/кг эти показатели заметно ниже. Основным типом абберрации хромосом являются одиночные фрагменты и единичные ацентрические кольца. Хромовый ангидрид заметно влияет и на частоту анеуплоидных клеток. Эти данные подтверждают наличие цитогенетической активности у хромового ангидрида.

Высоким мутагенным потенциалом обладают, в основном, соединения Cr(VI), а соединения Cr(III) генетически малоактивны. В то же время, в производственных условиях возможно изменение их валентности, влекущее за собой усиление мутагенной опасности Cr(III) [20]. Способность хрома и его соединений к биоаккумуляции, возрастающее увеличение поступающих в организм доз хрома приводят к усилению их мутагенной активности [20]. Однократное внутрибрюшинное введение самцам мышей малых доз бихромата калия не индуцирует доминантные летальные мутации и хромосомные абберрации в клетках костного мозга. Однако, продолжительное (в течение 24 дней) введение той же дозы приводит к значительному увеличению числа доминантных летальных мутаций. Аналогично этому введение крысам бихромата калия (интратрахеально в дозе 1 мг/кг или с пищей по 0,2 мл 5% раствора) не вызывало мутагенного эффекта при однократном воздействии; при введении в течение года приводило к увеличению числа анеуплоидных клеток, хромосомных абберраций, вариациям в степени спирализации хромосом костного мозга [270, 271].

Вышеприведенные научные факты доказывают, что Cr(III), наряду с Cr(VI), способен оказывать мутагенное воздействие на клетки млекопитающих. Новый шаг в оценке генотоксичности Cr(III) был сделан в последующих работах, в которых было показано, что это химическое вещество приводит к изменениям со стороны соматических и зародышевых клеток, проявляющихся в виде внутрихромосомных структурных перестроек (сестринские хроматидные обмены) и хромосомных абберраций [272, 273]. Генотоксичность Cr(III) доказана также в опытах на тест-системах [274] и нарушениях процессов репликации ДНК [275], выполненных *in vitro*.

При обследовании рабочих, контактирующих с хромом, выявлен повышенный уровень хромосомных нарушений (абберрации хромативного и обменного типов, разрывы хромосом в центромерном участке) в лейкоцитах периферической крови [271]. Цитогенетические исследования работающих, имеющих контакт с соединениями хрома разной валентности, показали, что уровень хромосомных абберраций в лейкоцитах периферической крови у них не отличался в зависимости от контакта с хромом разной валентности и значительно превышал контрольный [271, 276]. Повышение уровня хромосомных аномалий коррелировало с продолжительностью работы на данном предприятии. Обследования стажированных рабочих, контактирующих с хромом, выявило наличие колебаний в количестве клеток с абберрациями хромосом от 6,5% до 9,2%, причем среди них имели место как хромосомные (40%), так и хроматидные (60%) абберрации. Прямое цитогенетическое обследование рабочих показало, что все изученные соединения хрома (в том числе Cr(VI), Cr(III)) индуцируют абберрации хромосом, уровень которых прогрессивно нарастает с увеличением длительности контакта. Авторы высказывают точку зрения, что частота выявления хромосомных абберраций определяется, по-видимому, степенью кумуляции хрома в органах и тканях.

Оценка сестринских хроматидных обменов (СХО) в лимфоцитах рабочих хромового производства показала, что количество СХО в клетках колебалось в профессиональных группах рабочих от 2 до 32, в контрольной – от 2 до 25. Показатели среднего числа СХО на клетку различались между индивидами в обеих группах и варьировали от 9,01 до 18,55 и от 8,07 до 9,38, соответственно. Общая частота СХО в группе рабочих достоверно превышает этот показатель в контрольной группе: $11,17 \pm 0,54$ СХО на клетку против $8,65 \pm 0,49$ [277]. Цитогенетический анализ выявил, что основными типами повреждения хромосом в опытной группе были одиночные и парные ацентрические фрагменты, редко встречались хроматидные и хромосомные обмены [278]. Среднее число сестринских хроматидных обменов на клетку в группе рабочих хромового завода составило 11,3, а в контрольной – 8,7. При сравнении частот хромосомных абберраций и СХО у каждого индивида обнаружено 4 варианта комбинации значений этих

показателей: высокая частота хромосомных aberrаций, как с высоким, так и низким уровнем СХО и, наоборот.

Работами зарубежных авторов были изучены многие аспекты генотоксичности хрома и его соединений. На самых разнообразных тест-системах была показана не только мутагенность хрома и его соединений, но и чувствительность и специфичность используемых методов [279-286]. При этом был установлен широкий спектр как структурных, так и количественных изменений мутационного процесса в соматических и зародышевых клетках млекопитающих и человека [287-292]. Учет мутагенного действия хрома и его соединений на микроорганизмах и культуре клеток млекопитающих *in vitro*, а также учет хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих и клетках человека, транслокационный тест, учет индукции ДНК-повреждений и системы их репарации в клетках человека и млекопитающих позволяет с большой аргументацией констатировать факт генотоксичности хрома и его соединений.

Цитогенетические исследования на культурах клеток человека (лимфоциты периферической крови и эмбриональные фибробласты) позволяют учесть характер и частоту изменений нормального набора хромосом под влияние химического агента [293] и представляют определенную ценность при клиническом обследовании рабочих химических производств. Высокой чувствительностью обладает метод исследования СХО, который также рекомендуется при клинико-гигиенической апробации ПДК [294]. В то же время существует мнение о нецелесообразности использования метода учета СХО для мониторинга профессионально экспонированных групп из-за его высокой селективности по отношению к мутагенам. Оценка микроядер, являющихся результатом структурных и численных хромосомных aberrаций, рекомендуется для использования в эпидемиологических исследованиях в качестве индикатора химического мутагенеза. Разрывы и репарация повреждения ДНК – обычно преходящий феномен, возникающий в момент воздействия мутагенов и обычно вскоре исчезающий, что делает его условно пригодным для популяционного мониторинга мутаций, но и полезным для оценки генетического статуса организма и его

чувствительности к действию химических факторов внешней среды.

Высокой чувствительностью, простотой и экономичностью отличается метод исследования состояния митоза в различных органах экспериментальных животных. Основное следствие патологии митоза – возникновение мутаций и анеуплоидия. Патология митоза может быть связана с повреждением хромосом, повреждением митотического аппарата, нарушением цитотомии [295]. Патология митоза развивается вследствие нарушения биохимических процессов в клетке, и, следовательно, отражает цитотоксическое действие изучаемых химических агентов. Не исключено, что мутагенное действие хрома и его соединений, во многом определяется их общетоксическим и специфическим действием, приводящим к значительным нарушениям биохимических, биофизических, иммунологических процессов в организме. Вместе с тем, при анализе митоза выявляются все виды генетических повреждений, что позволяет оценить мутагенную (цитогенетическую) опасность изучаемого соединения. Современная методическая база позволяет обнаруживать не только геномные и хромосомные мутации, но и генные мутации. Однако эти методы, касающиеся оценки генных мутаций, чрезвычайно сложны и остаются малоприменимыми для рутинного мониторинга.

Этиологическая связь соматических генетических повреждений с началом развития опухолей позволяет рекомендовать мутагенные тесты в качестве индикатора возможной бластомогенной активности химических соединений. Анализ данных по параллельному исследованию указанных эффектов показывает, что цитогенетический эффект в соматической ткани (костный мозг) проявляется значительно раньше и на более низких уровнях воздействия, когда бластомогенный эффект (на адекватных статистических группах) выявить не удалось [72]. Среди других цитогенетических методов, имеющих наибольшее прогностическое значение в отношении бластомогенного эффекта выделяют – СХО и микронуклеус-тест [296. 297]. Бластомогенный эффект химических соединений характеризуется их способностью вызывать у человека развитие доброкачественных или злокачественных опухолей. Наличие выраженных мутагенных свойств у хрома и его соединений, широкий спектр

общетоксического и специфического действия позволяют, в определенной мере, экстраполировать эти данные на канцерогенез и бластомогенез.

Вещество считается канцерогенным, если оно вызывает у животных опухоли, не встречающиеся спонтанно, повышает частоту спонтанных опухолей или их множественность, или сокращает латентный период их появления. Абсолютное большинство химических канцерогенов являются по существу преканцерогенами, из них в организме вначале образуются промежуточные продукты, которые превращаются в конечные канцерогены. Несмотря на огромное разнообразие химических канцерогенов (преканцерогенов) их конечным канцерогенным метаболитам присущи определенные свойства: 1) электрофильность, 2) мутагенность, 3) способность вызывать репарацию ДНК, 4) способность вызывать саркомы на месте введения, 5) короткий период полураспада [298]. В канцерогенном эффекте соединений металлов большое значение имеют их растворимость, величина частиц, распределение в тканях, способность длительно задерживаться в органах, особенности выведения.

Ряд соединений металлов признаны в качестве доказанных или вероятных канцерогенов человека – это соединения мышьяка, бериллия, кадмия, никеля и, в том числе, хрома [299-304]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC) для человека канцерогенными являются соединения мышьяка (рак легких и кожи), хрома (рак легких и верхних дыхательных путей), никеля и кадмия (рак предстательной железы). Канцерогенными для животных и потенциально опасными для человека признаны соединения свинца, кобальта, железа, марганца и цинка. Эксперты международного агентства по изучению рака относят хром и его соединения к 1 группе канцерогенного риска для человека. Независимый институт в рамках ВОЗ, занимающийся вопросами промышленной экологии и экотоксикологии (OECD), оценивая эффекты избирательной токсичности хрома заключает что этот металл приводит к развитию рака легких, злокачественных новообразований в желудочно-кишечном тракте, возникновению дерматитов (OECD, Paris, 1991, Зеленый мир, 1996, №2).

Фундаментальными токсикологическими работами по исследованию химического канцерогенеза было показано наличие зависимости доза-время-эффект в канцерогенезе [305-308]; математический анализ этой зависимости позволил получить ее количественное выражение, а также значение эффективных доз и концентраций [307, 309]. В химическом канцерогенезе, также как и при интоксикации, существуют такие количества вещества, которые при длительном воздействии не вызывают новообразований, превышающих уровень спонтанного канцерогенеза [72, 307]. Иначе говоря, продемонстрирована возможность установления минимально действующего (порогового) количества канцерогенного агента [72, 311].

Трудности оценки канцерогенности металлов для человека заключаются в том, что эти соединения редко встречаются в чистом виде и каждый химический элемент имеет свои отличительные физико-химические свойства, особенности биотрансформации и канцерогенного действия. Тем более, что в канцерогенезе огромная роль отводится ее модификаторам – коканцерогенам, промоторам и антиканцерогенам. Модификаторы канцерогенеза особенно важны для понимания механизмов развития злокачественных опухолей у животных и человека. По мнению исследователей, модификаторам канцерогенеза принадлежит решающая роль в возникновении опухолей человека, вызываемых малыми дозами канцерогена, которые сами по себе могут оказаться недостаточными для развития новообразования.

Вопрос о связи канцерогенного действия хрома и его соединений с развитием тех или иных злокачественных новообразований доказан в ряде исследовательских работ. Однократное интратрахеальное введение 50 мг пыли окиси хрома крысам-самцам вызывало (через 11-20 месяцев после введения) развитие злокачественных опухолей у 20,6% животных, в том числе в 4 случаях – саркомы легкого, в 1-ом – саркомы мягких тканей бедра, в 1-ом – генерализованного ретикулосаркоматоза и в 1-ом – аденокарциномы толстого кишечника. При введении в трахею 20 мг пыли окиси хрома опухоли обнаружены у 33,3% крыс, в том числе в 5-ти случаях – саркомы легкого, в 1-ом – саркома подкожной клетчатки. Сроки появления и развития опухолей у животных, получавших меньшую дозу хрома, оказались более

длительными (17-21 месяц), чем у крыс получавших 50 мг окиси хрома. Злокачественные опухоли (саркома легких) возникали у крыс после однократного введения в брюшину 20 мг пыли окиси хрома в физиологическом растворе и после двухкратного интраплеврального введения 5 мг окиси хрома в 0,6 мл физиологического раствора в 20% и 17,6% случаях соответственно, то есть пыль окиси хрома вызывает у значительного числа крыс злокачественный, преимущественно саркоматозный, рост тканей. Высказывается предположение, что канцерогенное действие оказывают не только шестивалентные соединения хрома, но и окись хрома, металлический хром и обожженная хромовая руда, причем наиболее канцерогенными являются соединения хрома, растворимые в кислотах, но нерастворимые в воде [17]. В условиях эксперимента с однократным введением 2 мл 2,5% раствора хромовой кислоты в семенники петуха было выявлено развитие опухоли (тератомы) семенника через 166 дней с многочисленными метастазами в брюшине [312].

Заболеваемость первичным раком легких среди рабочих предприятий по производству хроматов значительно выше соответствующих показателей у рабочих других отраслей промышленности и населения. Рак легких, бронхов и верхних дыхательных путей, возникший после контакта с хромом в производственных условиях, относят к числу профессиональных заболеваний [17, 18, 313, 314]. После оздоровления условий труда частота развития злокачественных новообразований снижается [17, 315]. Повышенная смертность от рака легких наблюдалась у рабочих по производству пигментов на основе хроматов [316].

Обследование рабочих завода ферросплавов показало, что за 15 лет смертность от рака у рабочих этого завода была существенно выше, чем у остального населения: среди лиц в возрасте 50-59 лет у мужчин – в 3,3 раза, у женщин – в 7,9 раза; в возрасте 30-39 лет – в 2,6 и 2,8 раза соответственно. Особенно высокая смертность от рака отмечена у рабочих шихтоподготовительного цеха в возрасте 50-59 лет: она была в 9 раз выше общегородской смертности от рака. Средний стаж работы заболевших составлял 15 лет, минимальный – 9 лет. Наибольший удельный вес среди всех случаев смерти от рака приходился на новообразования желудка – 37% и рак легких – 15,8%. Эти показатели были выше, чем у городского населения: у

мужчин в возрасте 50-59 лет – в 6,6 раза; в возрасте 30-39 лет – в 4,4 раза. При всех локализациях раковых опухолей средний возраст рабочих, умерших от рака, был значительно ниже, чем у жителей города – 49,4 и 62,9 года, соответственно [317, 318]. Наблюдение за больными, у которых в последствии развился рак легких показало, что все они ранее страдали токсическим бронхитом и пневмосклерозом. Ведущими симптомами были: кашель, боль в груди и начальные симптомы пневмонии. Течение заболевания очень быстрое из-за развития множественных метастазов и резкого нарастания легочно-сердечной недостаточности. Патоморфологическими исследованиями показано, что рак развивается на фоне двустороннего диффузного хронического эксудативно-продуктивного бронхита с формированием бронхиолоэктазов, эмфиземы и пневмосклероза.

Патолого-анатомическое исследование трупов 14 человек, длительно контактировавших с хромом, показало постоянство структурных нарушений стенки бронхиального дерева. Ведущим патологическим процессом было хроническое воспаление бронхов, дистрофия клеток эпителия слизистой оболочки бронхов, атрофия эластического каркаса хрящевого скелета, гиперсекреция и застой слизи в бронхиальных железах. Морфологические изменения в виде микрополипоза и множественных очагов плоскоклеточной метаплазии слизистой оболочки крупных бронхов рассматривают как предраковое состояние при развитии профессионального бронхогенного рака легкого [319]. Аналогично этому, эрозии, полипоз и язвенные поражения слизистой оболочки желудка, сопутствующие интоксикации хромом, могут в последующем служить причиной развития рака желудка, частота которого среди рабочих хромовых производств выше, чем среди остального населения [320].

В производстве хромовых солей отмечена повышенная смертность и от раковых заболеваний желудка. Существует прямая зависимость канцерогенной опасности хромовых производств от длительности контакта с Cr(VI) и степени его воздействия. В анамнезе лиц, занятых в производстве дихромата, часто отмечались рак кожи, перфорация носовой перегородки, дерматиты [321]. Летальный период развития опухолей колебался от 15 до 27 лет. Получены новые данные по канцерогенному действию хрома [322],

где установлено, что рак легкого, вызванный хроматами, связан с прогрессирующим метилированием некоторых генов-супрессоров опухолей, которые, в свою очередь, способствует геномной нестабильности.

Анализ приведенного фактического материала, касающегося физико-химических свойств хрома и его соединений, особенностей транспорта и тканевого накопления, диссоциации внутри клеток в виде свободных ионов, высокое сродство к функциональным биохимическим группировкам показывает, что эти свойства хрома и его соединений могут определять не только параметры общей токсичности и специфичности, но и избирательность мутагенного и канцерогенного действия. Вышеприведенные литературные сведения достаточно убедительно указывают на то, что этот металл, при повышенном поступлении в организм, является канцерогенным и приводит к развитию злокачественных новообразований у млекопитающих и человека.

Эмбриотропное и гонадотропное действие

Проблема изучения влияния тяжелых металлов на эмбриогенез стала особенно остро в связи с данными медицинской статистики многих стран об увеличении случаев врожденных уродств, неблагоприятного течения беременности и мертворождаемости. Среди факторов, влияющих на эмбриогенез, функционирование мужских и женских половых желез существенное значение принадлежит хрому и его соединениям, в условиях их поступления в организм в повышенных дозах.

В эмбриогенезе млекопитающих отмечают наиболее чувствительные периоды, когда воздействие различных факторов среды легко затормаживает развитие и при этом наблюдается гибель эмбриона или возникают аномалии развития. Первый «критический период» у зародышей млекопитающих связан с имплантацией бластоцисты, второй «критический период» - это формирование аллантаида и плаценты. При этом, наибольшая чувствительность развивающегося эмбриона наблюдается в период активного органогенеза. В то же время, в последние годы ученые все больше сходятся на том, что критические периоды существуют на протяжении всей беременности, так как в этот период

происходит постоянная закладка органов, их рост и дифференцировка тканей.

В экспериментальной тератологии сложились ряд четких положений, согласно которым главными механизмами аномалий развития могут быть мутации, хромосомные aberrации в клетках плода, митотический блок, недостаток нормальных предшественников нуклеиновых кислот, энергетический голод, осмотический дисбаланс, блок ферментных систем, изменения клеточных мембран и др. Основными проявлениями повреждающего действия на эмбрион являются физиологические нарушения, задержка развития, уродство и гибель плода и потомства.

Данные о влиянии хрома на эмбриогенез и гонадотоксичность немногочисленны. Тем не менее, имеющийся экспериментальный и клинический материал с большой убедительностью свидетельствует о эмбрио- и гонадотропном действии хрома и его соединений. Наблюдение за самками крыс, которые в течение 2 месяцев перед спариванием подвергались ингаляционному (ежедневно, по 5-6 часов в день или в той же дозе с пищей) воздействию соединений трех- или шестивалентного хрома позволило выявить снижение частоты зачатий по сравнению с контролем. Число зачатий в контроле составило 92%; у крыс, получавших хром с пищей – 80%; у крыс, подвергавшихся ингаляции трехвалентного и шестивалентного хрома – 66% и 50% соответственно. Длительность беременности была в среднем одинакова у крыс всех групп, однако, число крысят в помете и средний вес плодов были ниже у крыс, получавших хром. Содержание хрома в плаценте подопытных животных 1,5-2 раза больше, чем в контроле [323, 324].

Однократное внутрижелудочное введение бихромата калия в дозе 0,05 мг/кг в критические периоды эмбрионального развития вызывало уменьшение количества животных в помете, снижение веса крысят при рождении, увеличение количества резорбций, общей, пре- и постимплантационной смертности [325]. При введении беременным самкам золотистого хомячка хромового ангидрида в дозах 5, 7, 10, 15 мг/кг у эмбрионов отмечается расщепление твердого неба, дефекты костной системы, гидроцефалия. Максимальная из испытанных доз (15 мг/кг) в 75%

случаев вызывает постимплантационную гибель эмбрионов [326]. Тератогенность шестивалентного хрома была также показана в эксперименте на крысах [327].

В дальнейших исследованиях также была доказана эмбриотоксичность хрома. Моделирование хромовой интоксикации у крыс-самцов осуществляли путем ежедневного внутрибрюшинного введения бихромата калия в течение 60 дней (25 мкг/кг); самкам бихромат калия вводился внутрибрюшинно ежедневно в той же дозе в течение 15 дней. Сроки затравки учитывали у данных экспериментальных животных течение периода сперматогенеза и эстрального цикла. По окончании введения бихромата калия самок подсаживали к самцам на 10 дней [328]. По завершении эксперимента, при подсчете количества желтых тел, мест имплантации и количества живых плодов, был рассчитан индекс беременности, до- и постимплантационная эмбриональная гибель, а также общая эмбриональная гибель плодов. Развитие хромовой интоксикации сопровождается достоверным уменьшением индекса фертильности (на 28%), индекса гестации (на 17%); произошло увеличение числа плодов, имеющих кровоизлияния (на 108%).

Эмбриотоксичность хрома была выявлена также в исследованиях, проведенных Шейко Л.Д. с соавт. [329]. Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самцах, которым ежедневно внутрибрюшинно вводился бихромат калия (из расчета 0,028, 0,28, 2,8 мг/кг) на протяжении всей величины сперматогенного цикла (48-50 дней). Изучение эмбрионального материала от интактных самок после скрещивания с «затравленными» самцами свидетельствует о снижении процента беременностей и количества живых плодов; увеличении резорбированных эмбрионов, показателей общей эмбриональной, доимплантационной и, особенно, постимплантационной гибели животных по отношению к контролю.

Оценка исследования гонадотропного действия тяжелых металлов сопряжена с необходимостью изучения состояния сперматогенеза, которая включает в себя значительное количество тестов, касающихся морфологического исследования состояния сперматогенного эпителия [330]; оценку состояния яичников рекомендуется проводить в стадии эструс или проэструс в связи с

необходимостью дальнейшего подсчета структурно-функциональных элементов в яичнике и исследования активности гонадотропной функции гипофиза; определяют также отношение массы обоих яичников к массе тела [331, 332]. Интегральной оценкой воздействия тяжелых металлов на половую функцию является оценка фертильности, которая включает в себя выявление индекса фертильности, индекса гестации, индекса выживаемости и индекса лактации.

Пероральное введение кроликам и собакам в течение 3-545 дней субтоксических доз бихромата калия (в виде 0,1% раствора вместе с пищей) вызывало значительные морфологические изменения в гонадах. У самцов на 180 день и в более поздние сроки опыта в стенках семенных канальцев и семявыводящих протоков, в участках разрастающейся соединительной ткани отмечено накопление кислых мукополисахаридов. Выявленные атрофия эпителия и дистрофические изменения клеток Сертоли и Лейдига расценены как следствие снижения внутрисекреторной и спермообразующей функции семенников. В те же сроки опыта в яичниках самок выявлены склеротические и атрофические изменения. Разрастающаяся фиброзная ткань вызывала нарушение процессов формирования и созревания приморбиальных фолликулов. Указанные изменения сопровождаются дисгормональными расстройствами и могут служить причиной нарушения репродуктивной функции при хромовой интоксикации [238, 333].

У самцов крыс был выявлен прямой токсический и мутагенный эффект на гонады при внутрибрюшинном поступлении бихромата калия в течение уже одного сперматогенного цикла в большом диапазоне доз (1/10, 1/100, 1/1000 от ЛД₅₀). При исследовании эпидидимальных сперматозоидов отмечается тенденция к снижению общей концентрации клеток и статистически значимое увеличение морфологически аномальных форм во всех подопытных группах. В мазках из гомогената семенников выявляется уменьшение общей популяции герминативных клеток в семенных канальцах; изменение процессов деления и дифференцировки клеток, отражающиеся в увеличении количества aberrантных митозов и мейозов, доли многоядерных половых клеток и сперматид, содержащих микроядра [329, 334-]

336]. Авторы приходят к выводу, что в указанных условиях эксперимента одним из возможных механизмов гонадотоксичности шестивалентного хрома является активация процессов перекисного окисления липидов и подавление систем антиоксидантной защиты в тканях семенников [337].

Изучение репродуктивной функции самок рыжей полевки на территориях природных биогеохимических провинций по хрому, кобальту и никелю показало увеличение количества и размеров фолликулов в яичниках неполовозрелых самок рыжей полевки, связанное с действием солей хрома на гонадотропную функцию гипофиза и интенсификацию функции щитовидной железы [338]. При этом у исследуемых животных обнаружено увеличение индекса надпочечника, снижение индекса упитанности и гепатосупраренального коэффициента с усилением функции коры надпочечников.

Клинические наблюдения указывают на повышенную общую и гинекологическую заболеваемость женщин-работниц хромовых производств, увеличение которой связывается с непосредственным воздействием хрома на организм. Было установлено, что у женщин с повышенным содержанием хрома в ретроплацентарной крови роды протекали с осложнениями. Самым частым из осложнений в родах у работниц хромового производства были разрывы промежности, преждевременное отхождение вод, слабость родовой деятельности и гипотоническое кровотечение; при беременности у этих работниц чаще наблюдались поздние токсикозы и угроза прерывания беременности [339]. Было установлено, что среднее количество хрома в моче у работниц хромового производства выше, чем допустимая норма во всех трех триместрах [340]. В первом и втором триместрах беременности при осложненном течении ее содержание хрома составило 25,4 и 25,3 мкг/л, а при нормальном течении беременности соответственно 16,0 и 20,3 мкг/л (допустимая норма хрома от 0 до 15 мкг/л). В дальнейших исследованиях было показано, что содержание хрома в моче при всех гинекологических заболеваниях у работниц хромового производства значительно выше, чем в контрольной группе [341]. Так, концентрация хрома в моче у этих работниц с фибромиомой матки составило $38,3 \pm 9,1$ мкг/л, а у женщин контрольной группы – $8,2 \pm 2,8$ мкг/л; при эрозиях шейки матки соответственно $22,4 \pm$

$4,8$ мкг/л и $4,4 \pm 1,9$ мкг/л; при нарушениях менструального цикла – $16,9 \pm 5,3$ и $7,8 \pm 1,7$ мкг/л.

Оценка генеративной функции женщин хромового производства показала, что из числа обследованных женщин 83% страдало заболеваниями органов гениталий: у 31% выявлено нарушение овариально-менструального цикла, у 30% выявлены эрозия шейки матки и кольпиты, у 15% диагностированы воспаления придатков матки, у 11% установлена фибромиома матки [342]. Изучение осложнений беременности и родов у обследованных позволило выявить высокую частоту невынашивания беременности, возникновение поздних токсикозов. В родах у них отмечалась слабость родовой деятельности, кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периоде. Высокий уровень вторичного бесплодия у женщин, занятых на хромовом производстве, увязывается с нарушением функции яичников, проявляющейся в гипострогенемии [343]. У этой категории женщин, имеющих длительный производственный контакт с хромом и его соединениями, показатели шеечного индекса и концентрации прогестерона были ниже, чем в контрольной группе. Различные формы нейро-эндокринных нарушений выявлены у работниц ПО «Хромпик» уже в молодом, детородном возрасте, что обуславливают высокую частоту гормонозависимых опухолей [344]. Изменения в репродуктивной системе (нарушение менструального цикла, развитие гормонозависимых опухолей и хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков) оказывают отрицательное влияние на течение беременности, состояния фетоплацентарной системы и плод.

Длительное наблюдение за беременными женщинами – работницами хромового производства и беременными женщинами, проживающими в непосредственной близости от завода, позволило выявить повышенное содержание хрома в крови и моче у обследованных женщин по сравнению с женщинами контрольной группы. На 32 неделе беременности содержание хрома в крови составляло у женщин-работниц 247,9 мкг%; у женщин, проживающих вблизи завода – 119,9 мкг% и в контроле – 18,7 мкг%, а в моче – 99,8 мкг/л и 47-4,5 мкг/л соответственно. В венозной пуповинной крови содержание хрома составило

соответственно: 175,5 и 66,4 мкг% против 37,4 мкг% в контроле. Уровень хрома в плаценте обследованных женщин составлял соответственно 16,2; 1,79 и 4,0 мкг%, а в грудном молоке – 11,9; 2,0 и 3,09 мкг%. Эти данные указывают на то, что хром способен проникать через плаценту и поступать в грудное молоко, а также в организм плода и ребенка [345, 346]. У работниц хромового производства отмечена высокая частота акушерской патологии и токсикозов беременности. Исследование содержания хрома в тканях плода и плаценты (абортный материал), полученных на 12 неделе беременности у женщин-работниц хромового производства и женщин, не контактирующих с хромом показало, что в подопытной группе содержание хрома в тканях плода составляло 114 мкг%, плаценты – 13,5 мкг%, при 9,28 и 3,0 мкг% в контроле.

Следовательно, несмотря на незначительное число работ в области изучения эмбриотропного и гонадотропного действия хрома и его соединений, по этой проблеме существует определенная системность исследований, даже несмотря на то, что токсикологические и клинические наблюдения проводились в разные годы и независимо друг от друга. Приведенный научный материал обеспечил возможность определить одно из главных звеньев, ответственных за развитие акушерско-гинекологической патологии. В экспериментальных опытах убедительно показано, что хром и его соединения обладают выраженным эмбриотропным, тератогенным и гонадотропным действием. Последнее и лежит в основе особенностей клинического течения гинекологических заболеваний, осложнений беременностей и родов у работниц хромовых производств.

Глава 7. Кожно-раздражающее, сенсibiliзирующее и иммунотоксическое действие хрома и его соединений

Кожно-раздражающее действие

Большинство промышленных веществ, включая и соли тяжелых металлов, в той или иной степени обладают раздражающими свойствами. Соли тяжелых металлов приводят к коагуляции белков, а механизмы их кожно-раздражающего действия, как правило, определяются такими факторами как pH, валентность и способность к диссоциации, растворимости в воде и липидах. Помимо непосредственного кожно-раздражающего эффекта воздействие тяжелых металлов сопровождается рефлекторными и гуморальными проявлениями, которые приводят к функциональным и морфологическим изменениям как на месте контакта, так и во внутренних органах. В целостном организме эти процессы, обусловленные прямым и опосредованным действием, тесно связаны между собой и в комплексе образуют проявления воспалительной реакции. В свою очередь, интенсивность и течение воспалительной реакции зависят не только от свойств раздражающего вещества, его концентрации и времени экспозиции, но и от состояния организма и локализации процесса, а также резистентности ткани.

При попадании на кожу раздражающие вещества вызывают развитие контактного дерматита, характеризующегося развитием воспалительных изменений (гиперемия, отек, наличие трещин, изъязвлений, кровоизлияний, появления пузырей, наполненных прозрачной желтоватой жидкостью и др.). О функциональных изменениях кожи при отсутствии видимой реакции (особенно при повторных аппликациях вещества) свидетельствуют сдвиг pH кожи в щелочную сторону и снижение ее нейтрализующей способности. В поддержании кислой реакции верхних слоев эпидермиса особую роль играют буферные системы кожи. Понижение устойчивости буферных систем кожи рассматривается как фактор, способствующий возникновению профессиональных дерматозов [347].

За порог раздражающего действия вещества на кожу принимается минимальное его разбавление, вызывающего эффект у

50% животных (определяют для веществ, относящихся к 1-3 классам по степени выраженности раздражающего действия на кожу). Регистрируются также минимальное разбавление вещества, не вызывающее раздражение кожи. Вещества, оказывающие резко выраженное и чрезвычайно сильное раздражающее действие на кожу (4-10 класса), относятся к опасным при попадании на кожу и слизистые оболочки глаз. На основании оценки степени эритемы и интенсивности отека кожи, которые выводятся согласно балльной системе, определяется интегральный показатель выраженности раздражающего действия на кожу и соотношение химического вещества к тому или иному классу опасности [200].

О степени выраженности раздражающего действия того или иного химического вещества и о его специфичности судят по величине соотношения порога острого действия по интегральным показателям (Lim_{ac}) и порога остро-раздражающего действия (Lim_{ir}), обозначенного как «зона» раздражающего действия (Z_{ir}). Если $Z_{ir} > 1$, то проявления раздражающего действия вещества преобладают над общими, интегральными симптомами интоксикации. В этом случае химическое вещество следует считать обладающим специфическим раздражающим действием на организм. Если $Z_{ir} \leq 1$, то вещество обладает раздражающими свойствами, но основные и наиболее ранние проявления интоксикации не связаны с его раздражающим эффектом [348].

Наиболее часто при отравлении соединениями, обладающими раздражающими свойствами, страдают не только кожа, но и органы дыхания и слизистые оболочки глаз. Острое ингаляционное отравление химическими веществами, включая тяжелые металлы, характеризуется воспалением дыхательных путей и легких. В тяжелых случаях возникает отек легких. Последствия острого отравления могут наблюдаться в течение ряда лет. При длительном вдыхании раздражающих веществ могут развиваться хронические воспалительные изменения в верхних дыхательных путях (риниты, фарингиты и др.), трахеи, бронхах и легких. В далеко зашедших случаях возникают склеротические изменения легочной ткани (эмфизема, пневмосклероз и др.). Локализация поражений дыхательного тракта раздражающими веществами при ингаляции во многом определяется их растворимостью в воде. Так, легкорастворимое вещество

абсорбируется из вдыхаемого воздуха на первой же влажной поверхности, вследствие чего страдают верхние дыхательные пути. Напротив, малорастворимые в воде соединения проникают в глубокие отделы дыхательного тракта и поражают в основном терминальные отделы бронхиол и ацинусы. При оценке раздражающего действия на глаза учитывается реакция роговицы, радужной оболочки и конъюнктивы [200]. При этом, особое внимание обращается на степень гиперемии и отека конъюнктивы (согласно балльной системе), состояние сосудов склеры и роговицы, прозрачность роговицы и ее повреждения (согласно балльной системе), на реакцию радужной оболочки глаза на свет, на изменение ее цвета, наличие кровоизлияний и деструкции (согласно балльной системе).

Хром и его соединения проникают через неповрежденную кожу лягушек и морских свинок и, в меньшей степени, через кожу кроликов. Хром легко проникает через кожу трупов людей. Проникновение хрома через кожу усиливается при увеличении дозы и длительности воздействия, а также под влиянием органических растворителей, слабых кислот и щелочей [349]. Контакт с хромовыми соединениями изменяет биомеханические свойства кожи – растяжимость, эластичность, упругость. Каждое из них имеет свою динамику изменений. Наиболее ранние изменения кожи касаются упругих свойств, а наиболее поздние изменения затрагивают ее растяжимость [350].

Динамика развития и регенерации хромовых язв у морских свинок изучалась на фоне предварительного повреждения кожи с последующей аппликацией (в течение 1 минуты 3 дня подряд) хромовых щелоков, содержащих бихромат натрия и калия в концентрации 6,5, 12,6, 60 и 160 г/л. При этом выделяли 4 стадии заболевания: донекротическую (4-7 дней); некротическую с появлением струпа (14-15 дней); стадию отторжения струпа (10-14 дней); стадию заживления. Сопоставление действия на кожу морских свинок шестивалентного и трехвалентного хрома, которые втирали в кожу в виде 50% водной взвеси окиси хрома, выявило существенные различия. Шестивалентный хром вызывал образование типичной хромовой язвы вследствие его коагулирующего действия и слабо выраженной воспалительной реакции, тогда как трехвалентный хром вызывал образование

внутридермальных абсцессов вследствие повышения проницаемости стенок сосудов и активации процесса миграции лейкоцитов [251, 351].

Изучение действия на кожу хрома хлорного показало, что он обладает более выраженным местным действием по сравнению с хромаммиачными квасцами. При аппликациях 50% раствора CrCl_3 у кроликов возникали изъязвления, сходные по клинической картине с теми, которые развиваются при аппликациях бихромата калия. Хромаммиачные квасцы вызывали лишь незначительное шелушение и сухость кожи на месте нанесения и не оказывали общерезорбтивного действия. Гистологические исследования показали, что наибольшие изменения как по интенсивности, так и по экстенсивности, выражающиеся в дезорганизации и растворении основного вещества, наблюдаются при действии бихромата калия, несколько меньшие – при аппликации хрома хлорного, и совсем небольшие – при действии хромаммиачных квасцов [37].

Хромовый ангидрид, хроматы и бихроматы аммония, натрия и калия (особенно их горячие растворы), вызывают тяжелые ожоги, ограниченные и диффузные дерматиты, эрозии, язвы и экземы [17, 18]. Чаще всего поражаются кожа кистей рук, предплечья, нижней трети голени, открытых частей шеи и лица. В наибольшей степени соединения хрома оказывают влияние на поврежденную кожу в местах ссадин и царапин. Растворимые соединения хрома вызывают также поражения неповрежденной кожи [17]. У лиц, контактирующих с хромовыми соединениями, дерматит имеет затяжной характер. После прекращения контакта с соединениями хрома, заболевание обычно заканчивается, но иногда может продолжаться достаточно долго [17]. При продолжительном контакте с хромом дерматиты могут трансформироваться в экзему [17, 349].

У работающих с соединением шестивалентного хрома (хромовой кислоты, хроматов и бихроматов) возможно развитие круглых язв кожи с твердыми и крутыми краями. Образование их связывают с некротизирующим действием ионов хрома. Клинически язвы характеризуются болезненностью, склонностью к инфицированию, медленным заживлениям [17]. Хромовые язвы и эрозии, а также острые дерматиты возникают особенно часто в первые 6 месяцев работы. Среди всех профессиональных

заболеваний кожи, вызванных хромом, 71,1% составляют дерматиты и 27,3% – экземы. Средняя продолжительность контакта с соединениями хрома составляет от 1 месяца до 1 года в случае дерматита, и от 4 до 10 лет – в случае экземы [349].

Дерматотропная активность хрома может развиваться в результате облигатного, факультативного первично-раздражающего и сенсибилизирующего действия хрома и его соединений. В цехах сепарации феррохромовых саморассыпающихся шлаков, которые образуются при выплавке феррохрома из хромовой руды, у 21,7% рабочих отмечались профессиональные дерматозы. В их структуре 55,4% пришлось на эпидермиты, 28,9% - на аллергические дерматиты и экзему, 15,7% - на контактные дерматиты [352]. Частота и клинические формы профдерматозов в глиноземных цехах связаны с особенностями состава исходного сырья и технологического процесса. Так, в гидрохимических переделах распространенность профессиональных алергодерматозов варьирует от 2,8 до 5,91%; у рабочих спекательных переделов частота аллергических дерматозов составляет 2,1-6,43% [352]. Контактные дерматиты развивались также от раздражающего действия щелочи у рабочих гидрохимических и спекательных переделов.

Соединения хрома могут приводить к тяжелым ожогам кожи и сопровождаться острой интоксикацией, связанной с всасыванием этих соединений. Хромовые ожоги кожи, несмотря на их незначительную глубину и ограниченную поверхность, протекают тяжело, сопровождаются симптомами острого отравления и дают высокую летальность. Наблюдение за больными, получившими ожоги 1-2 степени при воздействии соединениями хрома в пределах 13-35% поверхности тела, показало наличие развития тяжелой острой интоксикации, характеризующейся соответствующей клинической симптоматикой. Смерть наступила в течение 1-2 суток с момента поступления от острой недостаточности почек [353]. Проведенные в дальнейшем исследования выявили значительные морфологические и гистохимические нарушения во внутренних органах. Общими нарушениями для всех исследованных органов являлись полнокровие сосудов, мелкоочаговые кровоизлияния, наличие в стенках сосудов, особенно во внутреннем слое большого количества шифф + веществ и белков.

При обследовании рабочих хромового производства было установлено, что подавляющее число повреждений органов зрения составляли ожоги хромовыми соединениями. Осмотр век, конъюнктивы и роговицы у этой группы работающих показал редкую встречаемость конъюнктивитов, блефоритов и отсутствие хромовых язв на коже век. В то же время попадание жидкого или сухого соединения хрома на роговицу или конъюнктиву вызывало ожоги. Степень повреждения глаз зависела от химического состава воздействующего агента, его количества и срока оказания самопомощи и первой медицинской помощи. Всего под наблюдением было 142 пострадавших, из них у 91,6% были ожоги хромовыми соединениями, у 5,6% - сернистым натрием, у 1,4% - щелочью, у 0,7% - сернистым ангидридом и у 0,7% - кальцинированной содой. Ожоги 1 степени отмечались у 81% больных, 2 степени – у 17,6%, 3 степени – у 1,4% [354]. Наиболее частые химические ожоги глаз выявлены у аппаратчиков, слесарей, электриков, грануляторщиков, плавильщиков, расфасовщиков и разнорабочих.

Сенсибилизирующее и иммунотоксическое действие

Загрязнение различных объектов окружающей среды тяжелыми металлами способствует алергизации населения, что может выражаться как бессимптомной сенсибилизацией, так и такими тяжелыми заболеваниями как аллергическая бронхиальная астма, экзема, токсико-аллергическими болезнями, гранулематозами и др. В настоящее время аллергенный эффект доказан для хрома, никеля, кобальта, марганца, бериллия, платины, палладия, циркония, лития, иридия, родия, золота. Имеются данные о возможном сенсибилизирующем действии молибдена. Алергенностью обладают не только сами металлы, но их соли и сплавы [355].

Результатом взаимодействия тяжелых металлов с иммунной системой может быть не только гипоактивность (супрессия функции), но и гиперактивность, включающая такие иммунологические феномены, как аллергия, аутоиммунные реакции, контактная гиперчувствительность приводящих к бронхиальной астме, дерматитам, крапивнице, иммунной

гемолитической анемии и другим аутоиммунным заболеваниям. Снижение функции иммунной системы под влиянием этих химических веществ вызывает вторичные иммунодефицитные состояния по Т- и В-типу и смешанного характера.

При анализе особенностей токсического и аллергического действия металлов, включая хром и его соединения, порой бывает очень трудно найти конкретную связь и зависимость между эффектами общерезорбтивного токсического или местнораздражающего действия и реакциями сенсибилизации организма. Можно лишь определенно указать на то, что аллергическим действием обладают токсичные металлы, активно реагирующие с белками. Интоксикация такими металлами обычно включает в себя комплекс проявлений общетоксического и сенсибилизирующего действия. Учитывая тот факт, что хром и его соединения непосредственно влияют на биомакромолекулы пагубное его воздействие на организм сопряжено с общетоксическим, сенсибилизирующим и иммунотоксическим действием [356].

В патогенезе патологического процесса, развивающегося в организме в условиях повышенного поступления хрома и его соединений, общим является стрессовое влияние на регуляторную нейроэндокринно-медиаторную систему, сопровождающееся активацией выработки катехоламинов, гормонов коры надпочечников и других систем, с последующим истощением многих из них. На первый план выступают регуляторные нарушения. Это же касается и изменений в иммунокомпетентной системе, где происходит вовлечение в процесс Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, иммуноглобулинов, нейтрофильных и других лейкоцитов. Сдвиги в иммунитете, как правило, носят фазовый характер, и ведущее место принадлежит дисрегуляторным нарушениям в этой системе. Развивающаяся при этом болезнь характеризуется не одним, а чаще многими синдромами, которые комбинируются между собой в различных вариантах. Первично шоковый орган (очаг поражения) чаще обусловлен путями проникновения аллергена в организм, но вскоре происходит вовлечение в патологический процесс многих систем и органов. В основе своей эти болезни носят профессиональный характер, но могут рассматриваться и как аллергические, хотя в отличие от

чисто аллергических болезней при металлоаллергозах, наряду с иммунными нарушениями, большое значение играют механизмы общетоксического действия и гистаминолиберация.

При всем многообразии приемов изучения сенсibilизации к химическим загрязнителям в основе экспериментов на животных и эпидемиологических исследований у различных групп населения лежат единые принципы: применение при аллергологическом и иммунологическом тестировании самих загрязнителей (гаптенов), а не искусственных конъюгатов с белками; единые методы иммуноаллергодиагностики; использование в эксперименте в качестве лабораторных животных морских свинок, чувствительность которых наиболее близка к таковой человека; учет зависимости «доза-время-эффект», исходя из концепции пороговости сенсibilизирующего действия. При этом схема токсиколого-аллергических экспериментов включает 2 этапа. Цель 1 этапа – выявление сенсibilизирующего действия методами экспресс-сенсibilизации; цель 2 этапа – оценка опасности развития сенсibilизации при поступлении вещества в организм путями, аналогичными реальным. Обязательным этапом при токсиметрии подозреваемых аллергенов является обнаружение у сенсibilизированных животных иммунологических специфических реакций (часто используется тест специфической агломерации лейкоцитов, тест специфического лизиса лейкоцитов, тест повреждения нейтрофилов), используются также серологические тесты [355, 357].

Введение в желудок крыс 5 мг бихромата калия в день в течение 30 дней с последующим (через 2 недели) воздействием разрешающей дозы (накожная аппликация 0,5% бихромата калия) вызывало выраженную аллергическую реакцию с высоким уровнем агглютинации лейкоцитов. В условиях эксперимента выявлены видовые различия по отношению к сенсibilизирующему эффекту хрома. Введение хрома в желудок кроликов в дозе 1 мг/кг в течение 85 дней не приводило к развитию аллергических реакций в ответ на аппликацию 0,01%, 0,1% и 1% водных растворов хрома на кожу. Аллергические реакции не возникали и на 103 день опыта при введении хрома под кожу в тех же концентрациях. Введение той же дозы хрома морским свинкам сопровождалось (через 3 недели) положительной реакцией в ответ на аппликацию 0,25% раствора

бихромата калия на кожу. В то же время при нанесении на кожу морских свинок растворов окиси хрома даже через 1,5 месяца от начала воздействия аллергическая реакция отсутствовала [358, 359]. Данный опыт показал наличие сенсibilизации к хрому при введении его через желудочно-кишечный тракт и более высокую чувствительность морских свинок по сравнению с кроликами и крысами.

Изучение вопроса о влиянии сенсibilизации к хрому на развитие повышенной чувствительности немедленного типа (ПЧНТ) к бактериальному антигену показало, что развившаяся сенсibilизация под воздействием хрома сохраняется и не изменяется под влиянием бактериального антигена (опытная группа сенсibilизировалась сначала хромом, а затем бактериальным антигеном). Хромовая аллергия на морских свинках моделировалась путем перорального введения бихромата калия из расчета 0,01 мг/кг в течение 30 суток. Сенсibilизация к хрому выявлялась тестами аллергодиагностики на 44 и 90 сутки опыта *in vitro*: реакцией специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ), дегрануляцией тучных клеток (РДТК). Сенсibilизация к шестивалентному хрому на 44 сутки выявлена у 80% животных; процент положительных реакций составил для РСЛЛ – 53,5%, РСАЛ – 41,6%, РДТК – 33,3%. Повторное тестирование уровня сенсibilизации к бихромату калия на 90 сутки выявило его сохранение в 71% случаях; процент положительных реакций составил соответственно для РСЛЛ – 50%, РСАЛ – 33,3%, РДТК – 16%. По индексу анафилактического шока различий в опытной и контрольной группах не выявлено. Реакция пассивной кожной анафилаксии (РПКА) в опытной группе была положительной в 33% случаев, в 62% в контрольной, где сенсibilизация осуществлялась только бактериальным антигеном [360].

Сенсibilизирующее действие хрома было показано в дальнейших исследованиях, касающихся аллерго-иммунологической оценки развития экспериментальной язвы желудка при сенсibilизации к хрому [361]. Динамика изменения аллергостатуса, оцениваемая реакциями специфической агломерации и лизиса лейкоцитов, реакцией специфического гемолиза и дегрануляции тучных клеток, реакцией бластной

трансформации лимфоцитов (РБТЛ) свидетельствовала о наличии сенсibilизации в 60% случаев как в 1-ой, так и 2-ой группах экспериментальных животных. Опытные животные (морские свинки) сенсibilизированы накожными аппликациями 2,5% раствора бихромата калия; на 21 сутки эксперимента в обеих группах воспроизведена модель язвы. Спустя 26 дней от начала опыта животным 2-ой группы проведена гастральная провокационная проба 0,5% раствором бихроматом калия; у морских свинок 3-й группы модель язвы воспроизведена без сенсibilизации. Найденные изменения указывают на то, что проведение провокационных тестов не снижает степени сенсibilизации. Уменьшение числа положительных РДТК и РБТЛ, вероятно, обусловлено фиксацией реагинов в клетках на месте введения антигена и эмиграцией сенсibilизированных лимфоцитов из сосудистого русла. Это предположение подтверждается низким уровнем лейкоцитоза и нормальным ответом В-лимфоцитов на митоген у животных получивших хром. У всех сенсibilизированных животных выявлено снижение ответа Т-лимфоцитов на фитогемагглютинин (ФГА).

Наличие сенсibilизирующего и иммуноотропного действия хрома было показано в опытах, где морские свинки получали бихромат калия с питьевой водой в дозе 1 мг/кг в течение 30 суток, 2 – 45 суток, 3 – 90 суток. Анализ показателей иммунной системы свидетельствует о том, что во всех опытных группах наблюдается более чем 2-кратное снижение количества лейкоцитов, наиболее выраженное после 90 дней затравки. К этому же сроку хромовой интоксикации определялись и наиболее высокие показатели РСАЛ, РСЛЛ и РДТК. Достоверное уменьшается абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов. Результаты натурного эксперимента (проведены на крысах, которые содержались на территории хромового производства в течение 2 и 4 недель по 6 часов каждый день) также подтверждают наличие сенсibilизирующих свойств и иммуноотоксичность бихромата калия [362].

Соединения хрома вызывают аллергические дерматиты и экзему у работающих, имеющих непосредственный контакт с этими химическими веществами. При повторном контакте рабочих с цементом возникают «цементные дерматиты» и «цементные экземы», которые носят аллергический характер и связаны с

действием соединений хрома, присутствующих в цементе в виде примесей [41]. В последние годы все более значительную роль в патогенезе хронической интоксикации хромом играет аллергический компонент, связанный с развитием гиперчувствительности замедленного типа к соединениям хрома [320]. При обследовании рабочих хромовых заводов у 16,5% из них выявлена повышенная чувствительность к хрому с развитием экземы через 6-9 месяцев [363].

Учитывая, что установление сенсibilизации к гаптену по наличию одного положительного аллерготеста не является корректным, нами была проведена комплексная оценка состояния сенсibilизации и иммунологической реактивности у рабочих основных цехов (цеха № 1, 2, 3, 4, 5, 6) АО «АЗХС», где были обследованы ведущие профессиональные группы рабочих: аппаратчики, дробильщики, шихтовщики, чистильщики, транспортировщики, укладчики, а также рабочие вспомогательных цехов [364, 365]. Использовали следующие аллерготесты – РСАЛ, РСЛЛ, РДТК и РСБТЛ. Анализ полученных данных показал, что у рабочих основного производства выявляется различный уровень сенсibilизации к хрому. В частности у 100% рабочих цеха № 5 выявляется два и более позитивных аллерготеста. В цехе № 1 и 2 выявлено по два и более положительных аллерготеста соответственно у 16,5% и 50% обследованных. В цехе № 4 число лиц с двумя и более положительными реакциями составило 36%.

По результатам аллерготестирования (РСАЛ, РСЛЛ, РДТК, РСБТЛ) была показана связь аллергизации взрослого населения, проживающего недалеко от заводов по производству хрома, с загрязнением окружающей среды комплексом тяжелых металлов и, в частности, с соединениями хрома [366]. При этом было установлено, что у населения проживающего в районах города, непосредственно примыкающих к промышленной зоне, процент числа положительных аллерготестов был значительно выше, чем у населения, проживающего в других районах города. В зависимости от районов проживания количественные уровни аллергологических иммунных тестов у детского населения были разные. Так, из числа обследованных нами лиц две и более положительных пробы имели 55% детей из первого района, 25% из второго и 10% из третьего. Так, РСАЛ в первом, втором и третьем районах города составила

соответственно $3,04 \pm 0,27$, $1,81 \pm 0,22$, $1,10 \pm 0,19$ (норма не $> 1,4$); РСЛЛ – соответственно $14,22 \pm 0,7$, $11,43 \pm 0,5$, $8,81 \pm 0,9$ (норма не $> 10\%$); РДТК – соответственно $13,0 \pm 0,9$, $11,7 \pm 0,8$, $9,3 \pm 1,1$ (норма не $> 10\%$); РСБТЛ – соответственно $7,9 \pm 0,4$, $6,6 \pm 0,6$, $2,1 \pm 0,4$ (норма не $> 5\%$). Учитывая, что состояние сенсibilизации указывает на наличие того или иного иммунодефицита, нами в дальнейших исследованиях были изучены показатели иммунитета как у рабочих хромовых производств, так и взрослого и детского населения.

Химическая сенсibilизация к солям хрома и формальдегида была установлена у девочек-подростков, проживающих в зоне воздействия крупного нефтехимического предприятия [367]. Сенсibilизация к хрому приводит к утяжелению течения ряда соматических и инфекционных заболеваний. Так, у больных с заболеваниями пояснично-крестцового отдела периферической нервной системы, имевших длительный производственный контакт с хромом, чаще, чем в контроле, выявлялись сегментарные и генерализованные вегетативно-сосудистые нарушения, синхронизационные сдвиги электроэнцефалограммы (ЭЭГ), повышение тонуса церебральных сосудов [368]. Сенсibilизация к хрому оказывает выраженное влияние на клиническое течение вирусного гепатита [369, 370] и дизентерии [369]. В сыворотке крови у детей в возрасте от 4 месяцев до 7 лет, страдающих различными формами пищевой непереносимости, были выявлены антитела класса IgG к автолизатам обычных и обогащенных хромом пекарских дрожжей и к водорастворимым фракциям автолизатов [371]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между аллергическими реакциями на зубные протезы из нержавеющей стали и гиперчувствительностью кожи к хрому и никелю [372, 373], к стальным зубным протезам, содержащих хром и кобальт [374, 375]. В эксперименте было установлено также наличие перекрестной хромовой и грибковой сенсibilизации [376].

Сенсibilизация к хрому не только оказывает влияние на течение соматических заболеваний, но и может способствовать их возникновению. В частности, выявлены некоторые патогенетические механизмы влияния сенсibilизации к хрому на состояние слизистой оболочки желудка и других отделов

пищеварительной системы. Установлено, что она способствует увеличению острого периода формирования язвы желудка, развитию эрозивного гастрита. Описана роль цитотропных антител в развитии и течении клинической картины заболеваний пищеварительной системы [377, 378]. Специфичность выявленных изменений подтверждена результатами экспериментальных исследований и постановкой провокационных тестов [360, 379]. Иммунотропное воздействие малых концентраций хрома оказывает значительное влияние на общую сопротивляемость организма к воздействию инфекционных агентов [217]. Интенсивное загрязнение объектов окружающей среды хромом и его соединениями может выражаться как бессимптомной сенсibilизацией, так и самыми разнообразными соматическими заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой, экземой, токсико-аллергическими болезнями. Аллерго-иммунологическое звено играет немаловажную роль и в вопросе нарушений репродуктивной функции у лиц, проживающих в техногенной хромовой биогеохимической провинции [345, 380, 381].

Наряду с сенсibilизирующим действием, токсические дозы хрома оказывают иммуносупрессивное действие. Ингаляционная затравка крыс бихроматом калия (500 мг на камеру, по 3 часа в день, в течение 2,5 месяцев) приводила к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов в крови в 1,5 раза и титра специфических антител в 3 раза по сравнению с контролем. При затравке крыс меньшими дозами (100 мг) в течение более короткого срока (1,5 месяца) титр специфических антител снижался в 2 раза по сравнению с контролем. Фагоцитарная активность лейкоцитов при этом не менялась [196]. Пероральное введение морским свинкам и кроликам 1% раствора бихромата калия в течение 1 месяца приводило к снижению титра специфических антител крови. Угнетение иммунного ответа связывают с гибелью клеток, ответственных за иммунные процессы [382]. Пероральное поступление бихромата калия и бензола и их смеси в организм крыс приводило к снижению показателей клеточного иммунитета (лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов, уровня фагоцитарных показателей), изменению соотношения микроэлементов в крови [383].

У больных с хронической хромовой интоксикацией (ХХИ) установлены иммунологические нарушения, связанные с резорбтивно-токсическим действием хрома. Начальные проявления ХХИ выявлены у 20 человек, второй степени тяжести – у 22; 31 человек составили «группу риска». Со стороны иммунной системы отмечался дефицит Т-лимфоцитов. Количественная диспропорция основных субпопуляций лимфоцитов у этой категории больных сопровождается их дисфункцией: падает содержание иммуноглобулинов основного класса; возрастает выработка противотканевых антител особенно к антигенам печени (в опытной группе $\log_2$ титра 6,0, в контроле – 2,1), и легких (в опытной группе $\log_2$ титра 5,75, в контроле – 1,2). При инкубации лейкоконцентрата с модельным антигеном «Cr + альбумин» наблюдается усиление продукции фактора, тормозящего миграцию лейкоцитов больных к ХХИ (в опытной группе индекс 0,68, в контрольной – 1,02). В «группе риска» не обнаружено статистически значимых различий с контролем ни по клеточным, ни по гуморальным показателям иммунитета [384].

У стажированных рабочих основных цехов АО «АЗХС» производственный контакт с соединениями хрома приводит к формированию Т-иммунодефицита. На это указывают статистически значимые различия в процентном и абсолютном содержании $T_{\text{лф}}$ у рабочих, занятых в основном производстве, по отношению к работникам вспомогательных цехов; выявлены статистические значимые различия и в уровне функционального ответа $T_{\text{лф}}$ на ФГА. При этом следует подчеркнуть, что если формирование иммунодефицита у рабочих цеха № 4 идет за счет увеличения $T_{\text{лф}}$ -хелперов, то у рабочих цеха № 5 за счет преобладания $T_{\text{лф}}$ -супрессоров. Это обуславливает риск развития гиперчувствительности замедленного типа у рабочих цеха № 4 и риск развития онкопатологии у рабочих цеха № 5 [364]. В целях выявления уровня выраженности синдрома иммунодефицита (СИД) использовали тесты II уровня. Почти у всех рабочих основного цеха № 2 выявлялся СИД 2-3 степени. При этом средний показатель СИД по всем изученным показателям составил $68,3 \pm 2,6\%$. В цехе № 3 СИД определялся на уровне 1-2 степени, средний показатель составил $34,8 \pm 3,2\%$. У лиц, работающих в цехе № 4 и 5, средний показатель СИД равнялся $36,2 \pm 3,6$ и $35,2 \pm 2,9$, соответственно,

что также соответствует 1-2 степени иммунодефицита. Аналогичный методологический подход к изучению состояния иммунитета был использован и на ОАО «Феррохром» АО ТНК «Казхром». Обобщая полученные данные можно заключить, что производственный контакт стажированных рабочих с хромом и его соединениями приводит к формированию Т-иммунодефицита. Оценка функциональной активности Т- и В-лимфоцитов в ответ на стимуляцию неспецифическими митогенами (ФГА) и ЛПС подтверждает основной вывод [385].

Известно, что в первые годы работы в условиях контакта с тяжелыми металлами, при небольшом по интенсивности их воздействии, у значительной части рабочих выявляется иммунный ответ на химическое вещество. Однако, интегральные показатели иммунной функции (количество и функциональное состояние основных популяций лимфоцитов, аутоиммунная функция, барьерные свойства кожи и слизистых оболочек, состояние фагоцитарных и бактерицидных свойств крови) сохранены или даже активированы, а состояние здоровья не нарушено. У части рабочих в этот период можно наблюдать признаки развития иммунологической толерантности низкой зоны (дозы) – усиление супрессорной функции лимфоцитов при нормальном количестве Т-лимфоцитов и отсутствии аллергических антител при слабовыраженных реакциях клеток крови на аллерген. Это истинная адаптация к воздействию аллергена в малой дозе, обеспечивающая возможность трудовой деятельности в условиях контакта с аллергеном.

При длительном контакте или более интенсивном воздействии тяжелых металлов часть рабочих на протяжении многих лет может сохранять невосприимчивость к аллергену вследствие развития иммунологической толерантности высокой зоны (дозы). Данное состояние характеризуется отсутствием не только серологических, но и клеточных реакций на аллерген, увеличением количества Т-лимфоцитов при активации супрессорной функции, понижением числа или функционального состояния В-клеток. Это состояние является компенсацией скрытой патологии, и отсутствие клинических признаков аллергического поражения достается организму с выраженной долей напряжения. У таких лиц, особенно при действии тяжелых металлов, возможна

активация аутоиммунных реакций, угнетение факторов естественного иммунитета и, как следствие этого, более частое развитие общих и острых хронических заболеваний.

У рабочих хромового производства с большим стажем работы в условиях воздействия химических аллергенов состояние иммунологической толерантности ослабевает, что выражается появлением в сыворотке крови соответствующих антител, положительных реакций клеток крови на аллерген *in vitro* или развитием аллергических реакций кожи на аппликации гаптена. Ослабление толерантности может сопровождаться и появлением жалоб аллергического характера, а также развитием общих острых и хронических заболеваний. При этом аллергические реакции на химические вещества часто осложняются аутоиммунными реакциями и микробной сенсibilизацией на фоне защитной адаптационной реакции на сам химический гаптен.

Таким образом, хром и его соединения обладают выраженным кожно-раздражающим и кожно-резорбтивным действием, обуславливающим не только местные изменения со стороны кожных покровов, но и системные нарушения со стороны отдельных органов и тканей. В генезе хромовой интоксикации исключительно важное значение отводится сенсibilизирующему и иммунотоксическому влиянию хрома и его соединений, которые, в свою очередь, определяют показатели общей реактивности и резистентности организма. Интенсивная сенсibilизация и угнетение Т-зависимого гуморального иммунного ответа сопровождается выраженными аллергическими и аутоиммунными эффектами.

Глава 8. Острая и хроническая хромовая интоксикация

Острые отравления металлами и их соединениями представляют собой одну из актуальных проблем токсикологии, их рассматривают как «химическую травму», развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы химического вещества. В реализации токсических эффектов этих химических веществ, включая хром и его соединения, важное значение имеют факторы, определяющие их развитие и, соответственно, течение токсикогенной и соматогенной стадий острых интоксикаций. Концентрационный фактор, коррелирующий с проявлениями клинических симптомов и дальнейшим развитием интоксикации, а также временной фактор, определяющий время пребывания токсической дозы металла в организме, характер его поступления и выведения, играют исключительно важную роль в развитии острых отравлений металлами. Определение динамики концентрационного и временного факторов позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы интоксикации, а также период резорбции в элиминации яда в токсикогенной фазе. Пространственный фактор, как известно, определяет пути поступления, выведения и пространство распределения эктополлютанта, которое во многом связано с кровоснабжением органов и тканей. При этом определенное количество металла в единицу времени поступает обычно в легкие, почки, печень, сердце и мозг – это так называемое динамическое распределение. Кроме того, наблюдается статистическое распределение металла, связанное со степенью его адсорбции и чувствительности к рецептору токсичности. Характер взаимодействия металлов и их соединений с организмом во многом связан также с возрастным и лечебным факторами.

Хроническая интоксикация хромом возникает в результате длительного систематического действия на организм этого металла в малых концентрациях. Высокая растворимость и наличие окислительных свойств у соединений хрома, способность к биоконцентрированию обуславливают не только токсичность хрома на биотическую составляющую окружающей среды, но и здоровье человека. В производственных условиях и территориях с сформировавшейся техногенной хромовой биогеохимической провинцией особую актуальность приобретают болезни и

патологические состояния, развившиеся у населения под воздействием вредных факторов среды обитания в виде «специфической» и «неспецифической» патологии. Экологически зависимые заболевания (отдаленные медицинские последствия) проявляются соматической, инфекционной, онкологической патологией, дисморфогенезом, нарушениями репродукции, эколого-генетическими эффектами, повышением восприимчивости к обычным факторам риска.

Острая хромовая интоксикация

В клинической практике острые отравления соединениями хрома встречаются достаточно редко. Возможность развития этих отравлений возникает при случайном или намеренном (с целью суицида) приеме соединений хрома внутрь, а также при авариях или несчастных случаях на производстве. При этом клинические проявления острой хромовой интоксикации во многом зависят от концентрации химического вещества и путей его поступления в организм, времени действия токсического агента (экспозиции) и, естественно, быстроты оказания неотложной медицинской помощи.

Соединения хрома (хромовый ангидрид, окись хрома, бихроматы калия и натрия, хромовые квасцы, хромовая кислота), проникая в организм ингаляционным путем, вызывают преимущественно поражения органов дыхания, а некоторые из них могут раздражать слизистые оболочки глаз. Соединения хрома действуют преимущественно на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов; в патологический процесс могут вовлекаться и глубокие отделы органов дыхания. Клинические признаки при воздействии этих веществ, как правило, развиваются после латентного периода различной продолжительности. Возникшая воспалительная реакция в легочной ткани зачастую сопровождается значительными морфологическими изменениями и гибелью тканевых элементов. Острое токсическое поражение органов дыхания может проявляться в виде острого токсического ларингофаринготрахеита, острого токсического бронхита, острого токсического бронхиолита, острого токсического отека легких и острой токсической

пневмонии. Каждый из этих синдромов имеет соответствующую клиническую симптоматику, методы диагностики и лечения.

Острые отравления, вызванные вдыханием тумана хромовой кислоты в концентрации 20-30 мг/м³, приводили к поражению глубоких отделов дыхательных путей: возникало затрудненное дыхание и боли в груди, которые сопровождались одышкой, цианозом, кашлем с мокротой. В ряде случаев развивался плеврит. Известны острые, в том числе и смертельные, отравления хроматом и дихроматом калия. У пострадавших наблюдалась острая недостаточность почек с анурией, гиперкалиемией, ацидозом и азотемией. Нарушается антиоксидантная функция печени, возникают выраженные изменения в центральной и периферической нервной системе, страдает функция сердечно-сосудистой системы. При менее тяжелых отравлениях в первые дни отмечен насморк, носовые кровотечения, явления острого ринита, нередко в сочетании с поражением придаточных полостей носа и прободением носовой перегородки [18, 59].

Как известно, порог раздражающего действия аэрозоля Cr(VI) для наиболее чувствительных лиц выявляется на уровне 0,0025 мг/м³, концентрация 0,0015 мг/м³ не вызывает эффекта [19]. В то же время явления раздражения слизистой верхних дыхательных путей в виде гиперемии, ринита, фарингита, бронхита отмечены при концентрации 0,1 мг/м³. Для хромовой кислоты, при пероральном ее поступлении, смертельная доза относительно человека составляет 1,0-2,0 г; смертельная доза бихромата калия равна 6,0-8,0 г; смертельная доза калия хромата, калия бихромата и хромовой кислоты для человека равна 5,0 г [386].

В литературе приводятся также сведения о 20 случаях острых интоксикаций бихроматом калия и бихроматом аммония при приеме их внутрь. Эти вещества были приняты с суицидальной целью в дозе от 2 до 10 г с водой. 7 случаев закончились летальным исходом, 14 – выздоровлением. Клинические проявления острой хромовой интоксикации сопровождались явлениями острого токсического гастроэнтерита, артериальной гипотонией, вплоть до развития коллапса. Изменения со стороны почек выявляются с первых часов и характеризуются гематурией, протеинурией, олигурией. На 2-4 сутки проявляются признаки острой почечной

недостаточности. Поражение печени характеризуется развитием острой токсической гепатопатии. У большинства больных, погибших от отравления бихроматом калия и аммония, интоксикация осложняется развитием очаговой пневмонии. Непосредственно причиной смерти больных чаще всего являлись острая сердечно-сосудистая недостаточность и острая почечно-печеночная недостаточность. На секции морфологическая картина характеризовалась изменениями со стороны пищеварительного тракта, дистрофическими изменениями мышцы сердца, печени и почек. Отмечались множественные кровоизлияния под эпикардом, плеврой, капсулой печени, слизистой оболочки желудка и кишечника; встречаются и очаговые кровоизлияния в ткани легких [387].

Острая хромовая интоксикация имела место и при кожно-резорбтивном воздействии соединениями хрома. Несмотря на то, что площадь хромового ожога не превышала 13-35% поверхности тела и глубина ожога была относительно небольшой (I-II степени) интоксикация протекала очень тяжело; из 5-ти больных у 4-х, несмотря на проводимую интенсивную терапию, наступил летальный исход. Состояние экзотоксического шока, в котором эти больные поступили в клинику, сопровождалось выраженным беспокойством (больные мечутся и стонут от боли), жалобами на общую слабость, головокружение, тошноту, озноб, боли в месте ожога, а также в области груди и живота. Объективно отмечается повторная рвота с примесью крови, бледность и цианоз кожных покровов, гиперемия зева, обложенный язык. На ожоговых поверхностях отсутствовал эпидермис, имелись пузыри различной величины и формы. Развивались токсические проявления поражения печени и почек с нарастанием явлений олигурии и анурии [353]. Глубокое поражение 1% поверхности кожи хромовой кислотой сопровождается общерезорбтивным действием яда; если площадь поверхности достигает 10% и более – высока вероятность летального исхода из-за токсического поражения печени и почек [388].

Диагноз острого профессионального заболевания и отравления устанавливается организациями, оказывающими амбулаторно-поликлиническую и стационарную медицинскую помощь гражданам, диагноз хронического профессионального

заболевания (интоксикации) – центрами профессиональной патологии (Национальным центром гигиены труда и профзаболеваний МЗ РК). К острым профессиональным заболеваниям и отравлениям относятся заболевания, развившиеся внезапно, после однократного (в течение не более одной рабочей смены) воздействия вредных и опасных производственных факторов, при значительном превышении предельно-допустимых концентраций и предельно-допустимых уровней. На каждый случай острого профессионального заболевания и отравления врачом, выявившим или заподозрившим данное заболевание, заполняется экстренное извещение, которое в течение 12 часов передается в государственный орган санитарно-эпидемиологической службы на соответствующей территории, руководителю организации (работодателю).

Необходимым этапом является также проведение расследования каждого случая острого профессионального заболевания (отравления). В процессе расследования выясняются обстоятельства и причины возникновения профессионального заболевания (отравления); проводятся обследования рабочего места, где возникло заболевание; при необходимости организовывается проведение лабораторных и инструментальных исследований вредных производственных факторов; оцениваются санитарно-эпидемиологические условия труда работающего; изучаются документы, касающиеся профосмотров, аттестации рабочих мест, охраны труда и др. (Приказ МЗ РК № 705 от 12.11.2009 г. «Об установлении Правил расследования случаев инфекционных и паразитарных, профессиональных заболеваний и отравлений населения»; Приказ МЗ РК № 706 от 12.11.2009 г. «О некоторых вопросах регистрации инфекционных, паразитарных, профессиональных заболеваний и отравлений населения»).

Хроническая хромовая интоксикация

В клинической картине хронической хромовой интоксикации выделяют два типа патологического процесса: с преимущественным поражением легких (легочная форма) и преимущественным поражением пищеварительной системы (желудочная форма). При легочной форме интоксикации в

начальной стадии процесса на первый план выступают признаки раздражения слизистой верхних дыхательных путей и бронхиального дерева. Вскоре они сменяются воспалительными изменениями слизистой с дальнейшим формированием перибронхита, пневмосклероза и эмфиземы легких. Клиническая симптоматика обогащается признаками бронхоэктатической болезни с вторичной бронхиальной астмой. Затем развивается легочно-сердечная недостаточность, преимущественно по правожелудочковому типу, в связи с перегрузкой правого желудочка сердца и дистрофическими изменениями миокарда [18, 389, 390]. Клинической картине хронической интоксикации полностью соответствовала и морфологическая картина. Наибольшие изменения наблюдались в легких: гиперплазия, пролиферация и плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов, бронхо- и бронхиолоэктазы, формирование ретенционных кист слизистых желез, развитие диффузного пневмосклероза. В печени, почках, головном мозге дистрофические, атрофические и некробиотические изменения паренхиматозных клеток; в сердце гипертрофия правого желудочка, дистрофия миоцитов.

У больных с хромовой интоксикацией установлены значительные изменения в функциональном состоянии внешнего дыхания, характеризующие выраженную легочную недостаточность. Показатели функционального состояния респираторной системы у больных хромовым пневмосклерозом свидетельствуют об изменении величины минутного объема дыхания (МОД), который составлял 149% к должному и характеризовал выраженную степень гипервентиляции. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) оказалась сниженной и составляла в среднем 71,4% от должной. Сопоставление фракции ЖЕЛ с ее общей величиной указывает на существенное понижение резерва выдыхаемого объема воздуха и увеличение объема дыхательного воздуха. Максимальная объемная скорость была снижена в обе фазы дыхания, однако более существенно на выдохе. Более низкий в связи с этим пневмотахометрический коэффициент указывает на повышение сопротивления легочному воздухообмену в воздухоносных путях. При нормальной общей емкости легких у исследованных больных отмечено увеличение функциональной остаточной емкости за счет достоверного нарастания абсолютной

величины остаточного объема и снижения резервного объема выдоха, что служит объективным функциональным критерием эмфиземы легких [391].

Острая пневмония у работающих в производстве хромовых ферросплавов имеет более затяжное течение по сравнению с больными острой пневмонией, которые в своей трудовой деятельности не имеют контакта с профессиональными вредностями. Клинические проявления острой пневмонии у этой категории рабочих и лабораторно-инструментальные данные были типичными для остро-воспалительного процесса. При этом в клинической картине болезни преобладает симптоматика бронхоспастического синдрома [392, 393]. Острая пневмония у рабочих хромового производства протекает чаще в виде очаговой пневмонии (у 59,5% диагностирована очаговая пневмония, в контрольной группе – у 44,1%). Четкой зависимости частоты бронхоспастического синдрома от стажа на производстве, пола и возраста не было выявлено. Авторы приходят к выводу, что в развитии бронхоспастического синдрома ведущую роль играет сенсibilизация организма под действием солей хрома. Последняя была выявлена с использованием соответствующих реакций (РСАЛ, РБТЛ) и медикаментозных проб [394].

Неблагоприятное воздействие соединений хрома на органы дыхания работающих при стаже работы в этом производстве от 1 до 9 лет проявляется в виде нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, а при увеличении стажа работы в этом производстве свыше 10 лет – по смешанному (присоединяется рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания) типу. При этом в нарушении функции внешнего дыхания у работающих в контакте с соединениями хрома существенную роль играют функциональные сдвиги в виде бронхоспазма. У работающих со стажем 15 лет и более нарушение функции внешнего дыхания характеризуется сочетанием бронхиальной дисфункции с разграничительными сдвигами в легких [87, 395]. Патология системы внешнего дыхания претерпевает определенную фазовость развития: от функциональных изменений в виде нарушения бронхиальной проходимости, обусловленной гипертонусом мускулатуры бронхов за счет рефлекторного и алергизирующего действия хрома, до снижения вентиляционных резервов,

нарастания остаточного объема легких и развития артериальной гипоксемии. В отдельных случаях процесс может развиваться в интерстициальной ткани легких и клинически проявляется диффузным пневмосклерозом и хроническим бронхитом [320]. Развивающаяся профессиональная бронхо-легочная патология в производстве хромовых ферросплавов складывается из нескольких назологических форм – хронического бронхита (27,7% от общего числа случаев), эмфиземы легких и пневмосклероза (16,6%), пневмокониоза (36,1%) [396].

Распространенными признаками интоксикации хрома, помимо заболеваний со стороны верхних дыхательных путей, являются поражения слизистой оболочки носа и носовой перегородки, кожи (дерматиты, язвы и рубцы), глаз (конъюнктивиты, тератиты) [17, 18]. Из 88 больных с хронической хромовой интоксикацией у 33 отмечено увеличение и болезненность печени, диспепсические явления; у 35 – дерматит (язвы, рубцы); у 53 – перфорация носовой перегородки и язвенных ринит; у 3 – поражения глаз [396]. Наиболее частым и характерным признаком хронической хромовой интоксикации являются язвенные и некротические процессы в носу, зачастую заканчивающиеся прободением хрящевой части носовой перегородки. Хромовые язвы могут возникнуть на любом месте тела, где имеются хотя бы ничтожные нарушения целостности кожи. Кроме язв наблюдаются и другие поражения кожи в виде дерматитов и экземы. Причем наиболее распространенной формой профессиональных поражений кожи остаются аллергодерматозы [352]. Еще более 100 лет назад у рабочих хромовых заводов западными исследователями зарегистрированы прободение носовой перегородки и ее изъязвление. Так, из 176 рабочих хромового производства у 71,6% найдено прободение носовой перегородки, у 11,3% - ее изъязвление, а у 31,5% - поражение кожи [397-400]. Обследование состояния здоровья 3200 рабочих, занятых в современном хромовом производстве показало, что улучшение условий труда удлиняет сроки возникновения хронической хромовой интоксикации до 15 лет и более. При этом повреждение слизистой оболочки носовой перегородки ограничивалось образованием поверхностных эрозий; чаще поражались гастральная и гепатобилиарная системы. Патология дыхательной системы

отступает на второй план и ограничивается функциональными отклонениями. Выявлена фазовость реакции организма на токсическое действие хрома: от первичной стрессорной реакции к адаптационному синдрому, когда активность физиологических систем не выходит за пределы гомеостаза, адаптационно-компенсаторному состоянию с наличием дисгармонии в их деятельности и, наконец, клинически выраженной интоксикации при декомпенсации всех приспособительных механизмов [17, 18].

Для желудочной формы хронической хромовой интоксикации характерны боли в эпигастриальной области, изжога, тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, поносы или запоры. Наблюдаются различной степени поражения желудочно-кишечного тракта – от дискинетических функциональных расстройств и признаков раздражения слизистой, при которых эндоскопически обнаруживаются диффузная гиперемия слизистой, множественные эрозии слизистой пищевода и желудка от поверхностных до созревших форм. В дальнейшем они сменяются фазой органических изменений в виде распространенного гастрита с умеренным снижением всех функций. Рентгенологически определяется гипер- и гипопластический рельеф слизистой. Затем наступает резко выраженная недостаточность всех функций желудка с развитием гипопластического или атрофического рельефа слизистой, вплоть до развития гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Язвенная болезнь сопровождается диспепсическими расстройствами, обострениями, общей астенизацией, склонностью к прободению. Часто переход к гипоацидному состоянию [18, 389, 390]. Язвенная болезнь у работающих в производстве хромистых ферросплавов и хромовых соединений развивалась у более молодых лиц при меньшем производственном стаже, чем у лиц контрольной группы. При этом чаще всего язва располагалась в двенадцатиперстной кишке. Больные предъявляли диспепсические жалобы, а также жалобы на болевой синдром. У этой группы работающих язвенная болезнь развивалась чаще на фоне нормальной кислотности желудочного сока. Из осложнений отмечались рубцово-язвенная деформация и кровотечение; зарегистрировано 2 случая малигнизации язвы (6,6% от количества обследованных) [401].

При обследовании стажированных рабочих завода по производству ферросплавов у последних выявлен гастрит с пониженной секреторной функцией, гастрит с нормальной или повышенной секреторной функцией и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки [402]. Считают, что одной из причин возникновения синдрома раздраженного желудка является постоянная экскреция хрома железистым аппаратом желудка. Наличие в организме депо хрома предопределяет его постоянное поступление в желудок и прогрессирование заболевания даже после прекращения контакта с ним [403]. У рабочих хромового производства, при исследовании функции желудочно-кишечного тракта, наблюдали фазовые изменения секреции и моторики желудка, признаки дисфункции печени [87].

При обеих формах хронической хромовой интоксикации отмечено поражение печени (увеличение размеров, нарушение функции вплоть до развития цирроза), почек (микрогематурия, альбуминурия и др.), нервной системы – вегето-сосудистая дистония, астения и др. Прекращение контакта с хромом в начале интоксикации ведет к обратному развитию отдельных симптомов, при прекращении контактов в более поздние сроки процесс медленно прогрессирует, особенно при легочной форме патологии [17, 18, 389]. Определенная фазовость наблюдается и в патологии печени – от преходящего нарушения антитоксической, белоксинтетической, углеводной, реже пигментных функций до стойких изменений, диагностируемых как хронический гепатит [389, 390]. У работающих в хромовом производстве токсическое повреждение печени может проходить в виде персистирующих гепатитов, что клинически проявляется функциональными и биохимическими сдвигами. Так, при обследовании стажированных рабочих у последних в крови были выявлены значительные изменения в содержании общего белка и его фракций, холестерина и липопротеидов, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы [404].

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с хронической хромовой интоксикацией также характеризуется фазовостью течения. На первом этапе развивается нейроциркуляторная дистония преимущественно по гипотоническому типу, снижение и асимметрия скорости и интенсивности

кровенаполнения сосудистого русла конечностей и печени, увеличение в легких. Периферическое сопротивление большого круга кровообращения имеет тенденцию к снижению, малого – к увеличению. В последующие этапы развития хромовой интоксикации нарастают нарушения сократительной способности миокарда и дисметаболические нарушения в нем. В последующем признаки недостаточности миокарда и кровообращения выявляются в покое [320]. Синдром вегето-сосудистой дистонии обнаружен у всех больных с хромовой интоксикацией и у 25,7% из 147 здоровых рабочих длительно контактировавших с хромом [405]. Хроническая хромовая интоксикация приводит не только к изменению функционального состояния миокарда, но и упруго-вязких свойств крупных артерий [391].

У рабочих феррохромного производства со стажем от 1 до 9 лет по сравнению с контрольной группой отмечается достоверное увеличение величин сердечного выброса и мощности сокращения левого желудочка, тогда как периферическое сопротивление и диастолическое артериальное давление достоверно были снижены. У обследованных отмечены также признаки гипертрофии желудочков (чаще правого). В группах рабочих со стажем более 10 лет отмечено нарушение реполяризации в сердечной мышце и показателей сердечного выброса [406]. Изучение фазовой структуры деятельности желудочков сердца у работающих в хромовом производстве показывает, что к ранним признакам неблагоприятного воздействия соединений хрома на сердечно-сосудистую систему у этих лиц относится изменение сократительной функции миокарда, которая зависит от стажа работы в этом производстве и интенсивности хромовой нагрузки на организм [87]. При этом к ранним признакам неблагоприятного воздействия соединений хрома на работающих относятся также гемодинамические сдвиги в печени и легких. Характеристика спектрального анализа структуры сердечного ритма у рабочих хромовых производств показала увеличение нагрузки на аппарат кровообращения и снижение индекса функционального состояния, что свидетельствовало о мобилизации физиологических резервов сердечно-сосудистой системы в процессе трудовой деятельности [407]

При обследовании работающих в хромовом производстве выявлены частое нарушение функции почек, определяемое по снижению величины клубочковой фильтрации и в меньшей степени реабсорбционной функции. Патологические изменения в моче определяются у 15% рабочих (протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия). В части случаев выявлено снижение минутной секреции и экскреции, общей концентрационной способности почек [87]. Достоверное снижение канальцевой реабсорбции было установлено лишь у рабочих со стажем работы с соединениями хрома более 10 лет [408]. Радионуклидной ренографией определены ранние нарушения функции почек и мочевых путей при воздействии хрома. Из 52 обследованных рабочих хромового производства у 20 обнаружены нефропатия, мочекишечный диатез, метаболическая тубулопатия. Количественная оценка ренограмм показала снижение индекса выведения в обеих почках, отражающего преимущественно экскреторную функцию почек и верхних мочевых путей [409]. Повышенная экскреция бета-2-микроглобулина с мочой у рабочих хромового производства указывает на нарушение функционирования проксимального отдела канальцев нефрона [410].

Изменение нервной системы принадлежит к числу постоянных проявлений хронической хромовой интоксикации. Субъективная симптоматика и данные неврологического статуса у 31,7% больных ХХИ и обследованных из «группы риска» позволили квалифицировать их как синдром вегетативно-сосудистой дисфункции. Обнаруживаясь во всех стадиях ХХИ, эти изменения чаще выявлялись в группе с более выраженными формами интоксикации. Углубленные обследования больных с использованием реоэнцефалографии и капилляроскопии показали наличие повышения упруго-вязких свойств артерий и тонуса артериол, а также синдрома перекапиллярного отека. Кожная термометрия выявила извращение температурного градиента, характеризующего сдвиги в нервно-эндокринной регуляции сосудистых реакций и изменения в состоянии вегетативной сферы. Электроэнцефалографические (ЭЭГ) исследования показали признаки неустойчивости биоэлектрической активности в виде спонтанной смены «форм активности», указывающие на дисфункцию подкорково-стволовых неспецифических структур

[384]. Обследование больных с различными заболеваниями нервной системы, имевших контакт с соединениями хрома выше гигиенических нормативов, показало, что у них чаще, чем в контроле, встречались жалобы астеновегетативного характера, а также симптомы дисфункции корково-стволовых структур головного мозга и выраженные вегетативно-сосудистые нарушения [411].

Изучая различные аспекты патологии нервной системы при воздействии на организм хрома Н.А.Яковлевым [412] разработана клиническая группировка изменений нервной системы при токсико-аллергическом воздействии соединений хрома: 1) компенсированные субклинические изменения; 2) начальные клинические проявления (2.1. неврастенический (астено-невротический) синдром, 2.2. вегетативно-сосудистая дистония, 2.3. астеновегетативный синдром); 3) умеренно-выраженные клинические проявления (3.1. вегетативно-сенсорная полиневропатия, 3.2. гипоталамический синдром); 4) выраженные клинические проявления (4.1. синдром токсико-дисциркуляторной энцефалопатии).

При психофизиологическом обследовании 149 стажированных рабочих хромового производства и 47 больных с ХХИ установлено раннее развитие нарушения кратковременной памяти и внимания. Абстрактно-логическое мышление страдает лишь у больных с выраженной хромовой интоксикацией [405]. Установлено, что в структуре неврологической заболеваемости с временной утратой трудоспособности наибольший удельный вес принадлежит вертеброгенной патологии пояснично-крестцового отдела периферической нервной системы, второе место занимает вегетативная дистония. У этой категории больных значительно чаще, чем в контроле, выявлялись сегментарные и генерализованные вегетативно-сосудистые нарушения, синхронизационные сдвиги ЭЭГ, повышение тонуса церебральных сосудов, сенсibilизация к металлу, увеличение содержания его в биологических средах организма [368].

В современных условиях производства хромовая интоксикация приобрела характер неспецифических проявлений с преобладанием в клинической картине функциональных нарушений важнейших органов и систем. В частности, было

показано, что урологические заболевания у рабочих хромового производства имеют свои особенности клинического течения, которые проявляются поражением почек по типу токсической нефропатии и аллергии мочевых путей [413]. Ряд исследований показали нарушение репродуктивной функции у женщин, занятых в производстве хрома и его соединений. В структуре гинекологических заболеваний у обследованных женщин преобладали нарушения менструального цикла, включая ранний климакс ($13,3 \pm 1,04\%$), второе место по частоте заняли гормонозависимые опухоли – фибромиома матки, мастопатия, кисты яичников ($12,4 \pm 1,01\%$), на третьем месте – хронические воспалительные заболевания матки, придатков, кольпиты ($8,1 \pm 0,84\%$); достаточно часто встречались и заболевания шейки матки (эрозии, полипы цервикального канала и др.) [414].

В других исследованиях также подтверждено нарушение генеративной функции женщин, имеющих длительный производственный контакт с соединениями хрома [342]. При этом выявлено возрастание осложнений беременности и родов у работниц с производственным стажем свыше 5 лет. В условиях воздействия хрома обнаружена высокая частота вторичного нарушения генеративной функции, проявляющейся гипозастрогенемией [343]. Данные социологического опроса работниц, занятых в хромовом производстве, показали, что с увеличением стажа работы отмечается четкая тенденция к усилению отягощенности гинекологического анамнеза. Так, у опрошенных женщин в 35% случаев выявлены нарушения менструального цикла, в 26,4% - спонтанные аборт, в 15,6% - бесплодие, в 23% - воспалительные заболевания органов малого таза [12].

Хром и его соединения, обладая выраженным общетоксическим действием, приводят к значительным метаболическим сдвигам в организме, что проявляется многочисленными биохимическими изменениями в крови, липопероксидацией и изменением активности со стороны самых разнообразных ферментных систем. У рабочих, имевших длительный контакт с соединениями хрома, отмечается достоверное снижение содержания общего белка крови, в основном, за счет альбуминов. При этом значительно

увеличиваются бета-глобулины. Сдвиги со стороны остальных фракций общего белка незначительны. Альбумино-глобулиновый коэффициент у этих лиц существенно снижен по сравнению с аналогичным показателем у рабочих, не имеющих производственного контакта с соединениями хрома. В крови опытной группы рабочих значительно снижены бета-липопротеиды и холестерин [415]. Длительный производственный контакт с соединениями хрома сопровождается изменением функционального состояния систем свертывания и фибринолиза [416].

Картина красной крови у рабочих хромовых производств, страдающих аллергодерматозами, пиодермитами и псориазом, была без существенных изменений, при увеличении количества гемоглобина. В то же время со стороны белой крови отмечается увеличение эозинофилов и эозинофильнолейкоцитарного индекса, свидетельствующего о сенсibiliзирующем влиянии хрома [417]. Однако, в других исследованиях гематологических показателей крови рабочих хромового производства установлена иная картина сдвигов в красной и белой крови [418]: на фоне снижения количества эритроцитов и гемоглобина найдено увеличение объема плазмы, нарушаются реологические свойства крови. Токсическое действие хрома во многом сопряжено с усилением липопероксидации биосубстратов организма у рабочих хромового производства. Так, у 51 работника хромового производства (в том числе и у 30 человек с ХХИ) найдено повышенное содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови [419]. Усиление окислительного метаболизма биосубстратов выявлено и у беременных-работниц хромового производства [420].

Цитохимические исследования показали, что у рабочих, контактирующих с хромом менее 5 лет, в цитоплазме нейтрофилов повышена активность щелочной и кислой фосфатазы, увеличено содержание гликогена. При стаже работы с хромом более 10 лет наблюдается истощение энергетического материала нейтрофилов и падение активности фосфатаз. Угнетение активности указанных ферментов, участвующих в переваривании нейтрофилами фагоцитированных объектов, лежит в основе снижения фагоцитарной активности лейкоцитов у стажированных рабочих хромовых производств [421].

Учитывая тот факт, что хром в небольших концентрациях, как микроэлемент, принимает участие в регуляции многочисленных обменных реакций в организме, а в токсических дозах оказывает неблагоприятное воздействие на все тканевые метаболические процессы представлялось целесообразным привести сведения об антивитамином действии хрома. Тем более, что коферментные группировки жирорастворимых витаминов участвуют не только в синтезе белка и нуклеиновых кислот, но и принимают участие в процессах фосфорилирования и биологического окисления. Выявленный у рабочих хромовых производств дефицит ретинола свидетельствует о повышенном использовании витаминов в условиях химического стресса и необходимости дополнительного обогащения рационов питания этими биологически активными соединениями [422]. Способность аскорбиновой кислоты и других витаминов улучшать состояние глаз, поврежденных соединениями хрома, свидетельствует не только о защитных свойствах витаминов, но и антивитамином действии хрома [423].

Показатели профессиональной заболеваемости, заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ), инвалидности и смертности являются результатом прямого комплексного воздействия различных факторов условий труда на состояние здоровья работающих и относятся к факторам профессионального риска. Оценка риска важна в отношении химических веществ, шума, вибрации, микроклимата, тяжести и напряженности труда. Проведенные в 80-х годах прошлого столетия исследования показали, что вредные факторы хромового производства обуславливают увеличение показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности у работающих контингентов, которые следуют основному принципу промышленной токсикологии «доза-эффект». При этом обращает на себя внимание тот факт, что у работающих даже под воздействием концентраций соединений хрома на уровне гигиенических нормативов наблюдаются более высокие показатели заболеваемости по сравнению с лицами, чья трудовая деятельность не связана с хромовым производством. В структуре ЗВУТ ведущие места занимают болезни органов дыхания и нервной системы [87]. Изучая состояние здоровья рабочих Актюбинского завода

хромовых соединений с ЗВУТ установлены также межэтнические различия, свидетельствующие об индивидуальной реакции организма на хром и его соединения [424].

Оценка показателей ЗВУТ с 2002 г. по 2005 г. на АО «АЗХС» выявила, что первое ранговое место занимают острые респираторные заболевания, как по числу случаев, так и по числу дней нетрудоспособности. Второе ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы, на третьем – гастрит и дуоденит, на четвертом ранговом месте хронические заболевания органов дыхания. Выявлена тенденция к увеличению числа случаев заболеваний нервов и периферических ганглиев, болезней органов зрения и женских половых органов. По всем годам наблюдения ЗВУТ выше у рабочих, занятых в основном производстве и имеющих непосредственный контакт с соединениями хрома. Анализ ЗВУТ по цехам также выявил наличие определенных различий в показателях состояния здоровья ведущих профессиональных групп рабочих. Лица основных профессий имеют показатели заболеваемости в 2-2,5 раза выше, чем вспомогательных, а общий уровень заболеваемости с ЗВУТ оценивается как высокий [425]. Высокий уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности на ОАО «Феррохром» был выявлен в исследованиях, проведенных в 2004-2006 г. Было показано, что заболеваемость с временной утратой трудоспособности как в случаях, так и днях нетрудоспособности была повышенной в основных и вспомогательных цехах [426]. Оценка условий труда на горнообогатительном комбинате (Донской ГОК) показала, что производственная деятельность горняков протекает в неблагоприятных условиях производственной среды и подвержена воздействию хрома и его соединений. При этом состояние здоровья и уровень заболеваемости ведущих профессиональных групп значительно выше контрольных данных [427, 428]. Выявлен также преждевременный темп старения в профессиях группы риска, занятых на обработке хромовой руды [429]. Биологический возраст, в отличие от календарного, является адекватным показателем функционального состояния организма человека и его реакции на трудовую деятельность и состояние окружающей среды.

При постановке диагноза хронического профессионального заболевания и отравления должны учитываться особенности клинической формы заболевания, характер действующего этиологического фактора и выполняемой работы, санитарно-эпидемиологические условия производственной среды и трудового процесса, стаж работы во вредных и опасных условиях труда. Извещение о впервые выявленном хроническом профессиональном заболевании (интоксикации) заполняется в центрах профпатологии и клиниках профессиональных заболеваний. Извещение в течение 3-х календарных дней после установления окончательного диагноза должно направляться в государственный орган санитарно-эпидемиологической службы, организации (работодателю) и медицинскую организацию. Хроническое профессиональное заболевание признается профессиональным с момента оформления заключения экспертной профпатологической комиссией. Утвержденные Министерством здравоохранения РК (Приказ МЗ РК №764 от 28.12.2007 г. «Об утверждении Протоколов диагностики и лечения») Протоколы диагностики и лечения хронической хромовой интоксикации разной степени тяжести приведены в приложении.

Глава 9. Влияние техногенной хромовой биогеохимической провинции на состояние здоровья населения

Как известно, экологически обусловленная патология объединяет болезни и патологические состояния, развившиеся у населения под воздействием вредных факторов среды обитания в виде «специфической» и «неспецифической» патологии. При всем многообразии методологических подходов к изучению экообусловленной патологии, определяющим остается установление количественной зависимости между уровнем общей заболеваемости населения и степенью воздействия вредных факторов окружающей среды. Указанный подход позволяет не только анализировать, но и прогнозировать возможные отклонения в состоянии здоровья населения под воздействием факторов окружающей среды.

В настоящее время методология и методики медико-экологических исследований находятся в состоянии постоянного совершенствования. За последние годы получены новые научные данные о характере и последствиях для здоровья человека влияния химических, физических, биологических природно-климатических факторов окружающей среды. Сформировались новые научные направления, позволяющие на более современном научно-методическом уровне исследовать и понимать закономерности сложных отношений в системе «окружающая среда – здоровье человека». Эта методологическая база преимущественно состоит в интегрированной оценке экологического неблагополучия территории со следующих позиций: оценки состояния природной среды, оценки состояния среды обитания и оценки медико-генетических и медико-демографических показателей состояния здоровья детского и взрослого населения.

Выполненные в конце 70-х годов прошлого столетия эпидемиологические исследования показали наличие прямой зависимости между состоянием здоровья взрослого населения и загрязнением окружающей среды. Изучение онкологической заболеваемости жителей города Актобе показало ее различие по возрасту и полу в разных возрастных группах в зависимости от мест проживания. Отмечается более высокая заболеваемость раком легких среди мужчин и более частая локализация опухоли на

верхней и нижней губе у мужчин и женщин, проживающих в части города, наиболее близко расположенной к промзоне. Обращает на себя внимание также высокая распространенность как у мужчин, так и у женщин онкозаболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи по сравнению с другими локализациями опухолей. Показатель онкозаболеваемости в целом по городу составляет 676,8 на 100 тыс. жителей. Этот показатель оказался выше по сравнению с таковой заболеваемостью всего населения Актюбинской области (155,2) и населением города Алматы (220,3) [430]. Частота летальности от злокачественных опухолей населения, проживающего в зонах с различным уровнем загрязнения окружающей среды выявила, что интенсивный и стандартизованный показатели летальности были выше в промышленных районах города, нежели в экологически чистых. В структуре смертности населения от рака по органам поражения на первом месте располагаются злокачественные новообразования желудка и легких, затем идут новообразования кишечника, пищевода, молочной железы, печени, матки, крови, мочевого пузыря, яичников, головного мозга, гортани [431].

Проведенные в 2000-2005 годах эпидемиологические исследования особенностей распространенности злокачественных новообразований на территории города Актюбинска показали, что онкологическая заболеваемость населения в 2004 году повысилась на 5,33% по сравнению с 2000 годом. Одновременно на 29,8% увеличилась болезненность. В то же время, смертность населения от злокачественных новообразований снизилась на 7,6%. При ранжировании патологии установлено, что первое ранговое место занимают новообразования трахеи, бронхов и легких, второе – желудка, третье – молочной железы, четвертое – кожи, пятое – пищевода. По сравнению с 2000 годом, в последующие годы, отмечен рост заболеваемости раком желудка на 55%, новообразованиями кожи – на 50%, раком молочной железы – на 35,4%, шейки матки – на 21,5%, яичников – на 19,5%, гортани – на 19%. Кроме того, в 1,7 раза увеличилось число заболеваний прямой кишки, в 1,6 раза полости рта. Среди причин смертности от новообразований ведущие места занимают злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легких, а также желудка. На третьем месте в структуре смертности от онкозаболеваемости

находятся новообразования пищевода, четвертом – молочной железы, пятом – рак печени и желчного пузыря [432].

В структуре причин общей смертности взрослого населения города Актюбе, исследованного в период с 2000 г. по 2005 г., на первом месте находятся сердечно-сосудистые заболевания (47%), на втором – смертность от травм и отравлений (16,79%) с тенденцией роста удельного веса, на третьем – от новообразований (12,58%), на четвертом – смертность от заболеваний органов пищеварения (5,53%), на пятом – от инфекционных и паразитарных заболеваний (4,02%). Однако, доминирующей причиной смертности от инфекционных заболеваний является туберкулез, составляющий 77,8% от данного вида смертности. Смертность от болезней органов дыхания занимает шестое место среди причин смерти (3,92%) [14]. Коэффициенты смертности населения, проживающего в городе Актюбе и Хромтауском районе, за период с 1991 по 2003 года возросли с 8,6‰ до 11,9‰ и с 5,5‰ до 8,0‰ соответственно. Среди причин смерти населения ведущими являются болезни системы кровообращения (46,7%), травмы и отравления (14,6%), новообразования (11,4%), болезни органов дыхания (6,9%). Смертность населения хромовой биогеохимической провинции от болезней кровообращения превышает таковую по области на 17,4%, показатели контрольного района на 12,1%, а от новообразований на 10,3% и на 21,4% соответственно [433].

Показатели инвалидности, их динамика, структура причин их возникновения дают важные сведения не только эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий и уровня медико-социальной экспертизы трудоспособности, но и состояния качества окружающей природной среды. Первая группа инвалидности среди лиц трудоспособного населения устанавливается 3 раза чаще, чем среди пенсионеров; вторая группа инвалидности у лиц данной категории устанавливается в 10 раз чаще, чем у лиц пенсионного возраста; третья группа инвалидности – соответственно в 18 раз. Анализ приоритетных нозологических форм, являющихся причиной первичной инвалидности показал, что на первом ранговом месте находятся болезни системы кровообращения и составляют $78,6 \pm 2,92$, второе место занимают цереброваскулярные болезни ($56,8 \pm 3,4$), на третьем месте травмы

и отравления ($44,7 \pm 2,8$), четвертое место занимают новообразования ($36,9 \pm 1,4$), пятое место – болезни костно-мышечной системы ($24,7 \pm 4,8$), шестое место занимают болезни глаза и его придатков ($21,7 \pm 0,9$), на седьмом месте – туберкулез ($20,3 \pm 1,62$). Было также показано наличие тесной корреляционной связи между районом проживания и частотой выхода на инвалидность [14].

Проведенная в 2000-2007 годах исследовательская работа по изучению динамики первичной заболеваемости населения города Актобе показала, что наиболее существенное ее повышение зарегистрировано по болезням обусловленным, в первую очередь, экологическими и социальными рисками здоровью, а именно: по новообразованиям – на 9,3%, болезней органов дыхания – на 10,6%, эндокринных заболеваний – на 18,2%, заболеваний крови – на 1,1%, болезни системы кровообращения – на 2,6%. В то же время на фоне общего повышения заболеваемости отмечается снижение заболеваний органов пищеварения – на 14,2%, болезней кожи – на 11,9%, травм и отравлений – на 6,9%. По остальным классам заболеваний показатели находятся примерно на одном уровне. В структуре первичной заболеваемости на первом месте находятся болезни органов дыхания (36,8%), на втором – травмы и отравления (12,5%), на третьем месте – болезни мочеполовой системы (6,7%) [14].

Выявлены особенности распространенности экологически обусловленного туберкулеза легких у рабочих хромовых производств и населения города Актобе. Так, показатель заболеваемости работников хромового производства (ОАО «Феррохром» и АО «АЗХС») в 1999-2008 годах в десятки раз ниже, чем в городе Актобе и других административных территориях области, несмотря на интенсивное перманентное загрязнение заводских цехов соединениями хрома. Установленный эпидемиологическими исследованиями своеобразный фтизиоэкологический статус пациентов из числа жителей города Актобе и больных туберкулезом работников хромового производства подтвержден исследованиями *in vitro*, где доказано губительное влияние высоких концентраций шестивалентного хрома на *M. tuberculosis* и изменение биологических свойств микобактерий при воздействии низкой концентрации хрома [434,

435]. В то же время установлен высокий уровень зависимости заболеваемости туберкулезом населения города Актобе от качественного состава воздушного бассейна.

Ухудшение экологического фона обуславливает высокий риск развития неблагоприятных последствий как для популяции в целом, так и для каждого индивида в отдельности. Используемый ранее принцип регламентации отдельных факторов окружающей среды с целью защиты организма человека привел к тому, что в настоящее время имеются тысячи предельно-допустимых концентраций, параметров, уровней воздействия химических, физических, биологических факторов на организм человека (разработанных для атмосферного воздуха, воды, почвы, пищевых продуктов, производственной среды), которые, однако, не дают возможности оценить конкретный уровень их совместного влияния на состояние здоровья и заболеваемость населения при комбинированном, комплексном и сочетанном воздействии факторов среды обитания в данном регионе. Исходя из этого система оценки «риска здоровью» позволяет на основе имеющихся данных, касающихся мониторинга факторов окружающей среды и состояния здоровья населения получить не только качественную, но и количественную характеристику влияния среды обитания на популяционное здоровье.

Нами была проведена оценка неканцерогенного риска для населения города Актюбинска. При этом характеристика риска неканцерогенных эффектов осуществлялась на основании следующих этапов: расчет риска при комбинированном воздействии элементов, расчет риска при комплексном поступлении каждого из анализируемых элементов, расчет суммарного риска. Результаты оценки неканцерогенного риска для здоровья населения города Актюбинска и сравнительная оценка неканцерогенного риска при суммарном ингаляционном поступлении химических элементов представлены в таблицах 8, 9.

Таблица 8. Оценка неканцерогенного риска для здоровья населения города Актобе.

Химический элемент	Пероральное поступление, мг/кг	Коэффициент опасности HQ	Ингаляционное поступление, мг/м ³	Коэффициент опасности HQ
Медь	0,02	1,05	0,000011	0,55
Никель	0,001	0,05	0,000009	0,18
Хром	0,018	3,6	0,0032	32
Бор	0,62	3,1	-	-
Свинец	0,006	1,7	0,00055	1,1
Марганец	0,038	0,2	0,000015	0,3
Железо	0,5	1,6	-	-
Алюминий	0,083	0,083	-	-
Фтор	0,35	5,8	-	-
Нитраты	17,7	11,6	-	-
Нитриты	0,06	0,6	-	-
Цинк	0,44	1,4	0,000035	0,038
Формальдегид	-	-	0,014	4,6
Пыль	-	-	0,1	1,3
Диоксид серы	-	-	0,064	1,28
Оксид углерода	-	-	1,9	0,6
Диоксид азота	-	-	0,05	1,25
Сероводород	-	-	0,0033	1,65

Таблица 9. Сравнительная оценка неканцерогенного риска при суммарном ингаляционном поступлении химических элементов.

Индекс опасности	1 район (экологически неблагоприятный)	2 район (относительного экологического благополучия)
HI смертность	3,7	1,4
HI почки	1,2	1
HI иммунитет	5,5	4,2
HI ЦНС	2,4	1,9
HI нервная система	0,4	0,2
HI С.С.С.	0,6	0,6
HI орг. дыхания	54,7	22,8
HI кровь	3,5	2,8
HI глаза	5,3	4
HI рак	46,2	18,1
HI развитие орг.	1,8	1,6
HI репродукт. здор.	1,2	1
HI гормон	1,2	1
HI общий	127,7	60,6

Примечание: HI (Hazard Index) – суммарный показатель биологических эффектов.

Ведущим фактором неканцерогенного риска при ингаляционном поступлении явились такие химические вещества, как хром, формальдегид, сероводород, диоксид серы, диоксид азота и пыль. Самый высокий коэффициент опасности при пероральном поступлении установлен для хрома, бора, фтора, нитратов, свинца и цинка. Расчет суммарного ингаляционного индекса опасности для детского населения с учетом района проживания показал, что общий риск от ингаляционного поступления химических элементов в опытном районе был в среднем в 2 раза выше с наиболее высокими риск-показателями по хрому, формальдегиду, сероводороду. Вместе с тем обращают внимание высокие уровни коэффициентов опасности по всем исследуемым веществам. Существенный вклад в неканцерогенный риск воздействия на органы дыхания вносит ингаляционное поступление хрома различных валентностей, на нервную систему – ингаляционное поступление свинца, на систему крови – ингаляционное поступление диоксида азота и оксида углерода (см. Табл. 10).

Таблица 10. Коэффициент опасности по атмосферному воздуху

HQ	1 район (экологически неблагоприятный)	2 район (относительного экологического благополучия)	Город	Критический орган
Пыль	1,3	1,3	1,3	Дых. Смертность
Диоксид серы	2,4	0,18	1,28	Дых. Смертность
Оксид углерода	0,6	0,6	0,6	Кровь. С.С.С. Развитие ЦНС
Диоксид азота	1,5	1	1,25	Дых. Кровь. MetHb
Сероводород	2	1,3	1,65	Дых.
Марганец	0,4	0,2	0,3	ЦНС. НС. Дых.
Медь	0,6	0,5	0,55	Дых.
Цинк	0,033	0,04	0,038	Дых. Иммунитет. Кровь
Формальдегид	5,3	4	4,6	Дых. Глаза. Иммунитет
Никель	0,2	0,16	0,18	Дых. Кровь. Иммунитет. Рак. ЦНС
Свинец	1,2	1	1,1	ЦНС. Кровь. Развитие. Репродукт. Гормон. Почки
Хром 6+	46	18	32	Органы дых. Рак
Хром 3+	0,32	0,18	0,24	Органы дых.

Исследованиями иммунологических показателей гомеостаза у жителей города Актобе с применением тестов первого уровня выявлено снижение функциональной активности Т-, В-лимфоцитов на микротерриториях 1-3 (см. Табл. 11). Состояние иммунной системы у жителей микротерритории 4 характеризовалось как «переходное», а у населения микротерритории 5-7 как относительно благополучное. Оценка выраженности СИД иммунологическими тестами второго уровня показала наличие

значительного иммунодефицита у лиц, проживающих в районах, приближенных к промзоне (СИД = 60,8% с уменьшением по мере удаления от нее; СИД на микротерриториях 5-7 = 30,4-25,2%). Было показано, что в условиях техногенной нагрузки на жителей города наиболее критериально значимыми иммунологическими параметрами являются: абсолютное число лимфоцитов, уровень CD₃, функциональный ответ Т-лимфоцитов на ФГА; менее значимыми показателями были CD₄ и IgA.

Таблица 11. Некоторые показатели иммунитета у жителей г.Актобе

Показатели иммунитета	Микротерритории г.Актобе						
	Район 1	Район 2	Район 3	Район 4	Район 5	Район 6	Район 7
Лейк. 10 ⁹ /л	5,8 ± 0,2	5,6 ± 0,4	5,9 ± 0,3	7,17 ± 0,3	7,76 ± 0,3	6,21 ± 0,2	7,89 ± 0,4
T _{лф.} , %	43,1 ± 1,4	45,4 ± 2,6	43,0 ± 1,8	41,3 ± 2,2	44,4 ± 2,5	45,1 ± 1,9	45,6 ± 2,4
B _{лф.} , %	23 ± 0,6	23 ± 0,6	22 ± 0,4	19,1 ± 0,8	19,0 ± 0,8	19,7 ± 0,8	19,6 ± 0,5
T _{тф.} , %	36 ± 1,8	39 ± 2,1	40,1 ± 2,4	45,6 ± 1,9	44,5 ± 1,6	44,6 ± 1,8	47,6 ± 2,5
T _{тф.} , %	11,7 ± 0,9	10,2 ± 1,1	11,4 ± 0,7	14,6 ± 1,5	11,5 ± 0,6	12,3 ± 1,0	12,2 ± 0,7
T _{фа.} , %	24 ± 2,2	26 ± 2,4	27 ± 1,9	28 ± 1,5	34,9 ± 1,2	35,2 ± 1,6	36,3 ± 1,8
B _{лп.} , %	18 ± 0,7	19 ± 0,4	18,0 ± 0,4	10,2 ± 1,1	10,5 ± 0,9	11,0 ± 0,8	8,9 ± 1,6
Ig A, г/л	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,0 ± 0,3	2,5 ± 0,1	1,5 ± 0,4	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,2
Ig M, г/л	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,3	3,4 ± 0,6	1,4 ± 0,4	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,1
Ig G, г/л	12,2 ± 1,6	13,0 ± 1,4	13,6 ± 1,8	12,5 ± 1,2	10,7 ± 2,1	11,1 ± 1,9	11,2 ± 1,3
ЦИК, у.е.	16 ± 1,1	17 ± 1,3	18 ± 0,9	15,5 ± 1,1	12,6 ± 0,8	11,7 ± 1,3	11,0 ± 1,1

Значительное влияние на функциональную активность иммунной системы населения города оказывает степень сенсibilизации к хрому, которая выявляется на территории всего города в диапазоне от 10% до 55% обследованных (Табл. 12). Наивысшие показатели аллергологических иммунных тестов выявлены у лиц из 1 района. Так, значение РСАЛ у жителей из района 1 в 1,7 раза выше, чем у жителей из района 2 и в 2,8 раза выше, чем у жителей из районов 3-7. Значение РСЛЛ у взрослого населения из района 1 в 1,3 и 1,6 раза превышают аналогичный показатель в других районах. Показатель РСБТЛ, характеризующий развитие гиперчувствительности замедленного типа, в первом и втором районах был в 3,8 и 3,2 раза выше, чем аналогичные

показатели у населения из районов 3-7. При этом из числа обследованных лиц две и более положительных пробы имеют: 55% жителей из районов 1-2, 25% из третьего района, 15% из 4-6 районов. Однако в 4 районе с тремя положительными пробами было выявлено 5% обследованных, с двумя положительными пробами – 10%, в 5 и 6 районах с двумя положительными пробами выявлено 15% обследованных, в 7 районе – 10%.

Таблица 12. Показатели аллергологических иммунных тестов у жителей г.Актобе

Тест	Норма	Микротерритории г.Актобе						
		Район 1	Район 2	Район 3	Район 4	Район 5	Район 6	Район 7
РСАЛ	He >1.4	3,04 ± 0,27	1,81 ± 0,22*	1,10 ± 0,19*	1,10 ± 0,19*	1,0 ± 0,18*	1,0 ± 0,18*	0,9 ± 0,1*
РСЛЛ	He > 10%	14,22 ± 0,7	11,43 ± 0,5*	8,81 ± 0,9*	8,65 ± 0,9*	8,5 ± 0,8*	8,4 ± 0,7*	8,3 ± 0,5*
РДТК	He > 10%	13,0 ± 0,9	11,7 ± 0,8	9,3 ± 1,1	9,2 ± 1,0	9,1 ± 0,9	9,0 ± 0,8	8,9 ± 0,7
РСБТЛ	He > 5%	7,9 ± 0,4	6,6 ± 0,6	2,1 ± 0,4*	2,0 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,4
Примечание: * - различия достоверны с показателями первого района (p < 0,001)								

Сформировавшаяся техногенная хромовая биогеохимическая провинция оказывает существенное влияние на показатели состояния здоровья населения региона, что проявляется ухудшением не только основных показателей иммунологической реактивности и резистентности организма, но и увеличением общей заболеваемости населения, включая рост злокачественных новообразований. В данном регионе определяются повышенные показатели инвалидности и смертности взрослого населения. Комбинированное и комплексное поступление химических веществ приводит к увеличению риска развития патологии со стороны большинства органов и система у населения, проживающего в техногенной провинции.

В условиях длительного влияния химических факторов малой интенсивности, характерных для техногенных провинций, исключительно важное значение приобретает донозологическая диагностика ранних предпатологических состояний. Комплексное использование биохимических, гематологических, иммунологических, нейрогуморальных, физиологических методов

исследований позволяет дифференцировать состояние адаптации и предпатологии. Известно, что любое преморбидное состояние, в том числе и химической этиологии, сопровождается изменением характера динамического равновесия между организмом и окружающей средой, функциональной основой которого является нарушение механизма адаптации. Снижение уровня адаптации и нестабильность состояний, характерных для межфазовых переходов, в конечном итоге способствуют трансформации предпатологии в патологию. Поэтому донозологическая диагностика позволяет оценить не только функциональное состояние организма, но и принять своевременные эффективные меры по оздоровлению и профилактике.

Неблагоприятные условия окружающей среды, загрязненной хромом и его соединениями, находят свое отражение и в ухудшении состояния здоровья детей, которое в силу своей морфофункциональной незрелости отличается повышенной чувствительностью к избыточному поступлению химических элементов. Так, отмечена достоверная связь между смертностью детей первого года жизни и качеством окружающей среды на территории хромовой биогеохимической провинции [436, 437]. При этом, необходимо подчеркнуть, что наиболее частыми причинами смерти детей являются болезни органов дыхания, сепсис, врожденные пороки. Сравнительно высока летальность и от пневмонии, кишечных инфекций, менингококковой инфекции, гемолитической болезни. Несмотря на то, что указанные исследования были проведены более 30 лет назад, показатели смертности населения в техногенной хромовой биогеохимической провинции остаются высокими. Работами, проведенными в начале 2000 годов было установлено, что ведущими причинами младенческой смертности являются состояния, возникающие в перинатальном периоде (до 29,6% всех причин смертности) и врожденные аномалии (27,2-29,6%). Врожденные аномалии, среди причин младенческой смертности в городе Актобе и Хромтауском районе, превышают контрольные показатели соответственно в 2,8 и 2,9 раза. В изученных населенных пунктах очень высок уровень мертворождаемости, который превышает областной показатель соответственно на 35,7% и 32,4% [438]. Среди детей с врожденными аномалиями развития преобладают мальчики

(56,9%), на долю девочек приходится 43,1%. По нозологическим формам наиболее распространены: перидуральная энцефалопатия (22,4%); детский церебральный паралич (9,5%); олигофрения (7,2%); микроцефалия и врожденные нарушения зрения (6,9%); эпилепсия (6,2%); ВПС (4,4%) [439].

Высоким остается первичный выход на инвалидность у детей, который по городу Актобе составил 0,17%. Интенсивный показатель, характеризующий уровень инвалидности на 10 тыс. детей, в 2001 году составил 16,7%. Среди детей-инвалидов, впервые освидетельствованных и переосвидетельствованных повторно, основная масса приходится на возрастную группу 8-14 лет, то есть организованных детей, проходящих ежегодные углубленные медосмотры. В структуре заболеваний первично освидетельствованных детей-инвалидов до 16 лет первое место занимают врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (27,4%); второе место занимают болезни нервной системы (18,2%); третье место приходится на психические расстройства и расстройства поведения (15,6%). В структуре заболеваний детей-инвалидов, уже стоящих на диспансерном учете, на первое место вышли болезни нервной системы (32,1%); на втором месте врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (19,7%); на третьем месте психические расстройства и расстройства поведения (20%) [440].

Показатели физического развития детей и подростков, а также показатели полового развития являются чувствительным и информативным индикатором социального, экологического и эпидемиологического неблагополучия. Использование методов антропометрии и соматоскопии выявило, что абсолютная величина прироста тела во время препубертатного ростового скачка у мальчиков и девочек из опытного промышленного района намного ниже возрастной нормы, свидетельствующее о запаздывании полуростового скачка [441]. Одной из причин задержки процессов роста и развития детей, проживающих в хромдобывающем регионе, являются нарушения в тиреотропно-тиреоидной системе [442]. Сравнительный анализ уровня полового развития девушек, проживающих в хромдобывающем и хромперерабатывающем регионах показал, что уровень их полового развития отстает по

сравнению с подростками, проживающими в регионе, где отсутствуют промышленные предприятия [443-445].

У детей, проживающих вблизи предприятий по добыче и переработке хрома, содержание хрома в крови имело положительную связь с заболеваниями кожи, различными перинатальными состояниями, гипотрофией, врожденными аномалиями. Установлена корреляционная зависимость между содержанием в крови химических элементов с антропометрическими показателями [446]. Длительное воздействие на организм беременных женщин химических соединений приводит к внутриутробной задержке массы тела новорожденного, частой хронической гипоксии, постгипоксическим энцефалопатиям, длительной физиологической желтухе, нарушениям адаптации после родов [447, 448]. Авторы обращают также внимание на высокую вероятность возникновения экзозависимого дисбактериоза у детей раннего возраста. Ряд исследователей считают, что маркером экологического неблагополучия хромовой биогеохимической провинции является повышенное содержание хрома в грудном молоке, плаценте, околоплодных водах и оболочках последа беременных. Высокая частота перинатальных поражений плода обусловлена двойным механизмом действия хрома: прямое (проникновение через плаценту и оболочки) и опосредованное (через нарушения здоровья матери, осложнения беременности, плацентарную недостаточность) [345, 449].

Изучая состояние здоровья школьников в возрасте от 12 до 18 лет, проживающих в районе хромперерабатывающих предприятий Актюбинской области, было показано, что по уровню распространенности первое место в опытной и контрольной зоне занимали болезни глаза и его придатков (опытная зона – 205,2 на 1000 нас., контрольная – 148,7 на 1000 нас.), второе место – болезни нервной системы (опытная зона – 168,2 на 1000 нас., контрольная – 116 на 1000 нас.). В то время как в среднем по республике болезни глаза и его придатков составляли 72,0 на 1000 нас., а болезни нервной системы – 67,7 на 1000 нас. [446]. В структуре заболеваемости у детей, проживающих в хромовой техногенной биогеохимической провинции преобладают заболевания органов дыхания, пищеварительного тракта, аллергические болезни [3];

идет отягощение течения бронхиальной астмы [450]. В клинике внутренних болезней у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды хромом и его соединениями, хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки занимают одно из ведущих мест. Клиническое течение хронического гастродуоденита характеризуется функциональными нарушениями со стороны многих органов и систем, а также значительными сдвигами морфометрических показателей слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом [451, 452].

Собственными исследованиями было доказано, что по приоритетности распределения в объектах окружающей среды (атмосферном воздухе, питьевой воде, почве) и характеристики канцерогенного риска для здоровья детского населения урбанизированных территорий ведущие места занимают хром, мышьяк, никель, формальдегид и свинец. Суммарное поступление этих химических веществ в опытных районах в 4 раза выше значений контрольного района и в 2 раза выше средних показателей по городу. Оценка комплексного поступления металлов с питьевой водой, атмосферным воздухом и из почвы представлена в таблице 13. Указанное обстоятельство приводит к тому, что как популяционный, так и индивидуальный риск развития онкологических заболеваний находится на высоком уровне на всей территории города. Однако в районе, приближенном к основным хромовым производствам, он на порядок выше, чем на остальной территории города [453].

Таблица 13. Индивидуальный канцерогенный риск для детского населения при комплексном поступлении поллютантов

Канцероген	1 район (экологически неблагоприятный)	2 район (относительного экологического благополучия)	Город	Приоритетность
Питьевая вода				
Хром	-	-	4,10E-05	Средний
Свинец	-	-	1,50E-06	Низкий

Никель	-	-	8,00E-06	Низкий
ИТОГО	-	-	5,05E-05	Средний
Атмосферный воздух				
Хром	1,10E-02	4,60E-03	7,90E-03	Высокий
Свинец	1,00E-07	1,20E-06	1,30E-06	Низкий
Никель	5,00E-07	3,00E-07	5,00E-07	Низкий
ИТОГО	1,10E-02	4,00E-03	7,90E-03	Высокий
Почва				
Хром	3,10E-02	3,00E-03	1,30E-02	Высокий
Свинец	4,00E-05	1,80E-04	9,00E-05	Средний
Никель	6,80E-03	3,40E-03	5,10E-03	Высокий
ИТОГО	3,78E-02	6,58E-03	1,82E-02	Высокий
Суммарный риск	4,88E-02	1,12E-02	2,61E-02	Высокий
Примечание: «-» - не определяется риск				

Общим патогенетическим звеном многих экологически детерминированных синдромов и болезней у детей является нарушение иммунобиологической реактивности под влиянием малых дозовых воздействий ксенобиотиков на формирующуюся иммунную систему. При этом у детей наиболее характерным следствием иммунопатогенного влияния металлов служит вторичная иммунная недостаточность, которая клинически проявляется в виде повторных и рецидивирующих заболеваний органов дыхания, повышения частоты и атипичности проявления аллергических заболеваний, а у новорожденных она может служить фактором генерализации микробно-воспалительных процессов.

У детей, не имеющих клинических признаков заболеваний и выраженных изменений параметров периферической крови, проживающих в районах города с высоким уровнем антропогенной нагрузки, выявляется статистически достоверное угнетение функционального ответа Т-лимфоцитов в реакции

бласттрансформации, сопровождающееся снижением абсолютного числа лейкоцитов, субпопуляции CD4. Установлен высокий уровень иммунодефицита (2-3 СИД) в данной группе детского населения, формирующегося на фоне высокой специфической сенсибилизации к шестивалентному хрому (до 55% обследованных). Выявленные изменения в иммунном статусе можно отнести к III стадии изменений иммунитета и развития вторичной иммунологической недостаточности, а резкое увеличение содержания IgE, эозинофилов и снижение факторов неспецифической резистентности организма позволяют говорить об аллергическом типе иммунопатологического состояния (см. Таблица 14). Ведущим клиническим симптомом у хромсенсибилизированных детей с бронхитом был кашель, одышка, слабость, анорексия. Из перенесенных заболеваний – частые ОРВИ (43%), эксудативно-катаральный диатез (43%), рахит (44%), гипотрофия (28%). Из сопутствующей патологии достаточно часто встречаются – анемия средней тяжести (100% случаев), врожденный порок сердца (28%), гипотрофия (28%). Большинство детей находилось на искусственном вскармливании (58%). У хромсенсибилизированных детей с бронхитами общее количество лимфоцитов понижено (85,8%), анемия средней тяжести с гипохромией определяется у 100% детей; лейкоцитоз выявлен у 57% детей, а лейкопения у 43%. Гипопротеинемия определяется у 28% детей. В крови у этих детей содержание хрома в 2,2 раза выше, чем у детей, проживающих в экологически чистых районах. У хромсенсибилизированных детей при всех формах бронхита (с острым и обструктивным бронхитом, бронхиолитом) определялись выраженные изменения в показателях клеточного и гуморального звена иммунитета, дисбаланс в котором способствует развитию отягощенного течения бронхита, присоединения вирусной суперинфекции и бактериальных осложнений [454, 455].

Наличие сочетанного Т-, В-зависимого иммунодефицита обуславливает угнетение механизмов формирования поствакцинального иммунитета, что приводит к снижению эффективности профилактических прививок [456].

Таблица 14. Показатели иммунного статуса у детей г.Актобе

Показатель	Норма	1 район (экологически неблагоприятный)	2 район (относительного экологического благополучия)	Контрольный район
Лейкоциты 10^9	$5,11 \pm 0,17$	$3,78 \pm 0,21^*$	$4,56 \pm 0,22$	$4,9 \pm 0,18$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$3,7 \pm 0,21$	$5,66 \pm 0,17^*$	$4,85 \pm 0,09^*$	$4,2 \pm 0,16$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$46,8 \pm 0,69$	$51,14 \pm 1,67$	$48,9 \pm 1,5$	$50,8 \pm 1,6$
Моноциты, %	$1,99 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$
Эозинофилы, %	$3,9 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,2^*$	$5,3 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,2$
Фагоцитарный показатель, %	$55,6 \pm 2,1$	$45,0 \pm 4,2$	$50,1 \pm 3,3$	$50,6 \pm 3,3$
Фагоцитарный индекс, ед.	$5,8 \pm 0,12$	$3,3 \pm 0,1^*$	$4,5 \pm 0,11^*$	$4,7 \pm 0,09^*$
Лимфоциты %	$40,5 \pm 0,65$	$52,2 \pm 0,99^*$	$49,6 \pm 0,77^*$	$43,3 \pm 0,89$
Лимфоциты 10^9	$2,23 \pm 0,07$	$1,9 \pm 0,08^*$	$2,1 \pm 0,07$	$2,0 \pm 0,07$
CD3, %	$58,4 \pm 4,6$	$55,3 \pm 3,9$	$58,2 \pm 2,8$	$56,8 \pm 2,1$
CD3, 10^9	$1,2 \pm 0,1$	$0,82 \pm 0,06^*$	$0,97 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,07$
CD4, %	$49,4 \pm 7,1$	$37,4 \pm 4,4$	$36,6 \pm 3,8$	$40,1 \pm 5,3$
CD4, %	$1,1 \pm 0,2$	$0,88 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,14$	$0,97 \pm 0,07$
CD8, %	$21,3 \pm 1,4$	$25,4 \pm 0,7^*$	$23,4 \pm 1,12$	$22,9 \pm 0,8$
CD8, 10^9	$0,47 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,09$	$0,51 \pm 0,09$	$0,47 \pm 0,07$
CD4/ CD8	$2,5 \pm 0,3$	$1,47 \pm 0,5$	$2,15 \pm 0,6$	$2,12 \pm 0,4$
CD16, %	$12,5 \pm 1,2$	$14,9 \pm 1,3$	$13,6 \pm 1,2$	$13,9 \pm 1,0$
CD16, 10^9	$0,22 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,08$	$0,25 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,07$
РБТЛ ФГА, %	$22,3 \pm 1,1$	$17,1 \pm 0,6^*$	$19,8 \pm 1,2$	$21,6 \pm 0,8$
РБТЛ ЛПС, %	$10,7 \pm 0,8$	$13,2 \pm 0,6$	$12,2 \pm 0,8$	$11,9 \pm 0,6$
Ig A г/л	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$1,47 \pm 0,1$	$1,49 \pm 0,2$
Ig M г/л	$1,17 \pm 0,09$	$0,9 \pm 0,07$	$1,0 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,09$
Ig G г/л	$10,41 \pm 1,2$	$19,4 \pm 3,7$	$16,6 \pm 2,2$	$14,7 \pm 2,8$
Ig E, МЕ/мл	$51,0 \pm 5,0$	$74,3 \pm 7,1$	$72,2 \pm 6,2^*$	$69,4 \pm 5,8$
ЦИК, ед.	$79,3 \pm 3,9$	$92,6 \pm 4,1$	$80,7 \pm 3,9$	$82,3 \pm 2,6$
Лизоцим слюны, г/л	$130,6 \pm 6,2$	$111,4 \pm 5,8$	$120,6 \pm 4,9$	$122,3 \pm 5,2$
Лизоцим сыворотки, г/л	$2,2 \pm 0,08$	$0,9 \pm 0,07^*$	$1,6 \pm 0,06^*$	$1,9 \pm 0,1$

* - различия достоверны по отношению к региональной норме ($p < 0,05$)

Таким образом, техногенное загрязнение окружающей природной среды хромом и его соединениями оказывает непосредственное влияние на состояние здоровья взрослого и детского населения. Ухудшение медико-демографических показателей, рост инвалидности и заболеваемости населения,

проживающего в этом регионе, напрямую сопряжено с пагубным воздействием химических веществ, среди которых особое место отводится хрому. Последний, поступая в организм из различных сред, приводит к значительным обменным нарушениям и дисбалансу в иммунной системе, которые, в свою очередь, ухудшают течение основного заболевания и способствуют развитию многочисленных осложнений.

Глава 10. Профилактика хронической хромовой интоксикации

Технические, технологические, санитарно-технические и медико-профилактические мероприятия по предупреждению возникновения хромовой интоксикации

Создание здоровых и безопасных условий труда на производстве обеспечивается многочисленными правовыми, техническими, экономическими и организационными мероприятиями. Среди вышеуказанных мер особое значение отводится технологическим, техническим, санитарно-техническим и медико-профилактическим мероприятиям. Правовое поле для управления, надзора и контроля за условиями труда на предприятиях по производству и использованию хрома и его соединений формируется многообразной и развитой системой законодательных, нормативных правовых актов, регулирующих разнообразные вопросы безопасности труда на этих производствах.

Перечень действующих нормативно-правовых актов в области безопасности и охраны труда на предприятиях хромовой промышленности:

- ТР «Требования к безопасности процессов разработки рудных, нерудных и россыпных месторождений подземным способом», ПП РК от 25.12.2009 №2207.
- ТР «Требования к безопасности процессов разработки рудных, нерудных и россыпных месторождений открытым способом», ПП РК от 26.11.2009 №1939.
- ТР «Требования к эмиссиям в окружающую среду при производстве ферросплавов», ПП РК от 26.01.2009 №46.
- СанПиН «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам черной металлургии», ПП РК от 25.01.2012 №167.
- СанПиН «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам цветной металлургии», ПП РК от 25.01.2012 №167.
- ПБ «Указание и нормы технологического проектирования и технико-экономические показатели энергетического хозяйства предприятий черной металлургии», Приказ МОС РК от 01.10.2004 №266-п (Приказ МОС РК от 27.10.2006 №324-п). Ферросплавные заводы. Т.20. Защита атмосферы. АНТП 10-8-80, МЧМ СССР, 1981.

- ПБ «Правила проведения обязательной периодической аттестации производственных объектов по условиям труда», Приказ МТСЗН РК от 23.08.2007 №203-п.

- ПБ «Правила и нормы выдачи работникам молока и лечебно-профилактического питания за счет средств работодателя», Приказ МТСЗН РК от 31.07.2007 №184-п.

- ПБ «Правила обеспечения работников специальной одеждой, специальной обувью и другими средствами индивидуальной и коллективной защиты, санитарно-бытовыми помещениями и устройствами, за счет средств работодателя», Приказ МТСЗН РК от 31.07.2007 №184-п.

- ПБ «Правила разработки и утверждения инструкции по безопасности и охране труда работодателем», Приказ МТСЗН РК от 16.07.2007 №157-п.

- ПБ «Об утверждении Правил обеспечения работников средствами индивидуальной, коллективной защиты, санитарно-бытовыми помещениями, устройствами и лечебно-профилактическими средствами», Приказ МТСЗН РК от 27.01.2005 №22-п.

- ПБ «Об утверждении Правил проведения проверки знаний по вопросам безопасности и охране труда у руководителей и лиц, ответственных за обеспечение безопасности и охраны труда в организациях», Приказ МТСЗН РК от 27.12.2004 №312-п.

Главным и основным направлением государственной политики в области охраны труда становится обеспечение приоритета жизни и сохранение здоровья работников. Республика ежегодно наращивает темпы обеспечения мер в этой области – идет ли речь о принятии новых нормативных актов по созданию комфортных условий труда, разного рода технических регламентов, отраслевых и межотраслевых стандартов, так и ратификацией конвенций Международной организации труда (МОТ). Действующие нормативно-правовые акты в области безопасности и охраны труда устанавливают организационные, технические, технологические, санитарно-гигиенические, физические и иные нормы, правила, процедуры и критерии, направленные на сохранение жизни и здоровья работников в процессе их трудовой деятельности.

В указанном аспекте исключительно важное значение приобретают мероприятия медико-профилактического направления. За прошедшие пол века учеными бывшего СССР были подготовлены соответствующие инструктивно-методические материалы, касающиеся оздоровления условий труда, диагностики, экспертизы трудоспособности и профилактики профессиональных заболеваний на предприятиях по производству хрома и его соединений («Методическое письмо о мерах профилактики профессиональных заболеваний в производстве хромагнетизовых огнеупоров», Харьков, 1968; «Правила безопасности при производстве хромовых соединений», Москва, Химия, 1972; «Гигиена труда, профессиональная патология и ее профилактика в производстве хромовых ферросплавов электропечным способом. Информационное письмо», Свердловск, 1973; «Правила техники безопасности и производственной санитарии при нанесении покрытий на металлы», Ленинград, 1972; «Профессиональные интоксикации соединениями хрома. Методическое пособие для врачей», Свердловск, 1962; «Клиника, диагностика, экспертиза трудоспособности и профилактика профпатологии у рабочих, занятых в производстве феррохрома и силикохрома», Свердловск, 1966; «Гигиена, физиология труда и медико-санитарное обслуживание женщин, работающих в производстве и применении хромовых соединений», Свердловск, 1981; «Клиника, диагностика, лечение и профилактика острых отравлений соединениями хрома. Методические рекомендации», Актюбинск, 1991; «Выявление доклинических признаков неблагоприятного воздействия хрома на организм работающих. Методические рекомендации», Алма-Ата, 1984; «Клиника, диагностика, лечение и профилактика вегетативной дистонии у промышленных рабочих, контактирующих с металлами-сенситизаторами. Методические рекомендации», Актюбинск, 1991).

Исключительно важное значение в сохранении здоровья рабочих промышленных предприятий отводится своевременному и качественному проведению предварительных и периодических медицинских осмотров, что регламентируется следующими документами:

- ПП РК от 25.01.2012 №166 «Об утверждении перечня вредных производственных факторов, профессий, при которых

проводятся обязательные медицинские осмотры, Правил проведения обязательных медицинских осмотров».

- Приказ МЗ РК от 16.11.2009 №709 «Об утверждении Перечня вредных производственных факторов, профессий, при которых проводятся обязательные медицинские осмотры, Правил проведения обязательных медицинских осмотров».

- Приказ МЗ РК от 12.11.2009 №705 «Об установлении Правил расследования случаев инфекционных и паразитарных, профессиональных заболеваний и отравлений населения».

- Приказ МЗ РК от 12.11.2009 №706 «О некоторых вопросах регистрации инфекционных, паразитарных, профессиональных заболеваний и отравлений».

Периодические медицинские осмотры (обследования) проводятся с целью:

1. Динамического наблюдения за состоянием здоровья работников, своевременного выявления начальных форм профессиональных заболеваний, ранних признаков воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов на состояние здоровья работников, формирование групп риска.

2. Выявление общих заболеваний, являющихся медицинскими противопоказаниями для продолжения работы, связанной с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов.

3. Своевременного проведения профилактических и реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение здоровья и восстановление трудоспособности работников.

Вместе с тем, с помощью указанных мероприятий не всегда представляется возможным полностью исключить или обеспечить постоянное соблюдение предельно допустимых величин вредных химических и физических факторов на производстве. В этих условиях особо возрастает значение гигиенических и медико-биологических мероприятий, среди которых важное место отводится отдельным факторам питания, в том числе и лечебно-профилактическому питанию.

Роль питания в предупреждении развития хромовой интоксикации

Как известно, пища – главный источник основных пищевых веществ: белков, жиров, углеводов, важнейших минеральных веществ, микроэлементов и витаминов. Однако, это традиционное рассмотрение пищи – носителя пластических материалов и энергии – во многом дополнено новыми данными, позволяющими считать ее носителем многообразных физиологических, фармакологических и токсикологических эффектов. Дело в том, что химический состав пищи и фармакологическая активность ее компонентов играют чрезвычайно важную роль в процессах всасывания, транспорта во внутренних средах организма самых разнообразных ядов и их выведения. В указанном смысле слова не составляют какого-либо исключения хром и его соединения, токсико-кинетические и токсико-динамические свойства которых во многом определяются характером питания.

Пищевым компонентам – будь то макронутриенты (белки, жиры, углеводы) или микронутриенты (витамины, минеральные вещества, органические кислоты и др.) принадлежит исключительно важная роль не только в регуляции процессов превращения (биотрансформации) чужеродных веществ, но и проявлении токсических свойств этих химических веществ и их промежуточных продуктов метаболизма. Совершенно ясно, что насколько полноценным будет питание, зависит эффективность функционирования всех защитных, барьерных систем организма. Отсутствие, недостаток или же нарушенное соотношение в рационе пищевых веществ будет сопровождаться сбоем в работе многочисленных детоксицирующих образований клетки. Живой организм является весьма совершенной саморегулирующейся системой, для которой характерен определенный исходный уровень функционирования, а подчиняясь закону сохранения энергии и вещества, он находится в исключительной зависимости от пищи, отдельных ее составляющих. Поэтому фон питания, регулируя состояние клеточного метаболизма, играет важную роль в сохранении здоровья и предотвращении развития профессиональных интоксикаций.

Защитные свойства тех или иных компонентов пищи, в условиях хромовой интоксикации, доказаны в многочисленных экспериментальных и клинических наблюдениях. Так, в экспериментах на крысах было показано, что добавка полноценного животного белка в корм полностью снимает токсическое действие на печень двуххромовокислого калия (который вводился в дозе 1/10 LD₅₀ каждые 5 дней в течение 40 дней). При этом период полуобновления клеток печени замедлялся, что формально можно назвать предотвращением ускоренного тканевого старения. Аналогичное корректирующее влияние белкового компонента пищи на время полуобновления клеточных элементов печени и семенников обнаружено у типоспецифических РНК, выделенных из этих органов [457]. Изучение патогенеза вегетативно-эмоциональных нарушений при действии бихромата натрия и калия (0,5% раствор бихромата натрия и калия в дозе 3 мг/кг на протяжении 4 месяцев) показало, что введение в рацион экспериментальных животных аскорбиновой, глютаминовой кислоты и токоферола снижало содержание в мозге продуктов перекисного окисления липидов и улучшало показатели ЭЭГ, поведенческой активности и эмоциональной реактивности [240]. Дегидроаскорбиновая кислота и цистеин оказали протекторное действие в экспериментах, проведенных на бактериях: снижались показатели летальности и генетического повреждения ионами Cr(VI) [260].

В последующих экспериментах с хромовой интоксикацией (внутрибрюшинное введение бихромата калия на протяжении величины сперматогенного цикла в дозах от LD₅₀ 1/1000, 1/100, 1/10) было установлено, что каротин микробиологический (провитамин А) в масле, вводившийся крысам перорально через зонд 3 раза в неделю (суточная доза 2,8 мг/кг), приводит к снижению процента многоядерных сперматогенных клеток не только по отношению к группам крыс с хромовой интоксикацией, но и по отношению к спонтанному уровню в контрольной группе животных; а содержание морфологически аномальных сперматозоидов в эпидидимусе снижается до уровня контрольных значений [329]. Данный опыт четко показал, что каротин микробиологический в масле замедляет развитие патологических процессов в тканях гонад и способствует нормализации

показателей репродуктивной функции самцов крыс с хромовой интоксикацией. Биопрофилактический комплекс, состоящий из поливитамино-минерального препарата, пектинового энтеросорбента, сапарала и кальциевой добавки снижает общетоксическое и тиреотоксическое действие комбинации металлов (хром, свинец, кадмий, мышьяк) [458]. Определены оптимальные условия взаимодействия пектинов различной природы (свекловичного, цитрусового, комбинированного) в щелочной среде с гидролитическими производными тяжелых металлов: хромом, цинком и медью [459]. Биологически активные добавки к пище снижают неблагоприятное влияние хрома и свинца на функцию пищеварительных желез [460].

Использование биопрофилактических комплексов на основе сочетания пектина, адаптогена (глутамата, сапарала), поливитаминовых и кальциевых препаратов оказалось весьма эффективным при воздействии комбинации токсичных металлов (свинец-хром-мышьяк-кадмий, свинец-мышьяк-медь-кадмий, свинец-медь-селен-мышьяк-никель и др.) [461, 462]. Механизм действия биопрофилактических комплексов направлен на повышение эффективности естественных механизмов детоксикации и элиминации, повышение функциональных резервов организма на всех уровнях. Не исключено, что в условиях интоксикации химическими веществами, биопрофилактический эффект связан и с наличием функционального антагонизма между металлами. При нарушениях репродуктивной функции, в условиях избыточного поступления соединений шестивалентного хрома, липоевая кислота, масляные экстракты из корней солодки и лопуха, как в отдельности, так и в комбинации, оказывают корректирующее действие на различные звенья патогенеза хромовой интоксикации. Полученные экспериментальные данные позволили заключить, что вышеуказанные биологически активные вещества оказывают гонадопротекторный, антимуtagenный, антиоксидантный, эмбрио- и фетопротекторные эффекты [328, 463, 464].

Значительное количество исследований, касающихся оценки роли и значения фактора питания при хромовой интоксикации было выполнено на рабочих хромовых производствах и детях, проживающих в хромовой биогеохимической провинции. Разработанный институтом региональных проблем питания АМН

СССР специализированный продукт «Арман», представляющий собой смесь овощных и плодовых пюре с высоким содержанием витаминов антиоксидантного действия (С, Е, А и каротины), был испытан в течение 24 дней на рабочих Актюбинского завода хромовых соединений. В ходе наблюдений было установлено, что этот лечебно-профилактический продукт обладает антиоксидантными и антиоксидантными свойствами, нормализуя компенсаторно-адаптационные реакции организма [465]. Использование витаминов А, Е, С и элеутерококка для оздоровления рабочих хромового производства в условиях санатория-профилактория дает, как непосредственные, так и отдаленные положительные результаты, касающиеся состояния здоровья исследуемых контингентов [466].

Обследуя детей первого года жизни, проживающих в хромовой биогеохимической провинции, находящихся на грудном вскармливании и без него, было найдено снижение концентрации витаминов А, Е, С в крови. Это состояние авторы связывают с нерациональным питанием матерей и их детей, а также влиянием химических факторов малой интенсивности. Отмечается, что для нормализации витаминного обеспечения детей необходима дополнительная витаминизация, которая должна осуществляться с мерами по комплексной коррекции неблагоприятного воздействия хрома и его соединений на функцию кишечника [467, 468]. Оздоровительный эффект масла солодки (ТУ РК 23491904-02-97) был выявлен при его использовании у детей дошкольного возраста [469]. Использование никотиновой, аскорбиновой, фолиевой кислоты, а также витаминов группы В способствует коррекции эктоэндопатологии у детей [470], проживающих в хромовой биогеохимической провинции.

Учитывая тот факт, что хромовая интоксикация сопровождается развитием экзо- и эндотоксикоза, с вовлечением в патологический процесс практически всех систем организма, представляется важным использование в профилактических целях метода сорбционной детоксикации. Имеющийся в настоящее время широкий арсенал надежных и апробированных энтеросорбентов, относительно умеренная степень сложности технологии их получения, высокие избирательные и детоксикационные свойства сорбентов позволяют считать метод энтеросорбции одним из

важнейших в профилактике и терапии интоксикаций, вызванных металлами [471]. Нами, в проведенных *in vitro* и *in vivo* исследованиях, был определен круг энтеросорбентов, обладающих высокой сорбционной способностью к хрому, свинцу, ртути и другим химическим веществам [472-475]. Комплексное использование энтеросорбционной детоксикации, антиоксидантных витаминов и других методов лечения приводило к улучшению общего состояния детей, нормализации клинико-биохимических показателей и состояния иммунологической реактивности [476]. Метод выделительной терапии, к которой относится и энтеросорбция, оказался не только эффективным способом очищения организма от тяжелых металлов, но и снижения тяжести интоксикации и восстановления нарушенных гомеостатических механизмов регуляции при воздействии хрома и его соединений.

В основе механизмов детоксицирующего действия энтеросорбентов, как показали наши собственные наблюдения, лежат следующие механизмы снижения системной концентрации токсических веществ и их метаболитов. Первый механизм предполагает возможность обратного пассажа металлов из крови в кишечник с дальнейшим их связыванием на сорбентах и осуществляется при введении в кишечник определенных количеств сорбента. Второй механизм сводится к очистке пищеварительных соков желудочно-кишечного тракта, несущих в себе при патологических состояниях значительные количества токсических веществ. Депурация этих соков до их обратного всасывания в кровь блокирует один из важных каналов переноса токсических веществ химической и биологической природы. Третий механизм заключается в модификации липидного и аминокислотного спектра кишечного содержимого, а четвертый механизм детоксикации сводится к удалению токсических веществ, образующихся в самом кишечнике и ослаблению тем самым функциональной нагрузки на печень. При этом улучшается конъюгирующая, гидроксигирующая и экскреторная функция печени, связанная с усилением холатообразования [471, 476].

Особая роль и значение в сохранении здоровья рабочих, занятых во вредных и опасных условиях труда, отводится лечебно-профилактическому питанию (ЛПП). В настоящее время научно обоснованы основные принципы лечебно-профилактического

питания, которые легли в основу разработки специальных рационов ЛПП. Лечебно-профилактическое питание должно повышать защитные функции физиологических барьеров организма, регулировать процессы биотрансформации промышленных ядов, активизировать процессы связывания и выведения из организма ядов или их неблагоприятных продуктов обмена, улучшать функциональное состояние пораженных органов и систем организма, повышать антитоксическую функцию отдельных органов и систем организма, компенсировать под действием вредных производственных факторов и среды обитания развитие острых или хронических интоксикаций, способствовать повышению общей сопротивляемости организма и его адаптационных резервов, улучшать самочувствие и повышать работоспособность, снижать общую и профессиональную заболеваемость. Разработка патогенетически обоснованного ЛПП должна основываться на индивидуальном учете показателей здоровья, профессионального фактора, энергетических затрат, состояния среды обитания, климата, национальных особенностей питания, факторов риска развития острой и хронической патологии.

Работающим на хромовых производствах (производство хромового ангидрида, хромпика калиевого и натриевого, хромовых реактивов, окиси хрома, хромового дубителя, хромсодержащих полирующих паст, сернистого натрия из хромсодержащего сырья; производство металлического хрома и хромсодержащих сплавов алюминотермическим способом) выдается рацион №2а ЛПП. Действие рациона направлено на ослабление или замедление процессов сенсибилизации (аллергизации) организма хромом и его соединениями. Построенный исходя из принципов действия химических аллергенов, рацион содержит повышенное количество серосодержащих аминокислот (при относительно низком количестве гистидина и триптофана), солей кальция, магния, серы, пектиновых и органических кислот. В рационе ограничено содержание углеводов (сахара) при несколько увеличенном содержании жиров (за счет жиров растительного происхождения). В рационе ограничивается использование продуктов, усиливающих аллергическое действие вредных факторов: яичного белка, морской и океанической рыбы, свинины, почек, бобов, томатов, клубники, земляники, малины, шоколада, какао, острых и экстрактивных

веществ, сдобных булочных изделий, солей и маринадов; а также продуктов с очень высоким содержанием щавелевой кислоты, способствующих выведению из организма солей кальция (щавель, шпинат, ревень и др.). Овощи и фрукты рекомендуется использовать в свежем виде. В крайнем случае допускается использование соленых, квашеных и маринованных овощей, но только после тщательного вымачивания.

Дополнительно к рациону выдается 100 мг аскорбиновой кислоты, 2 мг ретинола, 15 мг никотиновой кислоты, 25 мг витамина U (метилметионсульфония хлорида), 100-150 мл минеральной воды «Нарзан». В соответствии с действующим порядком указанные витамины должны быть выданы в составе продукта для диетического (лечебного и профилактического) питания в виде третьих блюд ЛПП. Для этого целесообразно использовать кисели и компоты «Леовит» «При вредных условиях труда» «Рацион 2» серии «Vita PRO», обладающие антиоксидантным и детоксикационным действием и содержащие требуемое количество витаминов. Правила бесплатной выдачи лечебно-профилактического питания определены соответствующим нормативным документом (ПБ от 31.07.2007 №184-п МТСЗН РК).

Что касается питьевого молока, то значение этого продукта питания для вредных профессий заключается не в универсальном и специфическом действии его как противоядия при хронических профессиональных отравлениях, а, скорее, как пищевого продукта, обладающего способностью укреплять наш организм и повышать его сопротивляемость. Применение молока или любого другого отдельного продукта вне учета общей структуры суточного рациона или хотя бы основного суточного приема пищи не может обеспечить профилактический эффект, поскольку он определяется химическим составом суточного рациона питания и, главным образом, содержанием веществ, обладающих протекторным действием. Для значительного ряда работающих существует определенные противопоказания для применения молока. Молоко нельзя применять: при отравлении ядами, растворимыми в жирах, лактозной недостаточности, аллергических реакций к молоку, при колитах и гастритах с пониженной кислотностью желудочного сока, а также при хронических нефритах и амелоидно-липоидном

нефрозе. Нормы и условия бесплатной выдачи работникам, занятым на работах с вредными условиями труда, молока или других равноценных пищевых продуктов, которые могут выдаваться работникам вместо молока, регулируются соответствующими нормативно-правовыми актами.

Таким образом, в оздоровлении условий труда работающих контингентов, занятых в производстве хрома и его соединений, важное значение отводится комплексным техническим, технологическим, санитарно-техническим и медико-профилактическим мероприятиям. Особое значение в указанном ряду мер профилактического порядка занимают медико-профилактические мероприятия. Качественное проведение предварительных и периодических медицинских осмотров, адекватный профотбор, сбалансированное питание, а также питание адаптированное к действию промышленных ядов, играют исключительно важную роль в снижении токсического действия химических веществ и сохранении здоровья рабочих промышленных предприятий.

Приложение

Протоколы диагностики и лечения хронической хромовой интоксикации (утверждено МЗ РК Приказ №764 от 28.12.2007 «Об утверждении Протоколов диагностики и лечения»)

Интоксикация соединениями хрома (умеренно-выраженная степень)

2. Код протокола: СТ-Т-074-В.

3. Коды МКБ-10: Т.56.23 – Токсическое действие соединений хрома.

4.Определение: Интоксикация соединениями хрома – патологическое состояние, возникающее в результате длительного воздействия соединений шести- и трехвалентного хрома, характеризующееся нарушением тканевого гомеостаза, одновременным поражением дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной систем и фазностью развития полисиндромного заболевания.

5. Классификация: По стадиям интоксикации.

1. Легкая.
2. Умеренно-выраженная.
3. Резко-выраженная.

6.Показания для госпитализации (плановая): прогрессирующие заболевания, экспертиза связи заболевания с профессией, экспертная оценка состояния здоровья перед освидетельствованием на МСЭК, обострение заболевания.

7.Диагностические критерии: зависят от ведущих клинических синдромов.

7.1. Жалобы: сухость слизистых, першение в горле, чихание, заложенность носа, возможно слезотечение, носовые кровотечения, изъязвления кожи, уртикарные высыпания, зуд.

Периодически приступообразный кашель, сухой, либо с трудноотделяемой слизистой мокротой, отдышка при умеренной физической нагрузке, затруднение дыхания, «свист в груди», дискомфорт в области сердца.

Тошнота, вздутие живота, боли в эпигастрии, правом подреберье, возможны «голодные», «ночные» боли, нарушения стула.

Раздражительность, возбудимость, неустойчивость настроения, дрожь при волнениях, бессонница; лабильность артериального давления.

В анамнезе указание на профессиональный контакт с соединениями хрома.

7.2. Физикальное обследование: Цианоз губ, слизистых, общий гипергидроз, стойкий красный дермографизм, лабильность АД, потливость, оживление сухожильных рефлексов, тремор век, пальцев рук. Увеличение частоты дыхания, легочный звук с коробочным оттенком, сухие свистящие хрипы на фоне жесткого дыхания, болезненность в эпигастральной области, правого подреберья, небольшое увеличение размеров печени, склонность к запорам. Возможны геморрагии.

7.3. Лабораторные исследования:

- Возможно повышенное содержание хрома в сыворотке крови (в норме 26,6-31,0 мкг/л).
- Возможно повышенное содержание хрома в моче (в норме 7,0-9,8 мкг/л).
- Возможна лейкопения, эозинофилия, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, умеренный ретикулоцитоз.
- Возможно снижение осмотической резистентности эритроцитов, появление базальной зернистости.
- Возможна эозинофилия мокроты.
- Возможно повышение С-реактивного белка в сыворотке крови.
- Возможно повышение сиаловых кислот в сыворотке крови.
- Ускорение или замедление времени свертываемости капиллярной крови.
- Возможно повышение каталазы, малонового диальдегида в сыворотке крови.
- Возможно снижение железа в сыворотке крови.
- Возможно повышение общей железосвязывающей способности.

- Возможно повышение β -липопротеидов в сыворотке крови, триглицеридов, общего холестерина.

- Возможно повышение креатинина, мочевины в сыворотке крови.

- Возможно повышение АЛТ, АСТ в сыворотке крови.

- Возможно повышение ЩФ, холинэстеразы, ГГТП в сыворотке крови.

- Возможно повышение гомоловой пробы в сыворотке крови.

- Возможно повышение билирубина и его фракций в сыворотке.

- Возможно снижение общего белка и изменений его фракций в сыворотке крови.

- Возможно повышение амилазы в сыворотке крови и диастазы мочи.

7.4. Инструментальные исследования:

- Риноскопически: поверхностные эрозии слизистой носовой перегородки с исходом в рубец или ее перфорацию, субатрофический ринит, фарингит, ларингит; возможна цианотичность слизистых верхних дыхательных путей.

- Рентгенографически возможен умеренно-выраженный перибронхиальный, периваскулярный пневмофиброз в медиальных средних зонах легких, хромпиковый пневмосклероз, базальная эмфизема легких.

- Спирографически возможно нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному или смешанному типу, а также бронхиальной проходимости (легкие, умеренные нарушения), возможны положительные тесты с бронхолитиками.

- ФБС: возможны атрофические изменения слизистой бронхов диффузного характера.

- Газовый состав крови: возможно снижение парциального напряжения кислорода, степени насыщения крови кислородом (сатурация).

- ЭФГДС: субатрофические и атрофические изменения слизистой желудка и пищевода.

- Исследования желудочного сока: гипацидное состояние.

- При дуоденальном зондировании дискинетические изменения желчевыводящих путей.

- УЗИ ГДЗ: явления гепатита.
 - Возможна нестабильность АД по данным суточного мониторирования.
 - Электромиография: возможны колебания электрической активности мышц сгибателей дистальных отделов конечностей, нарушения координаторных отношений сокращающихся мышц.
 - Электронейромиография: возможно изменение проводимости нервного импульса.
 - ЭКГ: возможно снижение трофики миокарда.
- 7.5. Показания для консультаций специалистов:
- Консультация ЛОР: диагностика, дифференциальная диагностика патологии ЛОР-органов.
 - Консультация окулиста: диагностика, дифференциальная диагностика патологии органов зрения.
 - Консультация аллерголога: дифференциальная диагностика аллергической патологии.
 - Консультация дерматолога: диагностика, дифференциальная диагностика патологии кожи.
 - Консультация невропатолога: диагностика астеноневротического, астеновегетативного синдромов, полиневропатии.
 - Консультация гематолога: дифференциальная диагностика гематологического и геморрагического синдромов.

7.6. Дифференциальный диагноз:

Признаки, характерные для интоксикации соединениями хрома	Заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика
Указание на работу в условиях воздействия соединений хрома. Геморрагии могут быть и при нормальном количестве тромбоцитов. Уменьшение количества тромбоцитов сочетается с лейкопенией. Сочетание с астеновегетативным синдромом	Геморрагический диатез (тромбоцитопении) Тромбоцитопении обусловлены повышенным разрушением, потреблением тромбоцитов. Могут быть наследственные и приобретенные. Определяются антитела против антигена тромбоцитов, мегакарионитов и общего предшественника всех ростков кроветворения

Профессиональный контакт с соединениями хрома. Скудность клинических проявлений. Добракачественное течение. Сочетание с гематологическим и геморрагическим, астеновегетативным синдромами	Алкогольный гепатит Злоупотребление алкоголем в анамнезе. Отсутствие указаний на профессиональную деятельность, связанную с гепатотоксичными веществами
ПРИЗНАКИ	ХРОНИЧЕСКИЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ и хроническая интоксикация соединениями хрома
Возраст, в котором начинается заболевание	Обычно пожилой или средний возраст, чем при хромовой интоксикации
Внезапное начало заболевания	Редко; при хромовой интоксикации может развиваться и при стаже работы менее 5 лет
Курение в анамнезе	Очень часто (практически всегда)
Признаки аллергии	Редко, при хромовой интоксикации – чаще
Одышка	Постоянная, без резких колебаний, при хромовой интоксикации может быть ранним признаком заболевания, появляется на работе при контакте с соединениями хрома
Кашель	Постоянный, различной интенсивности, при хромовой интоксикации, в основном, учащается и возобновляется на работе
Продуктивность кашля	Очень характерно, при хромовой интоксикации – приступообразный кашель сухой, либо с трудноотделяемой слизистой мокротой
Вариабельность пиковой скорости выдоха в течение суток	Отсутствует или бывает редко и слабо выражена, при хромовой интоксикации – значительная
Обратимость бронхиальной обструкции	Частичная или необратимая, при хромовой интоксикации – выраженная
Эозинофилия крови и мокроты	Не характерна, при хромовой интоксикации – возможна
Бронхиальная гиперреактивность	Мало выражена или отсутствует, при хромовой интоксикации – возможна
Хроническое легочное сердце	Формируется раньше и чаще, чем при хромовой интоксикации
Прогрессирование заболевания	Постоянное, при хромовой интоксикации – эпизодическое

Увеличение СОЭ и лейкоцитоз	Характерно при обострении, при хромовой интоксикации – возможна лейкопения, эозинофилия, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, умеренный ретикулоцитоз
Рентгенологические изменения в легких	Перибронхиальная периваскулярная инфильтрация, сетчатый пневмосклероз, при хромовой интоксикации – хромпиковый пневмосклероз, базальная эмфизема легких
Аускультативные изменения в легких	Часто сухие и влажные хрипы, при хромовой интоксикации – сухие хрипы
Мокрота	Слизистая – гнойная, эозинофилов нет, при хромовой интоксикации – возможно
Кожные пробы с аллергенами	Отрицательные, при хромовой интоксикации – положительные

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- микрореакция;
- анализ крови на ВИЧ;
- флюорография;
- кал на яйца глистов.

8. Перечень основных диагностических мероприятий:

- Определение хрома в сыворотке крови.
- Определение хрома в моче.
- Общий анализ крови.
- Общий анализ мокроты.
- Определение осмотической резистентности эритроцитов.
- Определение эритроцитов с базальной зернистостью.
- Определение ретикулоцитов.
- Общий анализ мочи.
- Определение АЛТ, АСТ в сыворотке крови.
- Определение ЩФ в сыворотке крови.
- Определение холинэстеразы в сыворотке крови.

- Определение ГГТП в сыворотке крови.
- Определение тимоловой пробы в сыворотке крови.
- Определение билирубина и его фракций в сыворотке крови.
- Определение С-реактивного белка в сыворотке крови.
- Определение сиаловых кислот в сыворотке крови.
- Определение общего белка и его фракций в сыворотке крови.
- Определение диастазы мочи.
- Риноскопия.
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки.
- Исследование функции внешнего дыхания.
- Исследование газового состава крови.
- ЭКГ.
- ЭЭГ.
- Эзофагогастродуоденоскопия.
- Взятие дуоденального содержимого с его исследованием.
- Взятие желудочного сока с его исследованием.
- УЗИ органов брюшной полости.
- Консультация ЛОР.
- Консультация окулиста.
- Консультация невропатолога.
- Консультация физиотерапевта.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Иммунограмма.
- Определение железа в сыворотке крови.
- Определение общей железосвязывающей способности в сыворотке крови.
- Определение каталазы, малонового диальдегида в сыворотке крови.
- Определение амилазы в сыворотке крови.
- Определение креатинина в сыворотке крови.
- Определение мочевины в сыворотке крови.
- Определение β -липопротеидов, триглицеридов, общего холестерина в сыворотке крови.
- Томография в срезе бифуркации трахеи и боковой проекции (при округлых образованиях).
- Фибробронхоскопия.

- Суточное мониторирование АД.
- Осмотр глазного дна.
- ЭХОКС.
- УЗГД брахиоцефальных сосудов.
- Электромиография.
- Электронейромиография.
- Консультация гематолога.
- Консультация аллерголога.
- Консультация дерматолога.

9. Тактика лечения:

9.1. Цель лечения: Уменьшение клинических проявлений интоксикации, нормализация лабораторных показателей.

9.2. Немедикаментозное лечение:

- Режим II.
- Стол №5.
- Физиолечение.
- Эндоназальный электрофорез с унитиолом (1% водный раствор) №10.
- Туалет слизистой носа с маслом (абрикосовым, облепиховым, шиповника).
- Электросон №10.
- Иглорефлексотерапия №10.
- Гальванический воротник по Щербаку №10.

9.3. Медикаментозное лечение:

1. Унитиол по схеме 1% 5,0 в/м 7 дней.
2. Аскорбиновая кислота (D) по 1,0 мл 5% раствора в/в 10 дней.
3. 5% глюкоза в/в капельно 400,0 7 дней.
4. Амизил – по 0,001 3 раза в течение 10-12 дней.
5. Диазепам (A) разовая доза 5-10 мг, средняя суточная 15-30 мг 10 дней.
6. Пирацетам (B) разовая доза 400-1200 мг, средняя суточная 2400-3200 мг.
7. Винпоцетин (B) 5 мг 3 раза/сут.
8. Депротеинизированный гемодериват сыворотки телячей крови (B) 1-2 драже 3 раза/сут. 14 дней.
9. Пентоксифиллин (вазонит-ретард) 600 мг/сут. 14 дней.
10. Теофиллин 200 мг 2 раза 14 дней.

11. Ипратропия бромид (атровент) 1-2 дозы 2 раза 14 дней.
12. Амброксола гидрохлорид по 30 мг 3 раза 14 дней.
13. Антиоксиданты токоферола ацетат и ретинола пальмитат (аевит) по 0,2 2 раза 10 дней.
14. Витаминотерапия (C) тиамин хлорид 5% 1 мл в/м, пиридоксина гидрохлорид 5% 1 мл в/м, цианокобаламина 500 мг 1 мл в/м, рибофлавин 0,01 по 1 табл. 3 раза в день 14 дней.
15. Фамотидин 40 мг 2 раза 10 дней.
16. Рабепрозол (париет) 20 мг/сут. 10 дней.
17. Силибинин (C) 0,07 г 3 раза/сут. 14 дней.
18. Адеметионин (гептрал) в/м 5,0 1 раз 5 дней.
19. Мометазон (адвантан) (мазь, крем) – (для наружного применения) 2 раза/сут. 10 дней.
20. Дезлоратадин 5 мг по 1 табл. 1 раз/сут. 10 дней.
21. Азеластин (аллергодил-спрей для носа) 10 дней.

9.4. Профилактические мероприятия:

1. Лечебно-профилактическое питание, прием столовой минеральной воды.
2. Прием поливитаминов, повторные курсы 1-2 раза в течение года.
3. ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, эндоназальный электрофорез унитиола.

9.5. Дальнейшее ведение:

- Наблюдение цехового врача.
 - Проведение общего анализа крови, мочи (кратность 1 раз в 3 мес.).
 - Санаторно-курортное лечение.
 - Лечение в профилактории.
 - Противорецидивные курсы лечения 2 раза в год.
10. Перечень основных медикаментов:
- Унитиол.
 - Диазепам***.
 - Аскорбиновая кислота***.
 - Ретинола ацетат.
 - Тиамин***.
 - Пиридоксин***.
 - Цианокобаламин***.
 - Пирацетам***.
 - Винпоцетин***.

- Амизил.
- Теофиллин.
- Амброксола гидрохлорид.
- Адеметионин.
- Силибинин.
- Фамотидин.

Перечень дополнительных медикаментов:

- Абрикосовое, облепиховое масла (для наружного применения).
- Рибофлавин.
- Ипратропия бромид (атровент).
- Рабепрозол.
- Креон.
- Мометазон (адвантан) (мазь, крем) – (для наружного применения).
- Депротеинизированный гемодериват сыворотки телячей крови.
- Пентоксифиллин.
- Аминокaproновая кислота.
- Амоксициллин.
- Ципрофлоксацин.
- Дезлоратадин.
- Азеластин (аллергодил-спрей для носа).

11. Индикаторы эффективности лечения: снятие обострения, стабилизация патологического процесса, нормализация лабораторных показателей.

**Интоксикация соединениями хрома
(легкая степень)**

2. Код протокола: СТ-Т-073-В.

3. Коды МКБ-10: Т.56.2 – Токсическое действие соединений хрома.

4. Определение: Интоксикация соединениями хрома – патологическое состояние, возникающее в результате длительного воздействия соединений шести- и трехвалентного хрома, характеризующееся нарушением тканевого гомеостаза,

одновременным поражением дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной систем и фазностью развития полисиндромного заболевания.

5. Классификация: По стадиям интоксикации:

1. Легкая.
2. Умеренно-выраженная.
3. Резко-выраженная.

6. Показания для госпитализации (плановая): прогрессирование заболевания, экспертиза связи заболевания с профессией, экспертная оценка состояния здоровья перед освидетельствованием на МСЭК, обострение заболевания.

7. Диагностические критерии: от ведущих клинических синдромов.

7.1. Жалобы на сухость слизистых, першение в горле, чихание, заложенность носа, возможно слезотечение, носовые кровотечения, изъязвления кожи, уртикарные высыпания, зуд. Периодически приступообразный кашель, одышка, диспептические нарушения, боли в эпигастрии, повышенная раздражительность, возбудимость, неустойчивость настроения, дрожь при волнениях, нарушение ритма сна; лабильность артериального давления.

В анамнезе указание на профессиональный контакт с соединениями хрома.

7.2. Физикальное обследование: Сухие свистящие хрипы, общий гипергидроз, стойкий красный дермографизм, лабильность АД, потливость, оживление сухожильных рефлексов, тремор век, пальцев рук. Возможна болезненность в эпигастральной области, склонность к запорам. Возможны геморрагии.

7.3. Лабораторные исследования:

- Возможно повышенное содержание хрома в сыворотке крови (в норме 26,6-31,0 мкг/л).
- Возможно повышенное содержание хрома в моче (в норме 7,9-9,8 мкг/л).
- Возможна лейкопения, эозинофилия, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, умеренный ретикулоцитоз.
- Возможно снижение осмотической резистентности эритроцитов, появление базальной зернистости.
- Возможно повышение С-реактивного белка в сыворотке крови.

- Возможно повышение сиаловых кислот в сыворотке крови.
- Ускорение или замедление времени свертываемости капиллярной крови.
- Возможно повышение каталазы, малонового диальдегида в сыворотке крови.
- Возможно снижение железа в сыворотке крови.
- Возможно повышение общей железосвязывающей способности.

7.4. Инструментальные исследования:

- Риноскопически: поверхностные эрозии слизистой носовой перегородки с исходом в рубец или ее перфорацию, субатрофический ринит, фарингит, ларингит; возможна гиперемия век, конъюнктивы, хромовые кожные язвы с исходом в рубец. Возможна цианотичность слизистых верхних дыхательных путей.
- Рентгенографически возможен перибронхиальный, периваскулярный пневмофиброз в медиальных зонах легких.
- Спирографически возможно нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному или смешанному типу, а также легкие нарушения бронхиальной проходимости.
- ФБС: возможны катаральные изменения слизистой бронхов диффузного характера.
- ЭФГДС: возможны катаральные явления слизистой желудка и пищевода.
- Возможна нестабильность АД по данным суточного мониторирования.
- РЭГ сосудов головного мозга: возможно повышение или неустойчивость тонуса церебральных сосудов.
- Исследования желудочного сока: возможно состояние гиперацидного гастрита.

7.5. Показания для консультаций специалистов:

- Консультация ЛОР: диагностика, дифференциальная диагностика патологии ЛОР-органов.
- Консультация дерматолога: диагностика, дифференциальная диагностика патологии кожи.
- Консультация невролога: диагностика астеноневротического, астеновегетативного синдромов.
- Консультация гематолога: дифференциальная диагностика геморрагического синдрома, анемии.

7.5. Дифференциальный диагноз геморрагического синдрома.

7.6.

Признаки, характерные для интоксикации соединениями хрома	Заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика
Указание на работу в условиях воздействия соединений хрома. Геморрагии могут быть и при нормальном количестве тромбоцитов. Уменьшение количества тромбоцитов сочетается с лейкопенией. Сочетание с астеновегетативным синдромом.	Геморрагический диатез (тромбоцитопения). Тромбоцитопения обусловлена повышенным разрушением, потреблением или недостаточным образованием тромбоцитов. Могут быть наследственные и приобретенные. Определяются антитела против антигена тромбоцитов, мегакариоцитов и общего предшественника всех ростков кроветворения.

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией:

- Общий анализ крови.
- Общий анализ мочи.
- ЭКГ.
- Микрореакция.
- Анализ крови на ВИЧ.
- Флюорография.
- Кал на яйца глистов.
- Определение глюкозы крови.

8. Перечень основных диагностических мероприятий:

- дерматолога.
- Консультация невропатолога.
- Определение хрома в сыворотке крови.
- Определение хрома в моче.
- Общий анализ крови.
- Определение осмотической резистентности эритроцитов.
- Определение эритроцитов с базальной зернистостью.
- Определение ретикулоцитов.
- Общий анализ мочи.
- ЭКГ.
- Взятие желудочного сока с его исследованием.

- Консультация ЛОР.
- Консультация физиотерапевта.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Определение железа в сыворотке крови.
- Определение общей железосвязывающей способности в сыворотке крови.
- Определение С-реактивного белка в сыворотке крови.
- Определение сиаловых кислот в сыворотке крови.
- Определение каталазы, малонового диальдегида в сыворотке крови.
- Билирубин и его фракции.
- АЛТ, АСТ, тимоловая проба.
- Риноскопия.
- Эзофагогастродуоденоскопия.
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки.
- Исследование функции внешнего дыхания.
- Фибробронхоскопия.
- УЗИ органов брюшной полости.
- Суточное мониторирование АД.
- Осмотр глазного дна.
- ЭХОЭГ.
- РЭГ.
- ЭЭГ.
- УЗГД брахиоцефальных сосудов.
- Консультация гастроэнтеролога.
- Консультация окулиста.
- Консультация аллерголога.
- Консультация гематолога.
- Консультация эндокринолога.

9. Тактика лечения:

9.1. Цель лечения: Уменьшение клинических проявлений интоксикации, нормализация лабораторных показателей.

9.2. Немедикаментозное лечение:

- Режим III.
- Стол №1.
- Физиолечение.

- Эндоназальный электрофорез с унитиолом (1% водный раствор) №10.
- Туалет слизистой носа с маслом (абрикосовым, облепиховым, шиповника).
- Электросон №10.
- Гальванический воротник по Щербаку №10.
- Иглорефлексотерапия №10.

9.3. Медикаментозное лечение:

1. Унитиол по схеме 1% 5,0 в/м 7 дней.
2. Аскорбиновая кислота (D) по 1,0 мл 5% раствора в/в 7 дней.
3. Амизил – по 0,001 3 раза в течение 10-12 дней.
4. Диазепам (A) 5 мг 2 раза 10 дней.
5. Теофиллин 200 мг 2 раза 14 дней.
6. Антиоксиданты: токоферола ацетат и ретинола пальмитат (аевит) по 0,2 2 раза 10 дней.
7. Витаминотерапия (C): тиамин хлорид 5% 1 мл в/м, пиридоксина гидрохлорид 5% 1 мл в/м, цианкобаламина 500 мг 1 мл в/м, рибофлавин 0,01 по 1 табл. 3 раза в день 10 дней.
8. Фамотидин 40 мг 2 раза 10 дней.
9. При явлениях дерматита, крапивницы:
 - Пафтодерм (для наружного применения) – 10 дней.
 - Дезлоратадин 5 мг по 1 табл. 1 раз/сут. – 10 дней.

9.4. Профилактические мероприятия:

1. Лечебно-профилактическое питание, прием столовой минеральной воды.
2. Прием поливитаминов, повторные курсы 1-2 раза в течение года.
3. ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, эндоназальный электрофорез унитиола.

9.5. Дальнейшее ведение:

- Наблюдение цехового врача.
- Проведение общего анализа крови, мочи (кратность – 1 раз в 6 мес.).
- Санаторно-курортное лечение.

10. Перечень основных медикаментов:

- Унитиол.
- Аскорбиновая кислота.
- Ретинола пальмитат.
- Токоферола ацетат.

- Тиамин.
- Пиридоксин.
- Теофиллин.

Перечень дополнительных медикаментов:

- Абрикосовое, облепиховое масла (для наружного применения).
- Рибофлавин.
- Дезлоратадин.
- Нафтодерм.
- Амизил.
- Фамотидин.

11. Индикаторы эффективности лечения: улучшение общего самочувствия больного, снятие обострения, стабилизация патологического процесса.

**Инттоксикация соединениями хрома
(тяжелая интоксикация)**

2. Код протокола: СТ-Т-050-В.

3. Коды МКБ-10: Т.56.23 – Токсическое действие соединений хрома.

4. Определение: Интоксикация соединениями хрома – патологическое состояние, возникающее в результате длительного воздействия соединений шести- и трехвалентного хрома, характеризующееся нарушением тканевого гомеостаза, одновременным поражением дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной систем и фазностью развития полисиндромного заболевания.

5. Классификация: По стадиям интоксикации:

1. Легкая.
2. Умеренно-выраженная.
3. Резко-выраженная.

6. Показания для госпитализации (плановая): прогрессирование заболевания, экспертиза связи заболевания с профессией, экспертная оценка состояния здоровья перед освидетельствованием на МСЭК, обострение заболевания.

7. Диагностические критерии зависят от ведущих клинических синдромов.

7.1. Жалобы: сухость слизистых, першение в горле, чихание, заложенность носа, возможно слезотечение, носовые кровотечения, изъязвления кожи, уртикарные высыпания, зуд. Кашель, с трудноотделяемой слизистой мокротой, периодически приступообразный, одышка при небольшой физической нагрузке, затруднение дыхания, «свист в груди», могут появиться приступы удушья, дискомфорт в области сердца. Тошнота, рвота, отрыжка, горечь во рту, вздутие живота, боли в эпигастрии, правом подреберье, «голодные», «ночные» боли, снижение массы тела, нарушение стула. Чрезмерная утомляемость, вялость, сонливость, головная боль, головокружение, ослабление инициативы, нарушения памяти, снижение способности концентрации внимания, раздражительность, тревога, депрессия, тремор век и пальцев рук, неприятные ощущения в конечностях в виде онемения, болей, отечность пальцев, нарушение ритма сна; лабильность артериального давления. Возможно формирование злокачественных новообразований: рак легких и желудка.

В анамнезе указание на профессиональный контакт с соединениями хрома.

7.2. Физикальное обследование: Хромовые ожоги различной тяжести, хромовые язвы. Иктеричность склер, реже желтушность кожных покровов, диффузный цианоз слизистых, ногтей, возможен акроцианоз, пальцы в виде «барабанных палочек», ногтевые пластинки в виде «часовых стекол», общий гипергидроз, стойкий красный дермографизм, лабильность АД, потливость, оживление сухожильных рефлексов, тремор век, пальцев рук. Расширение грудной клетки в сагиттальном направлении, увеличение частоты дыхания, легочный звук с коробочным оттенком, ограничение дыхательной экскурсии легких, сухие свистящие хрипы на фоне жесткого дыхания, язык обложен, болезненность в эпигастриальной области, правого подреберья, увеличение размеров печени. Возможен асцит, неустойчивый стул. Возможны геморрагии, десневые кровотечения, кровотечения из вен пищевода. Глухость сердечных тонов, возможно нарушение ритма сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, возможны отеки на нижних конечностях, усиливающиеся к вечеру. Может быть анизокория, неравномерность глазных

щелей, сглаженность носогубной складки, стойкий тремор пальцев рук.

7.3. Лабораторные исследования:

- Возможно повышенное содержание хрома в сыворотке крови (в норме 26,6-31,0 мкг/л).
- Возможно повышенное содержание хрома в моче (в норме 7,9-9,8 мкг/л).
- Возможна лейкопения, эозинофилия, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, умеренный ретикулоцитоз.
- Возможна эозинофилия мокроты.
- Возможно снижение осмотической резистентности эритроцитов, появление базальной зернистости.
- Возможно повышение С-реактивного белка в сыворотке крови.
- Возможно повышение сиаловых кислот в сыворотке крови.
- Ускорение или замедление времени свертываемости капиллярной крови.
- Возможны изменения ПТИ и других показателей коагулограммы.
- Возможно повышение КФК, ЛДГ.
- Возможно снижение каталазы, повышение малонового диальдегида в сыворотке крови.
- Возможно снижение железа в сыворотке крови.
- Возможно повышение общей железосвязывающей способности.
- В иммунограмме возможен дисбаланс Т- и В- звена иммунитета (снижение Т-лимфоцитов, увеличение В-лимфоцитов, О-клеток, снижение фагоцитоза).
- Возможно повышение В-липопротеидов в сыворотке крови, триглицеридов, общего холестерина.
- Возможно повышение креатинина, мочевины в сыворотке крови.
- Возможно повышение АЛТ, АСТ в сыворотке крови.
- Возможно повышение ЩФ, холинэстеразы, ГГТП в сыворотке крови.
- Возможно повышение тимоловой пробы в сыворотке крови.
- Возможно повышение билирубина и его фракций в сыворотке.
- Возможно снижение общего белка и изменений его фракций в сыворотке крови.

- Возможно повышение амилазы в сыворотке крови и диастазы мочи.

7.4. Инструментальные исследования:

- Риноскопически: поверхностные эрозии слизистой носовой перегородки с исходом в рубец или ее перфорацию, субатрофический ринит, фарингит, ларингит, возможна цианотичность слизистых верхних дыхательных путей.
- ЭКГ: снижение трофики миокарда, возможно нарушение ритма.
- ЭХОКС: возможно изменение частоты сердечных сокращений и размеров полостей сердца.
- Рентгенографически: умеренно-выраженный перибронхиальный, периваскулярный пневмофиброз в медиальных, средних зонах легких, хромпиковый пневмосклероз, эмфизема легких.
- Спирографически: нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному или смешанному типу, а также бронхиальной проходимости; положительные тесты с бронхолитиками.
- ФБС: атрофические изменения слизистой бронхов диффузного характера, дискинезия трахеобронхиального дерева.
- Газовый состав крови: снижение парциального напряжения кислорода, степени насыщения крови кислородом (сатурация).
- ЭФГДС: атрофические изменения слизистой желудка и пищевода.
- Исследования желудочного сока: гипо- и анацидное состояние.
- При дуоденальном зондировании дискинетические изменения желчевыводящих путей.
- УЗИ ГДЗ: явления гепатита с переходом в цирроз.
- Возможно гипертония АД.
- ЭЭГ.
- Электромиография: колебания электрической активности мышц сгибателей дистальных отделов конечностей, нарушения координаторных отношений сокращающихся мышц.
- Электронейромиография: изменение проводимости нервного импульса.
- Осмотр глазного дна выявляет дифференциально-диагностические изменения.
- Мультиспиральная компьютерная томография печени.

7.5. Показания для консультаций специалистов:

- Консультация ЛОР, диагностика, дифференциальная диагностика патологии ЛОР-органов.
- Консультация окулиста: изменение глазного дна.
- Консультация аллерголога: дифференциальная диагностика аллергической патологии.
- Консультация дерматолога: диагностика, дифференциальная диагностика патологии кожи.
- Консультация гастроэнтеролога: дифференциальная диагностика патологии желудочно-кишечного тракта.
- Консультация невропатолога: диагностика гематологического и геморрагического синдромов.
- Консультация онколога: диагностика онкопатологии.

7.6. Дифференциальный диагноз:

Признаки, характерные для интоксикации соединениями хрома	Заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика
Указание на работу в условиях воздействия соединений хрома. Геморрагии могут быть и при нормальном количестве тромбоцитов. Уменьшение количества тромбоцитов сочетается с лейкопенией. Сочетание с астеновегетативным синдромом.	Геморрагический диатез (тромбоцитопении). Тромбоцитопении обусловлены повышенным разрушением, потреблением или недостаточным образованием тромбоцитов. Могут быть наследственные и приобретенные. Определяются антитела против антигена тромбоцитов, мегакариоцитов и общего предшественника всех ростков кроветворения.
Профессиональный контакт с соединениями хрома. Скудность клинических проявлений. Доброкачественное течение. Сочетание с гематологическим и геморрагическим, астеновегетативным синдромами.	Алкогольный гепатит. Злоупотреблением алкоголем в анамнезе. Отсутствие указаний на профессиональную деятельность, связанную с гепатотоксичными веществами.

Профессиональный контакт с соединениями хрома. Указание на работу в условиях воздействия соединений хрома. Сочетание с гематологическим и геморрагическим синдромами.	Токсическая энцефалопатия. Указание на работу в условиях воздействия токсических веществ, ядов. Расстройства чувствительности по полиневритическому типу в сочетании с астеновегетативным синдромом. Характерно появление признаков поражения гипоталамической области (несахарное мочеизнурение, кахексия, вегетативно-сосудистые кризы и др.). Сочетание с токсическим поражением печени.
---	---

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией:

- Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.
- Общий анализ мочи.
- ЭКГ.
- Микрореакция.
- Анализ крови на ВИЧ.
- Анализ крови на маркеры вирусной репликации: HBs и HBe-антигены, антитела к вирусам гепатита «В», «С», «дельта», «ни А, ни В».
- Флюорография.
- Кал на яйца глистов.
- Осмотр гинеколога.
- Определение глюкозы крови.
- Консультация терапевта.
- Консультация ЛОР.
- Консультация невропатолога.

8. Перечень основных диагностических мероприятий:

- Определение хрома в сыворотке крови.
- Определение хрома в моче.
- Общий анализ крови.
- Общий анализ мокроты.

- Определение осмотической резистентности эритроцитов.
- Определение эритроцитов с базальной зернистостью.
- Определение ретикулоцитов.
- Общий анализ мочи.
- Определение АЛТ, АСТ в сыворотке крови.
- Определение ЩФ в сыворотке крови.
- Определение холинэстеразы в сыворотке крови.
- Определение ГГТП в сыворотке крови.
- Определение тимоловой пробы в сыворотке крови.
- Определение билирубина и его фракций в сыворотке крови.
- Определение С-реактивного белка в сыворотке крови.
- Определение сиаловых кислот в сыворотке крови.
- Определение общего белка и его фракций в сыворотке крови.
- Определение β -липопротеидов, триглицеридов, общего холестерина в сыворотке крови.
- Определение каталазы, малонового альдегида, кетодиенов в сыворотке крови.
- Определение амилазы в сыворотке крови.
- Определение диастазы мочи.
- Риноскопия.
- Фибробронхоскопия.
- УЗИ органов брюшной полости.
- Исследование функции внешнего дыхания.
- Эзофагогастродуоденоскопия.
- ЭКГ.
- Взятие желудочного сока с его исследованием.
- Взятие дуоденального содержимого с его исследованием.
- Консультация ЛОР.
- Консультация невролога.
- Консультация физиотерапевта.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Иммунограмма.
- Определение КФК.
- Определение ЛДГ.
- Определение железа в сыворотке крови.

- Определение общей железосвязывающей способности в сыворотке крови.
- Определение креатинина в сыворотке крови.
- Определение мочевины в сыворотке крови.
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки.
- Томография в срезе бифуркации трахеи и боковой проекции (при круглых образованиях).
- ЭХОКС.
- Осмотр глазного дна.
- ЭЭГ.
- РЭГ.
- УЗИД бранхиоцефальных сосудов.
- Электромиография.
- Электронейромиография.
- Мультиспиральная компьютерная томография печени.
- Консультация гематолога.
- Консультация окулиста.
- Консультация аллерголога.
- Консультация дерматолога.
- Консультация гастроэнтеролога.

9. Тактика лечения:

9.1. Цель лечения: Уменьшение клинических проявлений интоксикации, нормализация лабораторных показателей.

9.2. Немедикаментозное лечение:

- Режим I.
- Стол №5.
- Физиолечение.
- Эндоназальный электрофорез с унитиолом (1% водный раствор).
- Туалет слизистой носа с маслом (абрикосовым, облепиховым, шиповника).
- Электросон №10.
- Гальванический воротник по Щербaku №10.

9.3. Медикаментозное лечение:

1. Унитиол по схеме 1% 5,0 10 дней.
2. Аскорбиновая кислота (D) по 3 мл 5% раствора в/в 10 дней.
3. 5% глюкоза в/в капельно 400,0 10 дней.

4. Диазепам (А) разовая доза 10 мг 2 раза 10 дней.
 5. Пирацетам (В): 400 мг 3 раза 14 дней.
 6. Винпоцетин (В) в/в капельно 40 мг/сут. на физ. р-ре 200,0 10 дней.
 7. Депротеинизированный гемодериват сыворотки телячей крови (В) в/в капельно 1 раз/сут. 200 мг на физ. р-ре 200,0 10 дней.
 8. Антиоксиданты: токоферола ацетат и ретинола пальмитат (аевит) по 0,2 2 раза 14 дней.
 9. Витамины группы В (С): тиамин хлорид 5% 1 мл в/м, пиридоксин гидрохлорид 5% 1 мл в/м, цианокобаламин 500 г 1 мл в/м, рибофлавин 0,01 по 1 табл. 3 раза в день 14 дней.
 10. Ипратропия бромид (атровент) 2 дозы 3 раза 14 дней.
 11. Амброксола гидрохлорид по 30 мг 3 раза 14 дней.
 12. Серетид мультидиск (сальмотерол/флутиказон пропионат) 1 ингаляционная доза 2 раза длительно.
 13. Ребепразол (париет) 20 мг/сут. 10 дней.
- Фамотидин 40 мг 2 раза 10 дней.
 - Креон 10 000 или 25 000 ЕД 3 раза во время еды 14 дней.
 - Силибинин (С) 0,07 г 3 раза/сут. 14 дней.
 - Адеметионин 5,0 в/м или в/в 10 дней.
14. Верапамил (верогалид ЕР) по 240 мг 1 р/сут. 14 дней.
 15. Индапамид (арифон-ретард) 1,5 мг/сут. 14 дней.
 16. Мометазон (адвантан) (мазь, крем) – (для наружного применения) 2 раза 10 дней.
 17. Кетотифен 10 мг 1 табл. 2 раза длительно.

9.4. Профилактические мероприятия:

1. Лечебно-профилактическое питание, прием столовой минеральной воды.
2. Прием поливитаминов, повторные курсы 1-2 раза в течение года; по показаниям – прием седативных препаратов.
3. Эндоназальный электрофорез унитиола.
4. Коррекция дисбиоза кишечника.
5. Прием препаратов железа (по показаниям).

9.5. Дальнейшее ведение:

- Наблюдение цехового врача.
- Проведение общего анализа крови, мочи (кратность 1 раз в 3 мес.).
- Санаторно-курортное лечение в местных санаториях.

- Лечение в профилактории.
- Противорецидивные курсы лечения 4 раза в год.

10. Перечень основных медикаментов:

- Диазепам***.
- Аскорбиновая кислота***.
- Ретинола пальмитат.
- Токоферола ацетат.
- Тиамин***.
- Пиридоксин***.
- Цианокобаламин***.
- Пирацетам***.
- Винпоцетин***.
- Адеметионин.
- Силибинин.
- Унитиол.
- Амизил.
- Ипратропия бромид (атровент).
- Амброксола гидрохлорид.
- Рабепразол.
- Фамотидин.
- Креон.

Перечень дополнительных медикаментов:

- Серетид мультидиск (сальмотерол/флутиказон пропионат).
- Кетотифен.
- Мометазон (адвантан) (мазь, крем) – (для наружного применения).
- Абрикосовое, облепиховое масла (для наружного применения).
- Рибофлавин.
- Депротеинизированный гемодериват сыворотки телячей крови.
- Аминокапроновая кислота.
- Пентоксифиллин.
- Амоксициллин.
- Цефазолин.
- Ципрофлоксацин.

Список использованной литературы:

1. Профессиональные заболевания. Руководство для врачей. – 2001. – Караганда. – Алматы. – 576 с.
2. Пауков В., Салтыков Б.Б., Ермакова Н.Г., Шавлов С.В. // Архив патол. – 1998. – Вып.1. – С.34-38.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Москва, 2000.
4. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность: Пособие для последипломной подготовки врачей. – М.: Медицина; 2002.
5. Измеров Н.Ф. Российская энциклопедия по медицине труда. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»»; 2005.
6. Профессиональные заболевания. Диагностика, лечение, профилактика. / Под ред. Н.Ф.Измерова, М.: «Медицина», 1996, т.1.
7. Профессиональные заболевания. Диагностика, лечение, профилактика. / Под ред. Н.А.Скепьян, Минск «Беларусь», 2003.
8. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Витебск «Белмедкнига», 1997, т. 1, 3.
9. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: «Геотар-Медиа», 2006.
10. Профессиональные отравления: <http://medarticle24.moslek.ru/articles/29485.htm>.
11. Исаев С.Ю. Профессиональные болезни, 2003: <http://www.techno.edu.ru:8001/db/msg/6983.html>.
12. Профессиональные заболевания, обусловленные воздействием химических факторов: <http://www.alter.med.info>.
13. Карпин В.А. Теоретическая схема хронического патологического процесса. // Росс. мед. ж-л. – 2006. - №2. – С.50-52.
14. Каральник Б.В., Абдрахманова А.К. Выявление АСЛ печеночной специфичности имеет прогностическое значение для развития лекарственного гепатита. // Медицина. – 2003. - №6. – С.110-113.
15. Маастрихский – 2 Консенсус по хроническим гастритам.
16. Куанышбекова Р.Т., Мырзабекова Г.Т. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей. – Учебное пособие для врачей-педиатров. – Алматы. – 2006. – 24 с.
17. ARIA/ - Руководство для врачей и медсестер. - 2001.

Список разработчиков:

Аманбекова А.У. (д.м.н., зав.отд.терапии НЦ ГТ и ПЗ)
Казимирова О.В. (к.м.н., научный сотрудник НЦ ГТ и ПЗ)
Каменецкая Б.А. (врач-ординатор НЦ ГТ и ПЗ).

ЛИТЕРАТУРА

1.Климахин Н.А., Немальцева Р.А. Некоторые итоги и ближайшие задачи изучения хрома в биосфере Актюбинской области. // Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.56-59.

2.Кударов С.Е., Юрченко В.И., Дильмагамбетов С.М. Гигиеническое состояние окружающей среды города Актюбинска и здоровье населения. // Гигиена окружающей среды и здоровье человека. – Актюбинск. – 1989. – С.13-14.

3. Каримов Т.К., Молдашев Ж.А., Засорин Б.В. О региональных особенностях влияния факторов окружающей среды на здоровье населения. // Гигиена и санитария. – №11. – 1991. – С.62-64.

4. Каримова И.Т., Мамырбаев А.А., Каримов Т.К. Приоритетные экологические проблемы Актюбинской области. // Актуальные проблемы профилактической медицины и естественных, социально-гуманитарных наук XXI века. – Актюбе. – 2007. – С.49-52.

5.Мамырбаев А.А., Засорин Б.В., Сатыбалдиева У.А. Характеристика условий труда на Актюбинском заводе ферросплавов. // Гигиена труда и медицинская экология. – №1(26). – 2010. – С.51-56.

6.Ершов В.Г. Вопросы гигиены труда при производстве легированных сталей в электрометаллургических цехах. // Гигиена труда и профзаболевания. – №2. – 1962. – С.3-10.

7. Ершов В.Г., Федорова В.А. Сравнительная оценка токсичности аэрозолей конденсации окиси хрома и смеси ее с хромовым ангидридом. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – Москва. Медицина. – 1965. – С.165-180.

8.Жалимбетов М.К., Исмаилова А.А. Гигиеническая оценка условий труда рабочих при подземной добыче хромовых руд. // Наука и здравоохранение. – Семипалатинск. – №3. – 2004. – С.34-38.

9. Егильбаева Л.И., Нурбаев С.К., Нурбаев А.С., Сидоркин И.В. Гигиеническая характеристика условий труда работников основных подземных профессий шахт Донского ГОКа. // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. – №1(43). – 2010. – С.26-31.

10.Жалимбетов М.К., Жарылкасын Ж., Сыздыкова А.А., Кумекбаева С.Б. Гигиеническая оценка характера труда рабочих, занятых дроблением и обогащением хромовой руды. // Гигиена, эпидемиология и иммунология. – №1. – 2007. – С.43-46.

11.Жалимбетов М.К. Расчет дозных нагрузок пыли, шума, вибрации и разработка безопасного стажа работы во вредных условиях для рабочих хромового производства. // Гигиена, эпидемиология и иммунология. – №1. – 2010. – С.53-58.

12. Шапран Е.В. Оценка состояния здоровья женщин-работниц, занятых дроблением и обогащением хромовой руды. // Гигиена труда и медицинская экология. – №4(21). – 2008. – С.56-65.

13.Ермуханова Л.С., Утешова Л.Ш., Карашова Г.И., Жумагазиева М.С. Антропогенное загрязнение окружающей среды и структура заболеваемости населения города Актюбе. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – №4(16). – 2007. – С.11-13.

14.Мамырбаев А.А., Карашова Г.И., Каримова И.Т., Сатыбалдиева У.А. Медико-социальные аспекты формирования здоровья населения урбанизированного города. // Гигиена труда и медицинская экология. – №2(27). – 2010. – С.42-47.

15.Айбасова Ж.А. Загрязнение атмосферного воздуха выбросами предприятий хромовой промышленности. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – №3(7). – 2005. – С.13-19.

16.Берденов С.М. Экологическая оценка загрязнения компонентов экотопа поллютантами Актюбинского завода ферросплавов. Автореф. дис. канд.т.н. – Алматы. – 2005. – 20 с.

17. Грушко Я.М. Соединения хрома и профилактика отравлений ими. – Москва. – 1964. – 297 с.

18. Михеев И.И. Хром и его соединения. // Вредные вещества в промышленности. – Ленинград. – Т. 3. – 1977. – С.15-17.

19. Куперман Э.Ф. О нормировании шестивалентного хрома в атмосферном воздухе. // Гигиена и санитария. – № 11. – 1963. – С.9-16.

20. Патин Ю.В., Козаченко В.И. Мутагенная активность соединений хрома. // Гигиена и санитария. – 1981. – №5. – С.46-49.

21. Салех Ф.Я., Паркерстон Т.Ф., Льюис Р.В., Хуанг Д.Х., Диксон К.Л. Кинетика трансформации хрома в окружающей среде. Sci Total Environ. 86(1-2): 25-41.

22. Кэрри Е.Е. Хром в воздухе, почве и природных водоемах. – ред. Ландгард С. – Элсвьер Биомедикал Пресс. – 1982. – Нью-Йорк. – С.49-63.

23. Смит С., Петерсен П.Д., Кван К.Н.М. Накопление, перенос и токсичность хрома в растениях. // Токсичный химический состав, оказывающий воздействие на окружающую среду. – 1989. – 24. – С.241-251.

24. Коста М. Токсичность и канцерогенность хрома Cr(VI) для животных и людей. Критические пересмотры в токсикологии. – 27(5): 431-442.

25. Гойер Р.А., Клаксон Т.В. Токсическое воздействие металлов. Токсикология Кассарет и Доул. – Основные научные данные о ядах. (ред. С.Д.Клаассен). – Нью-Йорк. – 2001. – 6 издание. – МакГроХилл.

26. Кимброу Д.Е., Коген Я., Виннер А.М., Крилман М. Критическая оценка хрома в окружающей среде. Критические обзоры технологий охраны окружающей среды. – 1999. – 29(1)/1-46.

27. Рай Д., Эари Л.Е., Захара Д.М. Действующий на окружающую среду химический состав хрома. Sci Total Environ. – 1989. – 86/15-23.

28. Котас Д., Статика З. Комментарии: Распространение хрома в окружающей среде и методы его спецификации. Загрязнение окружающей среды. – 2000. – 107/263-283.

29. Фендорф С. Поверхностные реакции хрома в почве и воде. – Геодерма. – 67/55-71. – FION (Финский институт гигиены труда). Отчет об оценке риска для здоровья по металлическому хрому и трехвалентному хрому. – 1995. – ICDA.

30. Зигель Х., Зигель А. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. – Москва. – Мир. – 1993. – С.46, 155.

31. Jakovljevic M., Blagojevic S., Stajkovic M. Neki problemi zagadivanja zemlysta i rizici po stanovnistvo od Kontaminirane hrane. // Hrana i ishrana. – 1990. – v.31. – N. 2-3. – P.175-177.

32. Иманкулов Ж.И., Гончарова Т.Г., Яковлева Н.А., Лимешкина Е.С., Альмуразаева С.И. Результаты исследований содержания хрома в атмосферном воздухе, почве, растениях Актюбинской области. // Материалы VI Международной научно-практической

конференции «Тяжелые металлы и радионуклиды в окружающей среде». – Семей, Казахстан. – 2010. – Т.1. – С.177-180.

33. Сетко М.П., Боев В.М. Медицина труда и экология человека в газовой промышленности. – Москва. – Медицина. – 2009. – 420 с.

34. Засорин Б.В., Сабыр К.К., Исаков А.Ж. Риски здоровью населения от воздействия факторов среды обитания урбанизированных территорий. – Актобе. – 2009. – 147 с.

35. Грушко Я.М. Ядовитые металлы и их неорганические соединения в промышленных сточных водах. – Москва. – 1972. – 306 с.

36. Гордеев В.В. Микроэлементы. Химия океана. – Москва. – 1978. – С.33-35.

37. Юрченко В.И., Коваленко В.А., Гусев А.В., Ган С.Ш. К гигиенической характеристике внешней среды в городе Актюбинске. // Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Актюбинск. – 1979. – С.6-8.

38. Голинская Л.В. Оценка содержания ряда металлов в донных отложениях водоемов восточного Оренбуржья. – Вестник ОГУ. – №6 (100). – 2009. – С.558-559.

39. Степанова Н.Ю., Латыпова В.З., Анохина О.К., Таиров Р.Г. Подходы к экологическому нормированию содержания загрязняющих веществ в донных отложениях Куйбышевского водохранилища. // Актуальные проблемы гидробиологии. Сборник научных трудов. – Казань. – Отечество. – 2006. – 248 с.

40. Проект «Волга» в Череповце. Общественный российско-голландский Проект «Волга». – Нижний Новгород. – 1966.

41. Шахназарова А.С., Ахматова А.Т., Кадырова Б.К. Роль биологического мониторинга в изучении загрязнения окружающей среды. – Вестник КРСУ. – 2010. – Т.10. – №2. – С.115-118.

42. Поддубный А.В., Христофорова Н.К. Оценка качества среды по содержанию тяжелых металлов в опенке осеннем Armillaria mellea // Микология и фитопатология. – 1999. – Т.33. – Вып.4. – С.271-275.

43. Щеглов А.И., Цветнова О.Б. Грибы – биоиндикаторы техногенного загрязнения. // Природа. – 2002. – №11. – С.7-16.

44. Tüzen M., Sesli E., Soylak M. Trace element levels of mushroom species from East Black Sea region of Turkey. // Food Control. – 2007. – Vol.18. – №7. – P.806-810.

45. Иванов А.И., Костачев А.В., Скобанев А.В. Аккумуляция тяжелых металлов и мышьяка базидомами макромицетов различных эколого-трофических и таксономических групп. – Поволжский экологический журнал. – 2008. – №3. – С.190-199.

46. Хром; Хроматы; Большая советская энциклопедия. – Изд. Советская энциклопедия. – 1974. – Изд. 3. – Т. 28. – С.388-389.; с.392-393.

47.Патин С.А., Морозов Н.П. Микроэлементы в морских организмах и экосистемах. – Москва. – Легкая и пищевая промышленность. – 1981.

48. Дрямова М.Д., Подлибнер Б.Г. Некоторые показатели роста и развития лука в присутствии хрома. // Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.26-27.

49.Наздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. – Москва. – 1977. – 286 с.

50.Khasim D.I., Kumar N.V.N., Hussain R.C. Environmental contamination of chromium in agricultural and animal products near a chromate industry. // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. – 1989. – V.43. – N5. – P.742-746.

51. Немальцева Р.А., Климахин Н.А., Глущенко В.В. Содержание хрома в растениях Актюбинской области по данным спектрального анализа. // Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.60-62.

52.Глущенко В.В. Содержание хрома в пищевых продуктах растительного происхождения, выращенных в городе Актюбинске. // Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.77-78.

53.Зайед А.М., Тери Н. Хром в окружающей среде: факторы, оказывающие воздействие на биологическое восстановление. // Растения и почва. – 2003. – 249. – С.139-156.

54. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. – Москва. «Мир». – 1989. – 439 с.

55. Levander O.A. Selenum and chromium in human nutrition. «I. Amer. Diet. Assoc.». – 1975. – V. 66. – N. 4. – P.338-344.

56. Покровский А.А., Конь И.Я., Ширина Л.И. Микроэлементы и их роль в жизнедеятельности организма. // Справочник по диетологии. – Москва. – 1981. – 560 с.

57. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов. – Москва. ВО «Агропромиздат». – 1987. – Т.1 – 223 с.; Т.2 – 358 с.

58.Измеров Н.Ф., Корбакова А.И., Каспаров А.А. Научно-методическое обеспечение государственного санитарного надзора в области гигиены труда на современном этапе. – Москва. – 1987. – С.51-80.

59. Филон В.А. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп. – Ленинград. «Химия». – 1989. – С.297-313.

60.Беспамятнов Г.П. Предельно-допустимые концентрации вредных веществ в воздухе и воде. – Ленинград. «Химия». – 1975. – 456 с.

61.Предельно-допустимые величины содержания тяжелых металлов и других химических элементов в пищевых продуктах. – Москва. СЭВ. – 1983. – 6 с.

62.Матвеев Ю.М., Прохоров А.Н. Проблемы экологического нормирования содержания химических соединений в почвах различного типа. // Тезисы докладов международной конференции «Проблемы антропологического почвообразования». – 1997. – Т.3. – С.53-56.

63. Обухов А.И. Методические основы разработки ПДК тяжелых металлов и классификация почв по загрязнению. Система методов изучения почвенного покрова, деградированного под влиянием химического загрязнения. – Москва. Мир. – 1992. – 20 с.

64. Ильин В.Б. Тяжелые металлы в системе почва – растения. – Новосибирск. «Наука». – 1991. – 151 с.

65.Фирсова В.П., Павлова Т.С., Тоцев В.В., Прокопович Е.В. Сравнительное содержание тяжелых металлов в лесных, луговых и пахотных почвах лесостепного Зауралья. // Экология. – №2. – 1997. – С.96-101.

66.Алексеев Ю.В. Тяжелые металлы в почвах и растениях. – Ленинград. «Агропромиздат». – 1987. – 142 с.

67.Правила охраны поверхностных вод от загрязнений сточными водами.

68. Предельно-допустимые концентрации вредных веществ в воздухе и воде. – Ленинград. «Химия». – 1975. – С.19, с.204-205.

69. Правдин Н.С. Руководство по практической токсикологии. – Москва. – Биомедгиз. – 1934. – 259 с.

70. Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии. – Москва. – Ленинград. – Медгиз. – 1938. – 388 с.

71. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – Москва. – Медицина. – 1970. – 344 с.

72. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. – Москва. – Медицина. – 1979. – 230 с.

73. Троп Ф.С., Сигова Н.В. К токсикологии соединений трехвалентного хрома. // Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.19-23.

74. Сигова Н.В. Сравнительная токсикологическая характеристика некоторых соединений трехвалентного хрома. // Автореф. канд. дисс. – Свердловск. – 1972. – 29 с.

75. Блохин В.А., Троп Ф.С. Динамика морфологических изменений в организме животных, подвергавшихся ингаляционному запылению окисью хрома и трехзамещенным фосфатом хрома. // Профессиональные болезни пылевой этиологии. – Москва. – 1974. – Вып. 2. – С.157-165.

76. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. – Т. I. II. III. – Ленинград. – Госхимиздат. – 1976. – 590 с.; 629 с.; 605 с.

77. Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the work environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-1985. – American conferences of Governmental Industrial Hygienists. – Cincinnati. – 1987.

78. СанПиН 2.1.7.573-96 «Гигиенические требования к использованию сточных вод и их осадков для орошения и удобрения».

79. Anderson R.A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. Journal of the American College of Nutrition. – 2001. – P.212-218.

80. DiSilvestro R., E. Dy. Comparison of acute absorption of various types of chromium supplement complexes. Experimental Biology. – San Diego. – 2005. – Abstract.

81. Foulkes E.C. Trace Substances Environ. Health. – 1984. – 18. – 124.

82. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. – Ленинград. – Медицина. – 1972. – 184 с.

83. Рошин А.В., Орджоникидзе Э.К., Прилуцкая Л.Л. К вопросу о судьбе хрома в организме. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1982. - № 9. – С.14-17.

84. Gad Sh.C. Acute and cronic system chromium toxicity. // Sci.Total. Environ. – 1989. – v.86. – N1-2. – P.149-157.

85. Ginter E., Chorvatovicova D. Metabolismus, fyziologicke uloku a toxicita chromu. // Cs. fysiол. – 1987. – v.36. – N6. – P.551-559.

86. Anderson R.A., Polansky M.M. and Bryden N.A. Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans. Biological Trace Element Research 101. – 2004. – P.211-218.

87. Смагулов А.С., Каримов Т.К., Жаманкулов К.А., Яковлев Н.А. Клинико-патогенетические аспекты современных форм хромовых поражений. – Актюбинск. – 1983. – 214 с.

88. Tsukada T., Steiner M., Baldini M. Mechanism and kinetics of chromate transport in human platelets. - “Amer. I. Physiol.”. – 1971. – 221. – N6 – 1697-1705.

89. Miyal T., Tujii N., Suzuki Y. Cukoku uraxy graccu. Skikoku acta med. – 1980. – 36. – N2. – 210-223.

90. Бала Ю.М., Лившиц В.М. Микроэлементы в гематологии и кардиологии. – Воронеж. – 1975. – 175 с.

91. Merts W. Chromium Occurence and Function in Biological Systems. Phys. Rev. – 1969. – 49. – N2. – 163-39.

92. Войнер А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. – Москва. – 1960. – 544 с.

93. Merts W., Roginski E.E., Reba R.C. Biological activiti and fate of trace quantities of intravenous chromium (III). // American J. of Physiol. – 1965. – V.209. – P.489-494.

94. Изтлеуов М.К., Глушенко В.В. Хром в почве, пищевых продуктах и некоторых биологических тканях. // Актуальные вопросы промышленной токсикологии. – Алмата. – 1989. – С.67-70.

95. Смагулов А.С., Жаманкулов К.А., Боровая А.В., Аристенко В.Г. К клинике и патогенезу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у рабочих хромового производства. // Патология желудочно-кишечного тракта. – Семипалатинск. – 1977. – С.45-46.

96. Tipton I.H., Schroeder H.A., Perry H.M., Cook M.I. Trace elements in human tissue III from Africa, the Near and Far East and Europe. *Health. Physics*, II: 403-451. – 1965.

97. Hambidge K., Rodgerson D.O. Comparison of hair chromium. *Gynecol.* – 1969. – 103. – N 3. – 320-321.

98. Mahalko I.R., Bennion M. The effect of parity and time between pregnancies on maternal hair chromium concentration. “*Ammer. I. Clin. Nutr.*”. – 1976. – 29. – N10. – 1069-1072.

99. Ноздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. – Москва. – Наука. – 1977. – С.36-50.

100. Табакман М.Б., Туребаев О.Н., Нуфтиев И.Н. О содержании хрома в тканях и органах людей при различных условиях контактирования с его соединениями. // Труды Горьковского медицинского института. – Горький. – 1977. – Вып.83. - №6. – С.69-70.

101. Смагулов А.С., Яковлев Н.А. Влияние загрязнения окружающей среды хромом на здоровье населения. // В кн. Информационное обеспечение генетического мониторинга. – 1979. – С.39-41.

102. Morgan I.M. Hepatic copper, manganese and chromium content in bronchogenic carcinoma. - “*Cancer*”. – 1972. – 29. – N 3. – 710-713.

103. Hambidge K.M. Chromium nutrition in man. – *Amer. I. Clin. Nutr.* – 1974. – 27. - 505.

104. Punsar S., Wolf W., Mertz W., Karvonen M.I. Urinary chromium excretion and atherosclerotic manifestations in two Finnish male populations. - “*Ann. Clin. Res.*”. – 1977. – 9. – N2. – 79-83.

105. Feldman E.Y. The determination of chromium in biological materials by atomic absorption spectroscopy. - “*Analytica chimica acta*”. – 1967. – 38. – 489-497.

106. Versieck I., Hoste I., Bardier F., Steyaert H., De P. I., Michels H. Determination of chromium and cobalt in human serum by neutron activation analysis. - “*Clin. Chem.*”. – 1978. – 24. – 303-308.

107. Versieck I., Cornelis R. Normal levels of trace elements in human blood plasma or serum. - “*Anal. chim. acta*”. – 1980. – 116. – N2. – 217-254.

108. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. – Москва. – 1985. – 287 с.

109. Ewers U. Toxikologische Beurteilung der Schwermetallaufnahme. // *Off. Gesundheitsv.* – 1990. – v.52. – N 8-9. – P.380-386.

110. Грибель С.И. Свободные аминокислоты сыворотки крови и мочи при остром отравлении бихроматом калия в эксперименте. // В сб.: «Вопросы гигиены труда и профзаболеваний рабочих химической промышленности». – Актыбинск. – 1974. – С.135-139.

111. Минеева Г.Д. Циркуляция хрома в организме и возможные проявления его резорбтивного действия. // Научные труды института. – 1971. – Выпуск 98.

112. Nomiya I., Yotoryama M., Nomiya K. Normal Chromium Levels in Urine and Blood of Japanese Subjects Determined by Direct Flameless Atomic Absorption Spectrophotometry, and Balen. - “*Amer. industry. Hyg. Ass. J.*”. – 1980. – 41. – 98-102.

113. Nomiya I., Yotoryama M., Nomiya K. Normal Chromium and nickel among electroplaters and pigment industry workers. *21 nt. Arch. Occup. and Environ. Health.* – 1977 – 40. – N1. – 71-76.

114. Мамбеталин Е.С., Курмангалиев О.М. Мочекаменная болезнь в биогеохимической провинции и пути выявления факторов риска. // Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1991. – С.205-206.

115. Morgan J.J., Stumm W. Chemical processes in the environment, relevance of chemical speciation. // *Metals and Their Compounds Environ: Occurrence, Analysis and Biol. Relevance.* – Weinheim etc. – 1991. – P.67-103.

116. Donaldson R.M., Barreras R.F. Intestinal absorption of trace quantities of chromium. // *Journal of Labor. and Clin. Medicine.* – 1966. – V.68. – N3. – P.484-493.

117. Iyengar G.V. Nutritional chemistry of chromium. // *Total Environ.* – 1989. – V.86. – N1-2. – P.69-74.

118. Yousef Y.A., L'Yu Lin., Lindeman W. Transport of heavy metals through accumulated sediments in wet ponds. // *Sci.Total. Environ.* – 1994. – V.146-147. – P.485-491.

119. Глущенко В.В. Накопление хрома в органах кроликов в зависимости от путей его проникновения в организм. // Труды пятой научной сессии. – Актыбинский мед.институт. – Алма-Ата. – 1966. – С.46-48.

120.Шабанова О.М. Спектральное исследование содержания хрома в некоторых органах экспериментальных животных при хромовой интоксикации. // Труды пятой научной сессии. – Актюбинский мед.институт. – Алма-Ата. – 1966. – С.9-11.

121.Шабанова О.М. Содержание хрома и морфологические изменения в органах при различных путях поступления хромовых соединений в организм. // Автореф.канд.дисс. – Ярославль. – 1972. – 22 с.

122.Эргешов И. Влияние введения в организм различных количеств хрома на содержание его в органах и тканях.// VI Конференция физиологов Средней Азии и Казахстана. – Ташкент. – 1976. – С.32-34.

123.Эргешов И. Реакция животного организма на введение в него различных количеств хрома. // Автореф.канд.дисс. – Ашхабад. – 1978. – 28 с.

124.Гумарова Ж.Ж. Хром в моче и крови при остром пероральном отравлении его соединениями.// Здравоохранение Казахстана. – 1994. - №1. –С.41-43.

125.Гумарова Ж.Ж. Кинетика накопления хрома внутренними органами. // Проблемы медицинской экологии. – Караганда. – 1995. – Том 2. – С.44-47.

126.Коньшева Л.К. Математическое моделирование токсикокинетики хрома при различных условиях поступления его в организм экспериментальных животных. // Техногенные элементы и живой организм. Сборник научных трудов. – Свердловск. – 1986. – С.56-57.

127. Смагулов А.С., Туребаев О.Н., Нуфтиев И.Н. Изучение материальной кумуляции перорально введенного шестивалентного радиоактивного изотопа хрома.// Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.97-99.

128.Уразбаев Э.М., Журавлева Ж.Г., Синькова М.Г. К сравнительной характеристике распределения препаратов хрома в органах белых крыс. // В сб. Радиоактивные препараты для медицины. (Материалы Всесоюзной конференции, 1969). – Москва. – 1972. – С.364-367.

129.Будчанов И.А., Куракина Б.Е., Якунин В.В. К биологической роли хрома и его соединений. // Влияние хрома и других

химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.114-116.

130.Salnikow K. and Zhitkovich A., “Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic, and Chromium”. – Chem. Res. Toxicol. – 2008. – 21. – 28-44. – DOI: 10.1021/tx 700198a.

131.Венчиков А.И. Биотоки (К теории и практике применения микроэлементов). Второе изд. перераб. и доп. Ашхабад. Издательство: Ылым. – 1978. – 279 с.

132.Gennete K. Chromate metabolism in liver microsomes. Biological Trace Element Research. – 1979. – N1. – 55-62.

133. Сорока В.Р., Руленко Н.З., Балычевцева Л.Г. Влияние комплексных соединений цинка и хрома на биосинтез гликогена белых крыс. // В кн. Тез.докл. второй конф. Белорусского биохимического общества. – Минск. – 1974. – С.175-176.

134.Коганова З.И. Экспериментальное исследование биологического действия свинца и шестивалентного хрома в процессе развития и старения организма. Дисс. канд. биол. Наук. – Москва. – 1983. – 235 с.

135.Мацкевич А.А. Биологическая характеристика селена, серебра, стронция, хрома и цинка. // Аспирант и соискатель. – 2006. - №2. – С.204-205.

136.Гончаров А.Т., Масенко В.П. Проницаемость физиологических барьеров для хрома и его баланс в организме при введении с водой или пищей. // Вопросы питания. – 1978. - №1. – С.60-63.

137. Гончаров А.Т. Максимальная физиологическая доза хрома в пищевом рационе человека. // Казанский медицинский журнал. – 1978. - №2. – С.90-93.

138.Гмошинский И.В., Мазо В.К., Шарафетдинов Х.Х., Мищерякова В.А., Плотникова О.А., Нечаева С.В. Влияние биологически активной добавки к пище, содержащей хром, на клинко-метаболические показатели у больных сахарным диабетом II типа. // Вопросы питания. – 2004. – №5. – С.17-20.

139.Райцес В.С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. – Москва. – Медицина. – 1981. – 152 с.

140. Ieejeebhoy K.N., Chu R.C., Marliss B., Greenberg G.R., Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy

reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. – Amer. J. Clin. Nutr. – 1977. – 30. – N.4. – 531-538.

141. Тихонов М.Н. Металлоаллергены: Общая характеристика и оценка неблагоприятного воздействия на здоровье работающих. // Экологическая экспертиза. – Москва. – 2002. – №5. – С.70-138.

142. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. – Москва. – Медицина. – 1975. – 328 с.

143. Люблина Е.И., Минкина Н.А., Рылова М.Л. Адаптация к промышленным ядам как фаза интоксикации. – Ленинград. – Медицина. – 1971. – 208 с.

144. Толоконцев Н.А. Биологические особенности организма и токсический эффект. – В кн. Основы общей промышленной токсикологии. – Ленинград. – Медицина. – 1976. – С.198-218.

145. Арсланова А.Х., Стародубова А.Т. Аутофлора морских свинок с экспериментальными хромовыми язвами. // В сб. Вопросы гигиены труда и профзаболеваний рабочих химической промышленности. – Актюбинск. – 1974. – С.249-251.

146. Стародубова А.Т., Еремеева Э.А., Арсланова А.Х. Влияние соединений хрома на аутофлору. // В сб. Патогенез, клиника и лечение профзаболеваний. – Актюбинск. – 1977. – С.128-129.

147. Бондаренко В.М., Стародубова А.Т. Микробиологические и культуральные изменения бактерий под влиянием солей хрома. – ЖМЭИ. – 1981. – №4. – С.99-100.

148. Стародубова А.Т., Бондаренко В.М. К вопросу о влиянии соединений хрома на микроорганизмы. // В сб. Вопросы гигиены труда и профзаболеваний рабочих химической промышленности. – Актюбинск. – 1974. – С.67.

149. Квасников Б.И., Ключникова Т.Н., Касаткина Т.П. и др. Бактерии, восстанавливающие хром в природе и в стоках производственных предприятий. – Микробиология. – 1988. – Т.57. – Вып.4. – С.680-685.

150. Грушко Я.М. Токсическое действие шестивалентного хрома на микроорганизмы. // Гигиена и санитария. – 1950. – №2. – С.17-19.

151. Череватый В.С. Влияние шестивалентного хрома на микроорганизмы. // Здравоохранение Казахстана. – 1963. – №2. – С.70-71.

152. Бондаренко В.М. Токсические эффекты солей хрома на бактерии и фаги. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.125-130.

153. Филенко О.Ф. Загрязнение окружающей среды и организмы биосообществ водоемов. // В кн. Профилактическая токсикология. – Москва. – 1984. – Т.2. – Ч.2. – С.116-131.

154. Мунгиев А.А., Мунгиева М.А., Алиева З.М. Изучение кинетики раздельного и совместного воздействия токсикантов *Daphnia magna*. // Изв. ВУЗов. – Северо-Кавказский регион. – Естеств. науки. – 2006 г. – №4. – С.97-99.

155. Prasad M.N.V. Heavy metal stress in plants. From molecules to ecosystems. New Delhi: Narosa Publ. House, 2003, 520 p.

156. Kang S.J. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated response blood in peripheral blood lymphocytes. // Environmental Molecules Mutagens. 2008. Vol. 49. Iss. 5. PP.399-405.

157. Long T.C., Tajuba J., Sama P., Saleh N., Swartz C., Parker J., Hester S., Lowry G.V., Veronesi B. Nanosize titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons in vitro. // <http://www.ehponline.org/members/2007/10216/10216.pdf>.

158. Reeves J.F., Davies S.J., Dodda N.J.F., Jha A.N. Hydroxyl radicals (OH) are associated with titanium dioxide (TiO₂) nanoparticle-induced cytotoxicity and oxidative DNA damage in fish cells. // Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2008. Vol. 640. Iss. 1-2. PP. 113-122.

159. Глушкова А.В., Радиков А.С., Рембовский В.Э. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему. // Методологические проблемы изучения и оценки био- и нанотехнологий (нановолны, частицы, структуры, процессы, биообъекты) в экологии человека и гигиене окружающей среды. Материалы пленума научного совета по экологии человека и гигиены окружающей среды. – РАМН и Минздрав содружества РФ. – Москва. – 2007.

160. Kaura I.P., Bhanarib R., Bhanarib S., Kakkara V. Potential of solid lipid nanoparticles in brain targeting. // J. of Controlled Release 2008. Vol. 127. Iss. 2. PP. 97-109.

161. Hong S., Bielinska A.U., Mecke A., Keszler B., Beals J.L. Shi X., Balogh L., Orr B.J., Baker J.B., Banaszak M.M. Interaction of Poly

(amidoamine) Dendrimers with Supported Lipid Bilayers and Cells: Hole Formation and the Relation to Transport. // *Bioconjugate Chemistry* 2004, Vol. 15. Iss. 4. PP. 774-782.

162. Van Sprang P.A., Janssen C.R. Toxicity identification of metals: development of toxicity identification fingerprints. // *Environmental Toxicology and Chemistry* 2001. Vol. 20. Iss. 11. PP. 2604-2610.

163. Остроумов С.А. Биологические эффекты поверхностно-активных веществ в связи с антропогенными воздействиями на биосферу. – Москва. – Макс-Пресс. – 2000. – 116 с.

164. Остроумов С.А. Гидробионты в самоочищении вод и биогенной миграции элементов. – Москва. – Макс-Пресс. – 2008. – 200 с.

165. Грушко Я.М. Вредные неорганические вещества в промышленных сточных водах. – Ленинград. – 1979. – 320 с.

166. Симаворян П.С. Влияние Cr(IV) на концентрационную и разведенную способность почек у собак. // *Труды Ереванского медицинского института*. – 1965. – Вып.14. – С.207-214.

167. Симаворян П.С. О некоторых патофизиологических механизмах токсического действия хрома на организм. // Автореф. канд. дисс. – 1965. – Ереван.

168. Яковлев Н.А. Экспериментальное исследование патогенеза нейротоксического действия хрома. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.167-172.

169. Семенов В.В., Максимов В.Р. Изучение токсичности хромовых соединений. // *Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых-медиков*. – Казань. – 1974. – С.75-76.

170. Грибель С.И. Некоторые биохимические и клинические показатели при остром отравлении бихроматом калия. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.93-96.

171. Курочкин В.Г., Гоголь Е.Л., Новиков В.Э., Шемякина Е.В. Исследование острой токсичности аминокислотного комплекса хрома. // *Токсикологический вестник*. – 2001. - №2. – С.18-19.

172. Будчанов И.А., Садыков А.Р. Влияние бихромата калия на активность сукцинатдегидрогеназы сердечной мышцы. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.120-122.

173. Алешин И.А., Венчиков А.И., Губанов Н.И. Хром, как микроэлемент, и процессы биоэнергетики. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.108-109.

174. Беккужин А.Г. Влияние соединений хрома на активность ферментов в опытах *in vitro*. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.72-75.

175. Изтлеуов М.К., Глушенко В.В., Беккужина А.И. Содержание и соотношение некоторых микроэлементов в печени экспериментальных животных на фоне хромовой интоксикации. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.102-104.

176. Мельникова К.В., Корницкий М.А., Айдайбаев Т.А. Состояние лимфатической системы тонкой кишки при острой хромовой интоксикации. // В сб. Клиника, диагностика, лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.137-139.

177. Адайбаев Т.А., Умбетов Т.Ж., Нейстеров А.Н. Влияние хромовой интоксикации на лимфоидные образования тонкой кишки. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.114-116.

178. Овсянников Г.В. Влияние двуххромовокислого калия на гигантские клетки инородных тел. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.117-119.

179. Овсянников Г.В. Влияние шести- и трехвалентного хрома на гигантские клетки инородных тел. // В сб. Клиника, диагностика, лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.149-152.

180. Коган И.Н. Влияние острой хромовой интоксикации на процессы роста и развития трубчатых костей. // В сб. Клиника, диагностика, лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.143-146.

181. Марданов С.Б. Действие солей хрома на костную ткань. // В кн. Патогенез, клиника и лечение профессиональных заболеваний. – Актюбинск. – 1977. – с.41-42.

182. Корват А.И., Овсянников Г.В., Бримов Д.Ж., Арама В.Г., Слесарева Н.И., Задорожная Т.В. Реакция воздухоносных путей крыс на действие соединений хрома в эксперименте. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.120-123.

183. Трахтенберг И.М. Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов. – Киев. – Здоров'я. – 1968. – 182 с.

184. Трахтенберг И.М. Количественные критерии трактовки нормы в связи с оценкой сдвигов и нарушений при воздействии пестицидов. – Киев. – Здоров'я. – 1981. – Ч.II. – С.8-14.

185. Rowe V.K., Wolf M.A., Neil C.S., Smith H.F. The toxicological basis of threshold limit values; 2. Pathological and biochemical criteria. – “Am. Ind. Hyg. Assoc. J”, 1959, 20, 341-345.

186. Яглинский В.А., Шабанов А.М. О патогенезе хромовой интоксикации. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.45-48.

187. Насиров И.Н., Бегалин Т.Б., Омаров С.Д., Тасимова А.Э. Морфологические особенности течения воспалительного процесса при подострой хромовой интоксикации. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1989. – Ч.1. – С.105-108.

188. Саноцкий И.В. Вопросы теории предельно допустимых концентраций в связи с определением основных понятий профилактической токсикологии. // В кн. Научные основы современных методов гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде. – Москва. – Медицина. – 1971. – С.5-11.

189. Суворов С.В., Базальян А.Г. Материалы экспериментальной апробации усовершенствованного варианта пылевой камеры. // В сб. Гигиена, физиология и эпидемиология на железнодорожном транспорте. – 1976. - №2. – С.252-253.

190. Урдабаев Ж.К. Сравнительная патоморфология легких при различных путях поступления хрома в организм. // Здравеохранение Казахстана. – 1981. - №4. – С.27-29.

191. Рошин Т.А. Сравнительная оценка действия на организм пыли карбида и бориды хрома. // Гигиена и санитария. – 1966. - №8. – С.25-28.

192. Шабанов А.М. О содержании хрома и морфологические изменения в органах при различных путях поступления хромовых соединений в организм. // Автореф. канд. дисс. – Ярославль. – 1972. – 22 с.

193. Изтлеуов М.К., Султанов Т.А. Влияние хрома на функцию почек в эксперименте. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.99-103.

194. Садыков А.Р., Садыкова Н.А., Уразаев Э.Г. Содержание модифицированной формы альбуминов в сыворотке крови при хромовой интоксикации. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.60-63.

195. Садыков А.Р., Садыкова Н.А., Уразаев Э.Г., Тасимова Э.А. Некоторые показатели состояния процессов перекисного окисления липидов при хромовой интоксикации. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.64-67.

196. Стародубова А.Т. Иммунологические реакции крыс при отравлении бихроматом калия через дыхательные пути. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.38-41.

197. Мозгов И.Е. Фармакология (Изд. 2). – Москва. – Сельхозгиз. – 1954. – 215 с.

198. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. – Ч.1. – ВОЗ. – Женева. – 1981. – 312 с.

199. Измеров Н.В., Саноцкий И.В. Принципы и методы установления ПДК вредных веществ. – Москва. – НИИ ГТ и ПЗ АМН СССР. – 1983. – 106 с.

200. Каспаров А.А., Саноцкий И.В. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – Центр международных проектов ГКНТ. – Москва. – 1986. – 426 с.

201. Мамырбаев А.А., Шарманов Т.Ш., Тажибаев Ш.С. Биосинтез ДНК и РНК печени в условиях неполноценного питания и воздействии нитрозопиперидина. // Вопросы медхимии. – 1984. – № 4. – С.13-17.

202. Шарманов Т.Ш., Мамырбаев А.А. Токсикология фосфора, фтора и их неорганических соединений. – Алма-Ата. – Гылым. – 1992. – 144 с.

203. Kello D., Kostial K. The effects of milk diets on lecol metabolism in rats. – “Environ. Res.”. – 1973. – 6. – 355-360.

204. Морозова В.В. О хромовой интоксикации в эксперименте. // Здоровоохранение Казахстана. – 1966. – №4. – С.16-17.

205. Наумова М.К. Изменение секреторной и моторной функции кишечника под влиянием бихромата калия. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1974. – №5. – С.17-21.

206. Каримов Х.Я., Иноят Ф.Ш., Иноят Ф.Х. Особенности токсического действия некоторых загрязнителей водной среды на структурно-функциональные параметры гепатоцитов. // Вопросы медицинской химии. – 2002. – №2. – С.174-179.

207. Шахназаров А.М. Морфологическая и гистохимическая характеристика аорты и интрамуральных сосудов миокарда при интоксикации бихроматом натрия в эксперименте. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1975. – №6. – С.35-37.

208. Рафикова В.Г., Макашев К.К., Бигалиев А.Б. Проницаемость сосудисто-тканевых барьеров при экспериментальной хромовой интоксикации. // Здоровоохранение Казахстана. – 1982. – №2. – С.57-59.

209. Слюсарь Т.А., Шайхимов Е.Ш. Влияние соединений хрома на функциональные состояния гематоэнцефалического барьера в эксперименте. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.173-176.

210. Шахназаров А.М., Магамедов М.М. Гистоэнзиматические изменения в центральной нервной системе у животных при хроническом введении бихромата натрия. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.161-165.

211. Адайбаев Т.А. Влияние хронической хромовой интоксикации на состояние мезентериальных лимфатических узлов тонкой кишки в эксперименте. // В сб. Клиника, диагностика и

лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.140-143.

212. Мельникова Н.В., Умбетов Т.Ж., Адайбаев Т.А. Реакция лимфатического русла тонкой кишки на воздействие бихромата натрия. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.111-113.

213. Марданов С.Б., Галиев Б.Х., Аношкин В.Т. О содержании некоторых макро- и микроэлементов в костях при хромовой интоксикации. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.146-149.

214. Утепбергенов А.А., Есекенова Г.П., Касымбеков В.К. Регуляция активной реакции крови и электролитный баланс при хронической хромовой интоксикации у крыс. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.103-105.

215. Изтлеуов М.К., Утепбергенов А.А. Изучение некоторых биофизических и биохимических показателей крови при хронической хромовой интоксикации. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.106-107.

216. Туребеков А.А. Некоторые показатели иммунитета кроликов при отравлении трехвалентным хромом. // Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.49-52.

217. Климова Д.М., Кузнецова К.К., Дмитриева Р.А., Беляева Н.Н., Бонашевская Т.И. Влияние хрома на сопротивляемость организма животных. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.109-110.

218. Смалягин А.И., Михайлова И.В., Пушкарева Л.А., Ермолина Е.В. Влияние соединений хрома и бензола на клеточные показатели иммунной системы и содержание микроэлементов у крыс. // Гигиена и санитария. – 2009. – №4. – С.75-77.

219. Михайлова И.В., Кислинская Е.С., Пушкарева Л.А., Румянцева А.В. Особенности гуморального иммунного ответа у экспериментальных животных при действии органических и

неорганических соединений. // Гигиена и санитария. – 2009. - №4. – С.73.

220. Будчанов И.А., Вайтович Л.И., Рзаева В.С., Рафикова В.Г. Влияние бихромата калия на окислительно-восстановительные процессы различных тканей. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.68-70.

221. Куракина В.Е. Изменения некоторых показателей углеводного обмена в условиях длительной хромовой интоксикации. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.110-111.

222. Аюпова Р.С., Айдарханова Г.С., Исакова Д.Т. Влияние хрома на функциональное состояние надпочечников и обменные процессы в организме. // Вестник Карагандинского университета; серия биология, медицина, география. – 2005. - №4(40). – С.3-6.

223. Ким Т.А., Ударцева Т.П. Особенности течения аллоксанового диабета у крыс, подвергавшихся воздействию хрома. // Астанинский медицинский журнал. – 2008. - №5. – С.158-161.

224. Трахтенберг И.Н., Бабаян Э.А. Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система. – Ереван: Айастан. – 1992. – 276 с.

225. Трахтенберг И.Н., Тычина В.А. Приоритетные аспекты проблемы кардиотоксического действия потенциально токсичных химических веществ. // Матеріали 6-го конгресу кардіологів України, 18-21 вересня 2000 р. Тези наукових доповідей. – К., 2000. – С.26-27.

226. Назукин А.С. Влияние трехвалентного хрома на некоторые процессы биоэнергетики и адениловых нуклеотидов. // Гигиена и санитария. – 1996. - №6. – С.39-42.

227. Трахтенберг И.Н., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде. – Минск. «Навука і Тэхніка». – 1994. – 285 с.

228. Kurasaki M., Okabe M. Saito S., Suzuki-Kurasaki M. Copper metabolism in the kidney of rats administered copper and copper-metallothionein. // Am. J. Physiol. – 1998. – V.274. – N 4. – P.783-790.

229. Меркурьева Р.В., Литвинов Н.И., Прокопенко Ю.И. Биохимические критерии гигиенической оценки различных

биологических эффектов химических факторов окружающей среды. // Гигиена и санитария. – 1981. - №9. – С.22-25.

230. Каллахана Д.В., Лоудин Д.А. Лизосомы и лизосомные болезни накопления. – Москва. – Медицина. – 1984. – 448 с.

231. Короленко Т.А. Катаболизм белка в лизосомах. – Новосибирск. – Наука. – 1990. – 189 с.

232. Matsuoka M., Wispriyono B., Iryo Y., Igisu H. Mercury chloride activates c-Jun N-terminal kinase and induces c-jun expression in LLC-PK1 cells. // Toxicol. Sci. – 2000. – V.53. – N 2. – P.361-368.

233. Коганова З.И. Экспериментальное исследование биологического действия свинца и шестивалентного хрома в процессе развития и старения организма. // Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Москва. – 1983. – 23 с.

234. Мирошниченко И.В., Тихонов В.В., Ермолина Е.В. Комбинированное воздействие бензола и хрома на «навигационное научение» и долговременную пространственную память у крыс. // Гигиена и санитария. – 2009. - №4. – С.78-80.

235. Морозова В.В. Влияние бихромата калия на кишечник животных. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.53-55.

236. Морозова В.В. Влияние хрома на желчный пузырь в норме и при патологии. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.82-84.

237. Морозова В.В. Влияние хрома на вегетативную нервную систему в зависимости от возраста животных. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.79-81.

238. Кучер И.М. Гипофизарно-кортико-гонадный синдром при хронической хромовой интоксикации в эксперименте. // Труды V научной сессии (АкГМИ). – Алма-Ата. – 1966. – С.24-28.

239. Деркунская Ю.Т. Содержание аскорбиновой кислоты в некоторых органах морских свинок при кратковременном отравлении бихроматом калия. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.112-113.

240. Слюсарь Т.А., Тимофеевская Л.А., Исказиева У.И. Экспериментальное исследование патогенеза вегетативно-

эмоциональных нарушений при действии металлов-сенситизаторов и пути патогенетической терапии. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.117-119.

241. Засорин Б.В., Молдашев Ж.А., Насыров И.Н. Экспериментальное изучение роли иммунологических нарушений в патогенезе гастрита при хромовой сенсibilизации. // В сб. Эколого-гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья человека. – Алматы. – 1994. – С.311-317.

242. Меркурьева Р.В., Красовский Г.Н., Шатерникова И.С. Биохимические исследования активности ферментных систем различной локализации в клетке при поступлении солей металлов (Pb, Zn, Ag, Al, Cr), // Гигиенические аспекты охраны окружающей среды. – Москва. – 1979. – в.7ю – С.15-17.

243. Михайлова И.В., Смолягин А.И., Ермолина Е.В., Пушкарева Л.А. Влияние бихромата калия, бензола и смеси этих веществ на иммунный ответ мышей. // Вестник ОГУ. – 2009. - №6. – С.249-251.

244. Заугольников С.Д., Коченов М.М., Лойт А.О. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. – Ленинград. – Медицина. – 1978. – 184 с.

245. Uvnas B. Histamine storage and release. – Fed. Proc. – 1974. – Vol. 33. – P. 2172-2176.

246. Хэм А., Кормак Д. Гистология. – Москва. – Мир. – 1982. – 254 с.

247. Чернух А.М., Фролов Е.П. Кожа «Строение, функция, общая патология и терапия». – Москва. – Медицина. – 1982. – 335 с.

248. Bajusz E., Kovary L. Korrelation zwischen Umgebungstemperatur und Toxizitat des Reduktions Indikators TTC. – “Naturwissenschaften”. – 1955. – 42; 20: 561-2.

249. Насыров И.Н., Бегалин Т.Б., Нурманов О.М., Исканиева У.И. Последовательность изменения тучных клеток и других элементов соединительных тканей при воздействии солями шестивалентного хрома. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.165-167.

250. Урдабаев Ж.К., Кучер И.М., Зубарева Л.А., Зарипов К.З. Морфологические изменения гениталий при воздействии хрома в

эксперименте. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.155-158.

251. Урдабаев Ж.К. Влияние токсических доз хрома на развитие хромовых язв в условиях эксперимента. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1975. - №8. – С.52-55.

252. Балезин С.Л., Грицук А.И. Метаболизм свободных аминокислот и их производных в сыворотке крови крыс при воздействии шестивалентного хрома. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1991. – Ч.1. – С.79-82.

253. Шараев П.Н. Роль витамина К в обмене биополимеров соединительной ткани. // Вопросы медхимии. – 1984. - №1. – С.13-17.

254. Brown C.R., Clos V.T. Changes in plasma membrane glycoproteins of rat spermatozoa during maturation in the epididymis. – T.Cell.Biol. – 1985. – vol. 96. – p.256-264.

255. Меркурьева Р.В. Системная лабильность мембран клеточных структур как биохимический критерий мембрано-повреждающего действия факторов окружающей среды. // Вопросы медхимии. – 1982. – Т.20. – Вып.2. – С.35-39.

256. Беккужина А.И., Беккужин А.Г. Исследование активности альфа-1-ингибитора протеаз и альфа-2-макроглобулина в плазме крыс при хромовой интоксикации. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1991. – Ч.1. – С.92-95.

257. Куракина В.Е., Яровая Т.Г., Рыстина С.А., Каримов Т.К. Обмен витаминов В₁, В₂, С и состояния клеточной проницаемости при парентеральном введении бихромата калия. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.110-111.

258. IARC (1976). Screening tests in chemical carcinogenesis. – Proceedings of a Workshop organized by IARC and the CEC, Brussels, 1975. IARC Sci. Publ. No 12.

259. Adler J. Germ cell sensitivity in mammals. – In: Alan R. Liss. ed. Mutagens in our Environment. Proceedings of the 12th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, Espoo, Finland, June 20-24, 1982. New York, 1982: p. 137-148.

260. Бондаренко В.М., Карунникова М.М. О летальном и мутагенном действии соединений хрома на бактерии. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.131-137.

261. Бигалиев А.Б., Бакиев И.С. Исследования мутагенности хрома на *D. melanogaster* методом ДЛМ, сообщение 1. Зависимость частоты ДЛМ от концентрации бихромата калия и продолжительности экспозиции. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.115-117.

262. Бакиев И.С., Туретаева Р.Х. Исследования мутагенности хрома на *D. melanogaster* методом ДЛМ, сообщение 2. Сравнительный анализ частоты ДЛМ при действии 3-х и 6-ти валентных соединений хрома. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.122-125.

263. Хесин Я.С. Размеры ядер и функции клеток. – Москва. – Наука. – 1967. – 487 с.

264. Бочков Н.П. Мутационный процесс у человека. – Вестник АМН СССР. – 1976. - №7. – С.47-53.

265. Минсеитова С.Р., Джусупкалиева М.М. Эффективность перемещения транспозонов Тп 1 и Тп 9 под действием соединений хрома и бора. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.99-101.

266. Бакиев И.С., Минсеитова С.Р., Джусупкалиева М.М. Исследования отдаленных последствий мутагенного эффекта бихромата калия в эксперименте. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.96-98.

267. Гогуа М.Л. Изучение генотоксического потенциала солей хрома, молибдена, вольфрама на растительных тест-системах. // Автореф. канд. дисс. – 2003. – 24 с.

268. Белезин С.Л., Сайченко С.П. Особенности комбинированного мутагенного действия хрома и марганца на модели микробных мутаций. // Гигиена и санитария. – 1988. - №12. – С.22-24.

269. Елемесова М.Ш. Изучение цитологической и цитогенетической активности хромового ангидрида в опытах на крысах. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.117-120.

270. Бигалиев А.Б. Цитогенетическое исследование *in vivo* мутагенных свойств соединений хрома. // В сб. Генетические последствия загрязнения окружающей среды. – Москва. – 1977. – С.173-176.

271. Бигалиев А.Б. Генетические эффекты ионов тяжелых металлов. – Алма-Ата. – 1986. – 178 с.

272. Elias Z., Schneider O., Aubry F., Daniere M.C., Poirot O., Sister chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells treated with the trivalent chromium compounds, chromic chloride and chromic oxide. // Carcinogenesis. – 1983. – 4. – P.604-611.

273. Sarto F., Cominato I., Bianchi V., Levis A.G. Increased incidence of chromosomal aberration and sister chromatid exchanges in workers exposed to chromic acid (CrO_3) in electroplating factories. // Carcinogenesis. – 1982. – №3. – P.1011-1016.

274. Bronzetti G., Galli A., Boccardo P., Del Carratore R., Edel J., Sabbioni E. Genetic effects of trivalent chromium on *Saccharomyces cerevisiae*. // Sci. Total Environ. – 1988. – 71. - №3. – P.570.

275. Snow E.T., Xu L.-S. Effects of chromium (III) on DNA replication *in vitro*. – Biol. Trace Elem. Rep. – 1989. – 21 Complete. – P.61-71.

276. Бигалиев А.Б., Туребаев М.Н., Бигалиева Р.К., Елемесова М.Ш. Цитогенетическое обследование лиц, занятых в сфере хромового производства. // Генетика. – 1977. – Т.13. - №3. – С.545-547.

277. Ажаев С.А. Сестринские хроматидные обмены в лимфоцитах рабочих хромового производства. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.70-71.

278. Ажаев С.А. Сравнительная оценка хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах лиц, контактирующих с хромом. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.120-121.

279. Bianchi V., Celotti L. Sensibilizzazione di cellule di hamster in coltura mediante trattamenti ripetuti con bicromato potassio. // *Bull. Zool.* – 1975. – v.42. - №4. – P.435-436.

280. Bianchi V., Levis A.G., Review of genetic effects and mechanisms of action of chromium compounds. // *Sci. Total Environ.* – 1988. – 71. - №3. – P.351-355.

281. Bronca M., Dessi A., Koziovski H., Micera G., Serra M.V. In vitro interaction of mutagenic chromium (VI) with red blood cells. // *FEBS Lett.* – 1989. – 257. - №1. – P.14-16.

282. Elias Z., Poirot O., Schneider O., Danieri M.C., Terzetti F., Yuedenet J.C., Cavalier C. Cellular uptake, cytotoxic and mutagenic effects of insoluble chromic oxide in V79 Chinese hamster cells. // *Mutat. Res.* – 1986. – 169. – P.159-170.

283. Fradkin A., Janoff A., Loune B.P., Kuschner M. In vitro transformation of BHK 21 cells grown in the presence of calcium chromate. // *Cancer. Res.* – 1975. – 35. – P.1058-1063.

284. Palierao S.R., Landolph S.R. Soluble insoluble hexavalent chromate. Relationship of mutation to in vitro transformation and particle uptake. *Biol. Traseelem. Res.* – 1989. – 21. – Complete. – P.469-474.

285. Tsuda H., Kato K. Chromosome aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in vitro. // *Mutat. Res.* – 1977. – 46. - №2. – P.87-94.

286. Venit S., Levy L.S. Mutagenicity of chromates in bacteria and its relevance to chromate carcinogenesis. // *Nature.* – 1974. – 250. - №5466. – P.493-495.

287. Farell R.P., Jbddd R.S., Lay P.A., Dixon N.E., Baker R.S., Bonin A.M. Chromium (V) induced cleavage of DNA: are chromium (V) complexes in chromium (V) – induced cancers? // *Chem. Res. Toxicol.* – 1989. – 2. - №4. – P.227-229.

288. Fornase A.J., Seres D.S., Lechner J.F., Harris C.C. DNA-protein crosslinking by chromium salts. *Chem-Biol. Interact.* – 1981. – 36. – P.345-354.

289. Gao M., Snow E., Sing J., Zhikovich A., Costa M. Unlike chromium (III) alone, low concentrations of amino acid-chromium (III)-DNA-crosslinks act as strong blocks to DNA replications: *Abstr. Environ. Mutagen Soc.*: 26th Annu. Mut.

290. Gomez Arroyo S., Aitmarino M., Villalobes – Pietrini R. Sister chromatid exchanges induced by some chromium compounds in human lymphocytes in vitro. // *Mutat. Res.* – 1981. – 90. – P.425.

291. Hamilton J.W., Weterhahn K.E. Differential effects of chromium (VI) on constitutive and inducible gene expression with chromium (VI) induced DNA damage. // *Carcinogenesis.* – 1989. – 2. - №5. – P.274-286.

292. Rainaldi G., Colella C.M., Pirs A., Mariana I. Thioguanine resistance, ouabain resistance and sister chromatid exchanges in V 79/AP4 CHO treated with potassium dichromate. *Chem. Biol. Interact.* – 1982. – 42. – P.45.

293. Бочков Н.П., Демин Ю.С., Лучник Н.В. Классификация и методы учета хромосомных aberrаций в соматических клетках. // *Генетика.* – 1972. – 8. - №5. – С.133-141.

294. Bochkov N.P. Medical and biological approaches to cytogenetic monitoring of human population. // In: Alan R. Liss. ed. *Mutagens in our Environment.* – 1982. – New York. – P.101-109.

295. Алов И.А. Проблема патологии митоза. // «Итоги науки и техники. Цитология». – 1976. – ВИНТИ АН СССР. – Т.3. – С.40-65.

296. Chaubey R.C., Kavi B.R., Chauhan P.S., Sundaram K. The evaluation of micronucleus test as an “in vitro” cytogenetic technique in mouse. – “*Mutat. Res.*”. – 1978. – 53. – 2. – P.164-176.

297. Goldberg M.T., Blakey D.H., Bruce W.R. Comparison of the effects of 1,2-dimethylhydrazine and cyclophosphamide on micronucleus incidence in bone marrow and colon. – “*Mutat. Res.*”. – 1983. – 109. – 1. – P.91-98.

298. Турусов В.С. Канцерогенное действие химических соединений. // *Профилактическая токсикология.* – Центр международных проектов ГКНТ. – Москва. – 1984. – Т.1. – С.332-346.

299. Barceloux D.G. Chromium. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1999. – Vol.37. – N2. – P.173-194.

300. Barceloux D.G. Nickel. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1999. – Vol.37. – N2. – P.239-258.

301. Быкорез А.И., Рубенчик Б.Л. Причины рака: факты и гипотезы. – Киев. – Наукова думка. – 1987. – 115 с.

302. Karacr F. Environmental pollution and carcinogenic risk. // Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 1996. – Vol.15. – N2-4. – P. 105-13.

303. Remy F. Atmospheric pollution and heavy metals. // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 1990. – Vol.10. – N.6. – P.286-287.

304. Gulis G., Fitz O., Wittgruber J., Suchanova G. Colorectal cancer and environ-mental pollution. // Cent. Eur. J. Public. Health. – 1998. – Vol.6. – N3. – P.188-191.

305. Ильин Л.А., Книжников В.А. Актуальные вопросы гигиенического регламентирования агентов, обладающих канцерогенным действием. // В кн. Гигиенические проблемы радиационного и химического канцерогенеза. – Москва. – Медицина. – 1979. – С.20-34.

306. Курляндский Б.А. О некоторых дискуссионных аспектах проблемы пороговости в связи с регламентированием химических канцерогенов. // Вопросы онкологии. – 1981. – Т.29. – №6. – С.80-84.

307. Литвинов Н.Н. О гигиеническом нормировании химических веществ, обладающих бластомогенными свойствами. // Гигиена и санитария. – 1983. – №3. – С.95-102.

308. Друкрей Г. // В кн. Механизмы канцерогенеза. – Москва. – Медицина. – 1961. – С.148-172.

309. Шабад Л.М. К вопросу о гигиеническом нормировании канцерогенных веществ. // Гигиена и санитария. – 1966. – №11. – С.18-24.

310. Druckrey H. Potential carcinogenic hazard from drugs. – Berlin. – “Springer”. – 1967. – ser.7. – 60-78.

311. Турусов В.С., Парфенов Ю.Д. Проблема порога в химическом канцерогенезе. // Вопросы онкологии. – 1982. – №8. – С.88-97.

312. Филин Л.И. Экспериментальные тератомы половых желез с метастазами в брюшную полость, вызванные инъекцией раствора хромовой кислоты. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1948. – В.25. – №5. – С.356.

313. Беляева Л.Н., Ярош З.П. Клиника профессиональной интоксикаций соединениями хрома, прогноз, лечение и экспертиза трудоспособности. // В сб. Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии. Профессиональные интоксикации

соединениями хрома и их профилактика. – Свердловск. – 1967. – Ч.1. – С.51-59.

314. Зислин Д.Н., Тюшнякова Н.В., Лихачева Е.И. Клиника хронической профессиональной интоксикации хромом. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1979. – №7. – С.26-30.

315. Тюшнякова Н.В., Лихачева Е.И. Клиника, диагностика, лечение и профилактика хронической профессиональной хромовой интоксикации. // Методические рекомендации. – Свердловск. – 1979. – 22 с.

316. Frentzel-Beyme R. // J. Cancer Res. a. Clin. Oncology. – 1983. – Vol.105. – №2. – P.183-188.

317. Жулаева А.И. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности у рабочих основных цехов при производстве ферро- и силикохрома и пути ее снижения. // Эколого-гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья человека. – Алматы. – 1994. – С.273-277.

318. Покровская Л.В., Шабынина Н.К. О канцерогенной опасности на производстве хромовых ферросплавов. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1973. – №10. – С.23-26.

319. Блохин В.А., Зубов Н.А. Патоморфологическая картина бронхов у рабочих по производству хромовых соединений. // Профессиональный рак. – Москва. – 1974. – С.72-78.

320. Тюшнякова Н.В., Зислин Д.М., Лихачева Е.И. Итоги и перспективы изучения профпатологии в производстве хромовых солей. // Вопросы гигиены и профпатологии в цветной и горной металлургии. – 1979. – В.11. – С.92-97.

321. Hayes R.B. // Biol. a. Environ. Aspects Chromium. – 1982. – P.221-247.

322. Ali A,dellah H.K., Kondo Kzuya, Namura Toshiaki, Senba Yoshitaka, Takizawa Hiromitsu, Nakagawa Yasushi. Mol. Carcinogenes. – 2011. – 50. – №2. – С.89-99.

323. Озерная З.А. О влиянии хрома на генеративную функцию крыс. // Гигиена труда и охрана здоровья населения. – Минск. – 1977. – С.120-123.

324. Курмангалиев О.М., Мастеркова Е.В. Исследования действия шестивалентного хрома на мочеполовую систему в эксперименте. // Актуальные вопросы гигиены труда и

профпатологии в современном производстве. – Москва. – 1987. – С.143-146.

325. Движников П.П., Федорова В.И. О бластомогенных свойствах окиси хрома. // Вопросы онкологии. – 1967. - №11. – С.57-62.

326. Gale T.E. Embriotoxic Effects of Chromium Trioxide on Hamsters. "Environm. Res.", 1978, 16, N. 1-3, 101-109.

327. Elsaieed E.M., Nada S.A. Teratogenicity of hexavalent chromium in rats and beneficial role ginseng. Bull. Environ. Contam. and Toxicol. 2002. 68, №3, p. 361-368.

328. Изтлеуов М.К., Изтлеуов Е.М. Коррекция нарушений генеративной функции при хром-индуцированном микроэлементозе. // Астана медициналық журналы. Вопросы экспериментальной медицины. – 2006. - №3. – С.141-144.

329. Шейко Л.Д., Мамина В.П., Бalezin С.Л. Возможность использования бета-каротина в качестве лечебно-профилактического средства. // Проблемы репродукции. – 2001 - №6. – С.13-17.

330. Милованов В.К. Биология воспроизведения и искусственного осеменения животных. – Москва. – Сельхозгиз. – 1962. – 123 с.

331. Пашкова Г.А. Компенсация и декомпенсация функции гонад при минимальных хронических воздействиях. // В кн. Сборник трудов научно-практической конференции. Основные вопросы проблемы отдаленных последствий воздействия профессиональных ядов. – Москва. – 1976. – С.15-21.

332. Mandl A., Zuckerman J.L. Endocrinologi, 1952, 84, 343-354.

333. Курмангалиев О.М., Глущенко В.И., Катосова Л.Д. Оценка адекватности краткосрочных методов выявления мутагенного и гонадотропного действия на примере шестивалентного хрома. // Ускоренные методы санитарно-гигиенического нормирования. – Ереван. – 1988. – С.127-129.

334. Бalezin С.Л., Шейко Л.Д. Использование суспензии сперматозоидов человека для биологического тестирования токсических загрязнителей внешней среды. Актуальные проблемы репродукции семьи. // Сборник научных трудов. – Екатеринбург. – 1997. – 137 с.

335. Шейко Л.Д., Мамина В.П. Действие шестивалентного хрома на сперматогенный эпителий и процессы перекисного окисления липидов в гонадах лабораторных животных. // Санитария и гигиена. – 1997. - №5. – С.487-489.

336. Sheyko L.D., Balezin S.L. Morphostructural changes in rat gonads from hexavalent chromium. Reprod Toxicol 1993; 7; 5; 525.

337. Шейко Л.Д., Чарушникова Г.А., Мамина В.П. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в гонадах как индикатор ранних изменений в репродуктивной системе мелких млекопитающих. // Экология. – 1998. - №6. – С.487-488.

338. Байтимирова Е.А. Эколого-физиологические особенности репродуктивной функции самок рыжей полевки на территориях природных биогеохимических провинций. // Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Пермь. – 2008. – 25 с.

339. Бульина М.А., Кутяшова З.П., Сиговатова А.Ф., Корват В.П. Течение беременности и родов в зависимости от содержания хрома в ретроплацентарной крови. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.47-49.

340. Бульина М.А., Кутяшова З.П., Сиговатова А.Ф., Корват В.П. Содержание хрома в моче во время беременности у работниц Актюбинского завода хромовых соединений. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.49-52.

341. Алдабергенова Г.У., Ворожейкина З.М., Макеева Л.И., Баширова Р.Т. Содержание хрома в моче при некоторых гинекологических заболеваниях работниц Актюбинского завода хромовых соединений. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.52-54.

342. Сейдуллаева Л.А., Сиговатова А.Ф., Укыбасова Т.М., Островская Л.П., Кутяшова З.П. Генеративная функция женщин хромового производства. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.190-193.

343. Дошанова А.М., Кудайбергенов К.К., Почтаренко В.М., Аристенко В.Г., Кушанова А.М. Особенности функции яичников

под воздействием хрома. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.194-196.

344. Осадчи П.В. Ранние проявления нарушений репродуктивной функции у женщин-работниц производства хромовых солей как основа неблагоприятного течения беременности. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.183-186.

345. Укыбасова Т.М. Особенности гормональных изменений в системе «мать-плацента-плод» в условиях воздействия соединений хрома. // Эколого-гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья человека. – Алматы. – 1994. – С.213-217.

346. Шмитова Л.А. Содержание хрома (VI) в биологических субстратах беременных и родильниц, занятых в производстве хромовых соединений. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1980. – №2. – С.33-35.

347. Сомов Б.А., Долгов А.П. Профессиональные заболевания кожи в ведущих отраслях народного хозяйства. – Москва. – Медицина. – 1976. – 384 с.

348. Иванов Н.Г., Говорченко В.И. Проблема раздражающего действия промышленных химических веществ. // Профилактическая токсикология. Центр международных проектов ГКНТ. – Москва. – 1984. – С.152-165.

349. Колпаков Ф.И. Значение проницаемости кожи в патогенезе хромовых и никелевых профессиональных дерматозов. // Автореф. докт. дисс. – Донецк. – 1966. – 37 с.

350. Боброва М.В. Механические свойства кожи человека при хронической хромовой интоксикации. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.71-76.

351. Урдабаев Ж.К. Патоморфология экспериментальной хромовой язвы кожи. // Архив патологии. – 1975. – Т.37. – В.3. – С.62-66.

352. Подкин Ю.С. Дерматотропная активность хрома в зависимости от физико-химических свойств его соединений и действия сопутствующих факторов. // В сб. Клинические и

гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.158-161.

353. Суханин Р.Е. Клинико-морфологические параллели при острых отравлениях соединениями хрома на почве ожогов. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.107-109.

354. Кулешов В.И. Химические ожоги глаз у рабочих АЗХС. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.103-106.

355. Алексеева О.Г. Аллергия при воздействии химического фактора. // Профилактическая токсикология. Центр международных проектов ГКНТ. – Москва. – 1984. – С.323-332.

356. Мамырбаев А.А., Засорин Б.В. К вопросу об аллергизирующем и иммуотропном действии хрома в эксперименте. // В сб. Вопросы промышленной токсикологии. – Алма-Ата. – 1993. – С.33-41.

357. Кундиев Ю.И., Егоров Ю.Л., Шунская Н.И., Алексеева О.Г., Рожковская Г.П. Кожно-раздражающее, сенсибилизирующее и кожно-резорбтивное действие веществ. // В кн. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Центр международных проектов ГКНТ. – Москва. – 1986. – С.188-215.

358. Стародубова А.Т., Туребеков А.А. Об аллергических проявлениях при экспериментальной хромовой интоксикации. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.42-44.

359. Стародубова А.Т., Еремеева Э.А. К вопросу об аллергии к хрому. // Профессиональные аллергозы. – Рига. – 1976. – С.163-167.

360. Еремеева Э.А., Жарасов М.Ж., Зевалкина Е.В. Влияние хромовой сенсибилизации на развитие ПЧНТ к бактериальному антигену. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.83-85.

361. Засорин Б.В., Насыров И.Н. Аллерго-иммунологические особенности экспериментальной язвы желудка при сенсибилизации к хрому. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.1. – С.86-88.

362. Изтлеуов М.К., Сулейменова Р.К., Сундетов Ж.С., Изтлеуов Е.М., Изтлеуова Г.М. Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2006. - №4(12). – С.29-32.

363. Еремеева Э.А., Засорин Б.В., Борисова Е.Ф. Изучение иммунологической реактивности у рабочих завода хромовых соединений. // Гигиена труда и профзаболевания в химической промышленности Казахстана. – Алма-Ата. – 1987. – С.52-55.

364. Мамырбаев А.А., Сакебаева Л.Д. Влияние соединений хрома на иммунный статус рабочих хромового производства. // Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда. – Уфа. – 2010. – С.389-392.

365. Мамырбаев А.А., Сакебаева Л.Д., Сатыбалдиева У.А., Засорин Б.В. Показатели иммунного гомеостаза рабочих хромового производства. // Медицина труда и промышленная экология. – Москва. – 2011. - №6. – С.43-45.

366. Засорин Б.В., Молдашев Ж.А., Каримов Т.К., Мамырбаев А.А. Связь аллергизации населения с загрязнением окружающей среды тяжелыми металлами. На примере шестивалентного хрома. // Гигиена и санитария. – 1994. - №7. – С.41-43.

367. Корюкина И.П., Вдовина Г.П., Падруль М.М., Гомзякова И.В., Полыгалова С.В. Химическая сенсibilизация к солям хрома и формальдегида девочек-подростков. // Российский педиатрический журнал. – 2002. - №1. – С.21-24.

368. Яковлев Н.А., Дмитриенко В.В., Исканиева У.И. Влияние сенсibilизации к хрому на неврологическую заболеваемость с временной утратой трудоспособности и течение вертеброгенных заболеваний пояснично-крестцового отдела периферической нервной системы. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.169-172.

369. Больбот В.И., Бигимбетова Ш.Ш., Туребаева Д.И., Сатыбаева А.Т. Клинико-иммунологические особенности вирусного гепатита А и острой дизентерии у больных, сенсibilизированных к шестивалентному хрому. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.178-179.

370. Пан В.Д., Будчанов Ю.И., Жумагалиева Г.Д., Ляшкова В.И. и др. Особенности течения вирусного гепатита у детей сенсibilизированных к хрому. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.218-221.

371. Гмошинский И.В., Мазо В.К., Зорин С.Н. Антигенные свойства хромсодержащих автолизатов пекарских дрожжей. // Микроэлементы в медицине. – 2006. - №3. – С.31-35.

372. Пырков С.Т., Погодин В.С., Подкин Ю.С. Взаимосвязь между аллергическими реакциями на зубные протезы из нержавеющей стали и гиперчувствительности кожи к хрому и никелю. // Стоматология. – 1991. - №6. – С.41-42.

373. Овруцкий Г.О., Ульянов А.Д. Аллергия к хрому при пользовании зубными протезами из стали. // Стоматология. – 1976. - №5. – С.60-62.

374. Brendlinger D.L., Tarsitano J.J. Generalized Dermatitis Due to Sensitivity to a Chrome Cobalt Removable Partial Denture. // J. Amer. Dent. Ass. – 1970. – V.81. – N.2. – P.391-394.

375. Jones D.W. Some observations on Spruing for Cobalt Chromicum Castings. // Dent. Tech. – 1967. – V.20. – N.10. – P.85-87.

376. Орлов Е.В. Экспериментальное изучение роли грибковой сенсibilизации в развитии повышенной чувствительности к соединениям хрома и формальдегида. // Проблемы медицинской микологии. – 2001. - №2. – С.67-68.

377. Засорин Б.В., Молдашев Ж.А., Каримов Т.К., Юрченко В.И. Содержание хрома в овощах и заболеваемость органов пищеварения в условиях техногенной провинции. // Региональные проблемы питания. – Алма-Ата. – 1992. – С.77-78.

378. Засорин Б.В., Молдашев Ж.А., Юрченко В.И. Влияние сенсibilизации к хрому на иммунный статус лиц с заболеваниями органов пищеварительной системы. // Здравоохранение Казахстана. – 1995. - №2. – С.21-23.

379. Засорин Б.В., Кисманова Г.М., Насыров И.Н. Иммунологические особенности и морфологическая характеристика экспериментального язвообразования при сенсibilизации к хрому. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1992. - №4. – С.35-36.

380. Курмангалиев О.М., Мамбеталин Е.С. Репродуктивное здоровье мужчин биогеохимической провинции. // Актуальные вопросы уроandroлогии. – Алма-Ата. – 1992. – С.168-170.

381. Укыбасова Т.М. Активность термостабильной щелочной фосфатазы крови, как показатель функции плаценты у беременных завода хромовых соединений. // Эколого-гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья человека. – Алматы. – 1994. – С.213-217.

382. Стародубова А.Т., Бондаренко В.М., Яглинский В.А. Влияние 1% раствора бихромата калия на иммунологическую перестройку организма различных животных. // Труды 5-й научной сессии (АкГМИ). – Алма-Ата. – 1966. – С.25-28.

383. Смолягин А.И., Михайлова И.В., Пушкарева Л.А., Ермолина Е.В. Влияние соединений хрома и бензола на клеточные показатели иммунной системы и содержание микроэлементов у крыс. // Гигиена и санитария. – 2009. - №4. – С.75-77.

384. Варзина Н.В., Филатова Р.И., Тюшнякова Н.В. Изменения нервной и иммунной системы в начальной стадии хромовой интоксикации у рабочих производства хромовых солей. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.149-153.

385. Мамырбаев А.А., Засорин Б.В., Малышкина С.В. Влияние производственного контакта с соединениями хрома на клеточный иммунитет работающих. // Гигиена труда и медицинская экология. – 2005. - №3(8). – С.42-48.

386. Лужников Е.А., Шиманко И.И., Костомарова Л.Г. Острые отравления соединениями хрома. // Терапевтический архив. – 1976. – Т.48. - №7. – С.121-125.

387. Куценко С.А. Основы токсикологии. – 2002. – Т.4. – 324 с.

388. Суворов А.В. Справочник по клинической токсикологии. – Нижний Новгород. – Изд. НГМА. – 1996. – 180 с.

389. Беляева Л.Н. Основные вопросы патогенеза, клиники и лечения хронической профессиональной интоксикации соединениями хрома. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.16-18.

390. Клейнер А.М. К вопросу о профессиональных повреждениях кожи и функциональным состояниям желудка у рабочих, имеющих контакт с соединениями хрома. // Профессиональные заболевания и коллагенозы кожи. – Киев. – 1965. – С.43-46.

391. Клейнер А.М., Столбун Б.М., Ганюшкина С.М., Дубинина Э.С., Беляева Л.Н. К оценке функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем при хронической профессиональной интоксикации соединениями хрома. // В сб. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. – Алма-Ата. – 1969. – С.24-29.

392. Яковлева А.Д., Памурзина Л.Ф., Байдиллаева С.А., Баева Л.В., Абуова С.Г., Абеев М.К. Особенности клиники острой пневмонии у работающих в производстве хромовых ферросплавов. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.180-182.

393. Жаманкулов К.А., Боровая А.В. Состояние бронхиальной проходимости у рабочих хромового производства. // Вопросы гигиены труда и профзаболеваний рабочих химической промышленности. – Актыбинск. – 1974. – С.93-96.

394. Байдиллаева С.А. Особенности течения острых пневмоний у рабочих хромового производства. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актыбинск. – 1981. – С.38-40.

395. Жаманкулов К.А. Функциональное состояние системы внешнего дыхания у работающих под воздействием малых концентраций соединений хрома. // Гигиенические вопросы производства цветных металлов в Казахстане. – Алма-Ата. – 1987. – С.76-80.

396. Буравлева Н.Н., Покровская Л.В., Величковская Б.Т. Профессиональная патология и ее профилактика в производстве хромовых ферросплавов. // Вопросы гигиены труда и профпатологии в металлургии. – Москва. – 1972. – С.210-216.

397. Розенбаум Н., Кельш Ф. Хром и его соединения. // Профессиональные болезни кожи. Под ред. Оппенгейма. – Вып.3. – Москва. – 1927.

398. Bloomfield J., Blum W. Health hazards in chromium plating. – Publ. health rep. – v. XLIII. – 1928.

399. Fischer R. Die industrielle Herstellung und Verwendung der Chromverbindungen. – B. – 1911.

400. Lehmann K. Die Bedeutung der Chromate für die Gesundheit der Arbeiter. – W. – 1914.

401. Яковлева А.Д., Памурзина Л.Ф., Волненко Л.Н., Саркулов С.И., Маринова В.К., Абеев М.К., Зеленцова С.Ф. Особенности течения язвенной болезни у работающих в производстве хромовых соединений и хромовых ферросплавов. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.165-168.

402. Иванов В.А., Туребаев М.Н., Феоктистов В.Г., Бондарь В.К. Состояние диспансеризации рабочих с заболеваниями желудочно-кишечного тракта на Актыбинском заводе ферросплавов. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.287-289.

403. Стерехова Н.П., Зеленева Н.И., Соломина С.М. Патология желудка у рабочих производства хромовых солей. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1978. - №3. – С.19-23.

404. Картжанов У.А., Саркулов С.И. Некоторые биохимические показатели у рабочих основных профессий хромового производства. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.226-228.

405. Яковлев Н.А. Психофизиологические исследования в ранней диагностике изменений нервной системы при воздействии на организм соединений хрома. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1982. - №7. – С.33-36.

406. Назарбаева Р.К., Маринова В.К., Абилова А.С., Кулмухамедова А.Н., Баева Л.В., Зеленцова С.Ф. Показатели гемодинамики у рабочих феррохромного производства. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.187-189.

407. Жалимбетов М.К. Особенности регуляции структуры сердечного ритма у рабочих, занятых добычей и обогащением

хромовой руды. // Гигиена труда и медицинская экология. – 2009. - №4(25). – С.28-34.

408. Картжанов У.А., Кульнязов А.А. Состояние клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции у рабочих завода хромовых соединений. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсибилизации. – Актыбинск. – 1981. – С.30-32.

409. Смагулов А.С., Аристенко В.Г., Шайхимов Е.Ш. Радионуклидная ренография в раннем выявлении нарушений функции почек и мочевых путей при воздействии хрома. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.154-157.

410. Мамбеталин Е.С., Ахметов А.С., Торицина Л.К., Курмангалиев О.М. Клиническое значение бета-2-микроглобулина в диагностике хромовой интоксикацией. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актыбинск. – 1990. – Ч.2. – С.202-204.

411. Слюсарь Т.А., Ахунова Г.Д., Исказиева У.И., Аристенко В.Г., Залевский Л.К. Клинические особенности заболеваний нервной системы и проницаемости гематоэнцефалического барьера у лиц, контактирующих с соединениями хрома. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсибилизации. – Актыбинск. – 1981. – С.77-80.

412. Яковлев Н.А. Группировка, диагностика и лечение неврологических расстройств при токсико-аллергическом воздействии соединений хрома. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсибилизации. – Актыбинск. – 1981. – С.81-89.

413. Мамбеталин Е.С., Аристенко В.Г., Регер Г.Ф., Рейфман А.В., Москалева В.И. Особенности течения урологических заболеваний у рабочих завода хромовых соединений. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсибилизации. – Актыбинск. – 1981. – С.42-45.

414. Осадчи П.В. Ранние проявления нарушений репродуктивной функции у женщин-работниц производства хромовых солей как основа неблагоприятного течения беременности. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты

влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.183-186.

415. Жаманкулов К.А., Памурзина Л.Ф., Саркулов С.И., Байназаров С.О., Бучкова Н.И. Состояние некоторых показателей белкового и липидного обмена у рабочих завода хромовых соединений. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.33-35.

416. Яковлева А.Д., Назарбаева Р.К. Некоторые показатели свертывающей системы и фибринолиза у рабочих Актюбинского завода хромовых соединений. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.36-37.

417. Фелькер А.Я., Синекон В.С., Алиева Р.К., Хамзина О.Ш., Байнашева Т.И. Состав периферической крови у больных различными дерматозами среди рабочих АЗХС. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.64-67.

418. Изтлеуов М.К., Мукушева Г.Д., Изтлеуова Г.М., Изтлеуов Е.М. Гематологические показатели крови у рабочих хром-индуцированным микроэлементозом. // Актуальные проблемы профилактической медицины и естественных, социально-гуманитарных наук XXI века. – Актобе. – 2007. – С.40-43.

419. Изтлеуов М.К., Изтлеуов Е.М. Диагностическое значение показателей липопероксидации биосубстратов организма у рабочих хромового производства. // Материалы научно-практической конференции ЦФО РФ с международным участием «Инновации и информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник». – Тверь. – 2009. – С.142-143.

420. Изтлеуов М.К. Окислительный метаболизм у беременных-работниц хромового производства и его коррекция. // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2003. - №1. – С.128-138.

421. Шахназаров А.М., Шахназаров С.А., Тюшнякова Н.В. Цитохимическое исследование щелочной, кислой монофосфатаз и гликогена в лейкоцитах периферической крови рабочих производства хромовых соединений. // Гигиена труда и профзаболевания. – 1974. - №5. – С.17-21.

422. Каримов Т.К., Яровая Т.Г. Обеспеченность витаминами А и В₂ рабочих занятых на производстве Актюбинского завода хромовых соединений. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.57-59.

423. Ковалев Д.С., Морданова Л.Ж., Кошеров К.Б., Ахунова Г.Д. Об антивитамином действии хрома. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.55-56.

424. Жанабаева С.К., Кравцов И.Н., Ажаев С.А. Индивидуальные и межэтнические различия в заболеваемости у рабочих хромового производства. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.229-234.

425. Мамырбаев А.А., Засорин Б.В., Малышкина С.В. Сочетанное действие химических и физических факторов на здоровье рабочих хромового производства. // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. - №4. – С.17-21.

426. Камалиев М.А., Шумбалов Н.М., Абенова А.Т., Фурсенко И.А. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников феррохромового производства. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2008. - №1(17). – С.79-83.

427. Едильбаева Л.И., Нурбаев С.К., Нурбаев А.С., Сидоркин И.В. Гигиеническая характеристика условий труда работников основных подземных профессий шахт Донского ГОКа. // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. – 2010. - №1(43). – С.26-31.

428. Нурбаев С.К., Едильбаева Л.И., Нурбаев А.С., Сидоркин И.В., Рахимов И.А., Байгабелов Ж.А. Уровень и структура здоровья работников основных и наиболее многочисленных подземных профессий шахт Донского ГОКа. // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. – 2010. - №1(43). – С.83-102.

429. Мусина А.А. Динамика темпа старения у рабочих, занятых на этапах обработки хромовой руды. // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. – 2010. - №4(46). – С.139-143.

430. Бигалиева Р.К., Мухамбетова С.У. Вопросы изучения онкозаболеваемости в связи с загрязнением окружающей среды. //

В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.10-12.

431. Зубарева Л.А., Юрченко В.И., Ромова Е.Г., Корницкий М.А. О некоторых особенностях летальности населения районов с различным уровнем загрязнения окружающей среды. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.13-16.

432. Ибраев С.А., Засорин Б.В., Мамырбаев А.А., Исаков А.Ж. Эпидемиологические особенности распространенности злокачественных новообразований на территории города Актюбинска. // Гигиена труда и медицинская экология. – 2006. - №4(13). – С.54-57.

433. Айбасова Ж.А. Медико-демографические показатели здоровья населения региона хромовой биогеохимической провинции. // Здоровье и болезнь. – Алматы. – 2006. - №3(7). – С.33-38.

434. Ордабаев Ж.К., Ажмуратова М.А., Жанаманова Р.Н. Актуальные проблемы экологической эпидемиологии и микроэкологической токсикологии хрома. // Материалы международной научно-практической конференции «Проблемы экологии и экологического образования в современных условиях». – Актобе. – 2008. – С.29-31.

435. Ажмуратова М.А. Эпидемиология туберкулеза в районах техногенного загрязнения окружающей среды. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2009. - №1(21). – С.82-84.

436. Коган Ю.Л., Ромова Е.Г., Юрченко В.И., Делягина Е.М. Анализ смертности детей первого года жизни, проживающих в условиях промышленного города. // В сб. Клиника, диагностика и лечение хромовой интоксикации и сенсibilизации. – Актюбинск. – 1981. – С.16-19.

437. Молдашев Ж.А., Каримов Т.К., Юрченко В.И. К вопросу взаимосвязи детской смертности и состояния окружающей среды. // Гигиена окружающей среды. – Москва. – 1990. – С.314-317.

438. Айбасова Ж.А. Тенденции и причины младенческой смертности в регионе хромовой биогеохимической провинции. // Здоровье и болезнь. – Алматы. – 2006. - №2. – С.39-43.

439. Утешова Л.Ш., Жолдыбаева Д.Г., Ермуханова Л.С., Карашова Г.И., Жумагазиева М.С., Мандрыка М.М., Исаков А.Ж.

Структура врожденных аномалий развития в условиях промышленного города. // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы современной теоретической, клинической медицины и медицинского образования». – Актобе. – 2007. – С.89-90.

440. Мамырбаева М.А., Изтлеуова Р.Б., Тулкибаева Г.Х. Инвалидность и хроническая соматическая патология у детей. // В сб. «Современные проблемы педиатрии и детской хирургии», посвященной 70-летию научного центра педиатрии и детской хирургии. – Алма-Ата. – 2002. – С.187-188.

441. Мамырбаева М.А., Карымсакова М.С., Беркимбаева М.А., Бердешева Г.А., Кошаева А.М. Физическое развитие детей в экологически неблагоприятном регионе. // Здоровье и образование. – Пермь. – 2003. – С.176-177.

442. Жумалина А.К. Эндокринные аспекты низкорослости детей, проживающих в хромдобывающем регионе. // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы современной теоретической, клинической медицины и медицинского образования». – Актобе. – 2007. – С.35-36.

443. Жумалина А.К., Туякбаев А.М. Особенности полового развития девочек, проживающих в хромдобывающих и нефтегазоносных регионах в сравнительном аспекте. // Астана медициналық журналы. – 2005. - №3. – С.43-45.

444. Мажитова З.Х., Жумалина А.К. Половое созревание девочек-подростков, проживающих вблизи хромперерабатывающих предприятий. // Медицина. – 2006. - №4. – С.70-71.

445. Бермагамбетова С.К. Уровень полового развития девушек, проживающих в хромдобывающих и перерабатывающих регионах. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2008. - №4(20). – С.77-78.

446. Туякбаев А.М., Койшанова Р.М., Тусупкалиев Б., Жумалина А.К., Бермагамбетова С.К. Особенности состояния здоровья школьников в возрасте от 12 до 18 лет, проживающих в районе хромперерабатывающих предприятий Актюбинской области. // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. – 2004. - №3. – С.30-32.

447. Тусупкалиев Б. Железодефицитные анемии у детей первого года жизни, проживающих в биогеохимической зоне по хрому. // Астана медициналық журналы. – 1999. - №4. – С.134-135.

448. Тусупкалиев Б., Жумалина А.К., Сивакова Л.В., Тусупкалиева К.Ш. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с различным уровнем воздействия хрома. // Материалы научно-практической конференции Центрального федерального округа Российской Федерации с международным участием «Инновации и информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник». – Тверь. – 2009. – С.112-113.

449. Укыбасова Т.М. Особенности действия соединений хрома на систему «мать-плацента-плод». // Материалы V съезда акушеров-гинекологов Казахстана. – Алматы. – 1996. – С.138-140.

450. Давидович С.Г., Долотова Л.В., Кулнязова Г.М., Жубаназарова Г.К. Особенности развития бронхиальной астмы у детей в регионе высокого экологического напряжения. // Экология и здоровье детей. Сборник научных трудов республиканской конференции. – Усть-Каменогорск. – 2003. – С.30-31.

451. Мамырбаева М.А., Нармухамедов Ж.К. Особенности морфометрии слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом в условиях постоянного воздействия малых концентраций соединений хрома. // Материалы I(V) съезда детских врачей Республики Казахстан. – Астана. – 2001. – С.81-82.

452. Мамырбаева М.А. Экологические проблемы детский гастродуоденитов. // В сб. Актуальные вопросы профессиональной патологии в Казахстане. – Караганда. – 2003. – С.306-311.

453. Засорин Б.В., Мамырбаев А.А. Характеристика канцерогенного риска для здоровья детского населения урбанизированных территорий. // В сб. Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. – Уфа. – 2010. – С.128-132.

454. Мамырбаева М.А., Дильмагамбетов С.М., Гумарова Ж.Ж., Жаленова Д.А. Иммунный статус хромсенситизированных детей с бронхитом. // В сб. Актуальные вопросы профессиональной патологии в Казахстане. – Караганда. – 2003. – С.191-195.

455. Mamyrbayeva M.A. Clinic Peculiarities of Bronchitis in Chromiumsensitized Children. // Asthma: from genes to clinical management. Proceedings of the 17th World Asthma Congress. – St. Petersburg. – 2003. – P.211-215.

456. Засорин Б.В., Мамырбаев А.А., Жалдыбаева Д.Г., Ермуханова Л.С. Формирование поствакцинального иммунитета у населения урбанизированных территорий. // Гигиена труда и медицинская экология. – 2008. - №3(20). – С.49-55.

457. Ахметкалиев С.Г., Пятницкий Н.Н., Кисманова Г.Н., Кржечковская В.В., Витвицкий В.Н., Маликов Н.А. Коррекция вредного действия фактора внешней среды как компонент оздоровления экосистемы. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.282-286.

458. Гурвич В.Б., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Динесенко С.А., Медведева С.Ю., Дегтярева Т.Д. Торможение комплексом биопротекторных средств общетоксического и тиреотоксического действия комбинации металлов-загрязнителей среды обитания. // Токсикологический вестник. – 2004. - №2. – С.23-29.

459. Остапенко В.А., Васькина В.А., Павлова Т.В., Сухарева Н.И. Оценка эффективности адсорбции меди, цинка и хрома из щелочных растворов пектиновыми веществами. // Эфферентная терапия. – 1998. - №3. – С.66-68.

460. Здольник Т.Д. Влияние биологически активных добавок к пище на функцию пищеварительных желез в условиях экспериментальной интоксикации свинцом и хромом. // Гигиена и санитария. – 2001. - №2. – С.46-49.

461. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. – Екатеринбург. – Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. – 1999. – 106 с.

462. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Разработка средств, повышающих устойчивость организма к действию неорганических загрязнителей производственной и окружающей среды. // Российский химический журнал. – 2004. – Т.XLVIII. - №2. – С.65-71.

463. Изтлеуов Е.М., Изтлеуов М.К., Кузденбаева Р.С. Влияние фитомасел на репродуктивную функцию при хром-индуцированном микроэлементозе. // Фармация Казахстана. – 2007. - №5. – С.41-42.

464. Изтлеуов М.К. Гонадотропная активность фитомасел при воздействии соединений хрома. // Фармация Казахстана. – 2007. - №6. – С.31-33.

465. Изтлеуов М.К., Синявский Ю.А., Шарова Т.В., Литовченко Т.М., Глушенко В.В. Коррекция состояния перекисной и антиперекисной систем у рабочих хромового производства. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.294-296.

466. Жаманкулов К.А., Картжанов У.А., Назарбаева Р.К. Профилактика неблагоприятного воздействия соединений хрома у работающих. // В сб. Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. – Актюбинск. – 1990. – Ч.2. – С.268-271.

467. Тусупкалиев Б., Гашимова К.А., Туякбаев А.М. Состояние питания и алиментарно-зависимые заболевания у детей в Актюбинской области. // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. – 1999. - №1-2. – С.36-37.

468. Тусупкалиев Б. Обеспеченность витаминами А, С, Е детей первого года жизни, проживающих в биогеохимической зоне по хром. // Астана медициналық журналы. – 1999. - №1. – С.73-76.

469. Мамырбаева М.А., Шевченко Л.Ю. Мониторинг здоровья детей в дошкольном учреждении. // Здоровье и образование. Медико-социальные и экономические проблемы. Материалы международной научно-практической конференции. – Пермь. – 2004. – С.167-168.

470. Мамырбаева М.А. Коррекция экоэндопатологии у детей. // Экология и здоровье. Материалы международной конференции. – Пермь-Казань. – 2003. – С.114-116.

471. Мамырбаев А.А., Тахтаев Ф.Х. Энтеросорбция как способ детоксикации организма. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1990. - №3. – С.40-43.

472. Мамырбаев А.А., Тарасова Т.И., Абеуов Б.А. Исследование ионообменной сорбции ртути из желудочно-кишечного тракта. //

Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1992. - №9-10. – С.40-42.

473. Мамырбаев А.А., Окшина Л.Н. Энтеросорбционная терапия при свинцовой интоксикации. // В кн. Медицина труда и промышленная токсикология. – 1993. - №2. – С.42-43.

474. Мамырбаев А.А. Энтеросорбция в лечении хронической свинцовой интоксикации. // В кн. Свинцовая интоксикация в условиях современного производства. – Алматы. – Мерей. – 1995. – С.79-82.

475. Абеуова О.А., Ромашов Н.Р., Ахметжанова У.А. Кинетика хрома в организме при пероральном его поступлении и влияние на нее энтеросорбции. // В сб. международной научно-практической конф. «Академик Е.А.Букетов – ученый, педагог, мыслитель». – Караганда. – 2005. – С.37-44.

476. Мамырбаев А.А., Мамырбаева М.А., Мажитова З.Х. Энтеросорбционная детоксикация. – Алматы. – 1999. – 72 с.



Мамырбаев Арстан Абдраманович – доктор медицинских наук, профессор, академик международной академии информатизации. В настоящее время является директором Западно-Казахстанского филиала Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний МЗ РК и руководителем кафедры коммунальной гигиены, гигиены труда и профзаболеваний Западно-

Казахстанского государственного медицинского университета им.М.Оспанова. Научные работы А.А.Мамырбаева преимущественно посвящены промышленной токсикологии, экотоксикологии, гигиене труда и питания, методологии обоснования ускоренных методов нормирования химических веществ в различных объектах окружающей среды. Им опубликовано 250 научных работ, в том числе 7 монографий, подготовлено 17 кандидатов и 3 доктора медицинских наук. На протяжении многих лет выполнял обязанности председателя проблемной комиссии по гигиеническим дисциплинам и председателя комитета по гигиенической стандартизации и сертификации химических и биологических веществ при Минздраве КазССР, Комитете и Агентстве здравоохранения РК; был членом экспертного совета ВАК РК по медицинским специальностям, участвовал в работе многих специализированных ученых советов и редколлегии ряда научных журналов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.	3
Глава 1. Физико-химические свойства хрома и его соединений.	7
Получение хрома и его соединений.	10
Применение.	13
Глава 2. Ксенобиотический профиль хрома в окружающей среде.	14
Поступление и превращение хрома в окружающей среде.	14
Содержание хрома в различных объектах окружающей среды.	21
Глава 3. Гигиенические нормативы хрома и его соединений в объектах окружающей среды.	31
Глава 4. Биологическая роль хрома.	58
Поступление, превращение и транспорт хрома в организме.	58
Накопление и выделение хрома из организма.	64
Значение хрома в регуляции обменных процессов в организме.	75
Глава 5. Механизмы общетоксического и специфического влияния хрома и его соединений на живой организм.	80
Экотоксикология хрома и его соединений.	83
Острая, подострая и хроническая интоксикация хромом и его соединениями.	89
Глава 6. Отдаленные эффекты действия хрома и его соединений.	121
Мутагенное и канцерогенное действие.	122
Эмбриотропное и гонадотропное действие.	135

Глава 7.	Кожно-раздражающее, сенсibilизирующее и иммунотоксическое действие хрома и его соединений...	142
	Кожно-раздражающее действие.	142
	Сенсibilизирующее и иммунотоксическое действие.	147
Глава 8.	Острая и хроническая хромовая интоксикация.	158
	Острая хромовая интоксикация.	159
	Хроническая хромовая интоксикация.	162
Глава 9.	Влияние техногенной хромовой биогeoхимической провинции на состояние здоровья населения.	176
Глава 10.	Профилактика хронической хромовой интоксикации.....	194
	Технические, технологические, санитарно-технические и медико-профилактические мероприятия по предупреждению возникновения хромовой интоксикации...	194
	Роль питания в предупреждении развития хромовой интоксикации.....	198
Приложение.		206
Литература.		233

Мамырбаев А.А.

ТОКСИКОЛОГИЯ ХРОМА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ

*Подписано в печать 13.04.2012 г..
Формат 60-84 1/16 Бумага «Union Print»
Усл.печ.л 16,51
Отпечатано на ризографе. Тираж 300*

*ТОО «Информационно-полиграфический центр – Көкжиек», 2011 г.
г.Актобе, ул. 8 марта 1., каб.108. тел. 21-01-28
e-mail: dgpac@mail.ru*