

На правах рукописи

РУЗАКОВ

Вадим Олегович

**ПОДХОДЫ К ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ПРОМЫШЛЕННЫХ
АЭРОЗОЛЕЙ СЛОЖНОГО СОСТАВА С СОДЕРЖАНИЕМ НАНОЧАСТИЦ
ПРИ ПЛАВКЕ МЕДИ**

3.2.1. – Гигиена

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена в федеральном бюджетном учреждении науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Гурвич Владимир Борисович

Официальные оппоненты:

Мельцер Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по развитию регионального здравоохранения и медико-профилактическому направлению, заведующий кафедрой профилактической медицины и охраны здоровья;

Фатхутдинова Лилия Минвагизовна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены, медицины труда.

Ведущая организация

Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека».

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в «__» часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.055.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание ученой степени кандидата наук, созданного на базе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора по адресу: 620014 г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30; научной медицинской библиотеке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России им. проф. В.Н. Климова по адресу: 620109, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 5а, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 99.0.055.02
канд. мед. наук, доц.



Адриановский
Вадим Иннович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности исследования

Активное внедрение нанотехнологий в самых различных производственных сферах является одним из наиболее значимых направлений развития мировой экономики 21 века. В то же время риски, сопутствующие внедрению новых технологических процессов, связанные с производством и использованием наноматериалов, стали предметом пристального изучения научного сообщества (Л.М. Фатхутдинова с соавт., 2009; Н.В. Зайцева с соавт., 2012; Б.А. Кацнельсон с соавт., 2014; 2015; 2017; И.В. Гомошинский с соавт., 2016; И.А. Разумов с соавт., 2017; М.П. Сутункова с соавт., 2019). Наноматериалы обладают рядом особенностей, в частности, имеют более высокую площадь активной поверхности относительно общего объёма, что позволяет располагать существенно большим потенциалом к повреждению биологических объектов. (Barhoumi et al., 2013; Gomes et al., 2013; Liu et al., 2013; Capasso et al., 2014 Katsnelson et al., 2017, 2018).

По мнению ученых (Б.А. Кацнельсон с соавт., 2017; М.П. Сутункова с соавт., 2014, 2017, 2019), методологию установления гигиенических нормативов для аэрозолей необходимо дополнить оценкой влияния их дисперсного состава и доли наночастиц в общей массе аэрозоля, что позволит более точно прогнозировать возможные риски от воздействия ультрадисперсных частиц.

Актуальность исследования определяется широкой распространённостью наночастиц в окружающей среде, большим количеством лиц, подвергающихся воздействию ими в условиях производственной среды; отсутствием единых подходов к методам гигиенической оценки экспозиции наночастиц; недостатком информации о биологических эффектах наночастиц на организм человека.

Металлургическая отрасль в РФ включает более 4 тысяч предприятий и организаций, обеспечивая рабочими местами более 450 тыс. человек. В цветной металлургии, в частности в технологических процессах переработки меди, имеются существенные особенности развития и течения профессиональной

патологии среди лиц, находящихся под воздействием металлургических аэрозолей, которые могут быть объяснены в том числе его дисперсным и химическим составом (Рослый О.Ф. и соавт., 2012). В связи с этим для изучения и развития технологий оценки риска для здоровья работающих, связанных с воздействием частиц нанометрового диапазона, и совершенствования подходов к разработке гигиенических нормативов необходимо изучение условий труда лиц, находящихся под воздействием наночастиц, свойств наночастиц и биологических эффектов от их воздействия (Х.Х. Хамидулина, Ю.О. Давыдова, 2010; А.С. Радиллов и соавт., 2016; М.П. Сутункова и соавт., 2020).

Совокупность существующих проблем обусловила необходимость проведения данной работы по изучению состава аэрозоля в условиях действующего производства по переработке меди и роли воздействия наночастиц в его составе на здоровье работающих.

Диссертационная работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016-2020 гг.

Работа одобрена Локальным независимым этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора.

Цель исследования

Оценка возможных биологических эффектов и воздействия на здоровье работающих наночастиц, содержащихся в составе аэрозолей, на предприятиях, осуществляющих плавку меди.

Задачи исследования

1. Провести гигиеническую оценку условий труда на рабочих местах, изучить дисперсный состав и физико-химические свойства аэрозоля, образующегося при плавке меди в условиях производства.

2. Провести экспериментальное сравнительное токсико-гигиеническое исследование воздействия наночастиц и микрочастиц на лабораторных животных.
3. Дать характеристику влияния наночастиц меди в составе аэрозолей воздуха рабочей зоны на здоровье работников и обосновать биомаркеры воздействия.
4. Разработать предложения по обоснованию гигиенических нормативов содержания наночастиц меди в воздухе рабочей зоны.

Научная новизна исследования

По результатам проведенных исследований доказано наличие наночастиц меди в воздухе рабочей зоны в составе аэрозоля конденсации на предприятии, осуществляющем плавку меди. Показано различие дисперсного состава аэрозоля в зависимости от реализуемого технологического процесса, а именно преобладание наночастиц в аэрозоле конденсации пирометаллургического предела меди и практически полное их отсутствие в составе аэрозолей дезинтеграции.

В эксперименте на лабораторных животных показана более высокая токсичность наночастиц по сравнению с микрочастицами меди, выраженная в изменении состояния организма: снижении уровня гемоглобина, повышении количества ретикулоцитов; снижении активности СДГ и МДА в крови, повышении копропорфирина в моче, росте количества клеток Купфера и замедлении репаративной активности гепатоцитов. В головном мозге отмечается поражение структуры нейронов базальных ядер, и увеличение количества безъядрышковых клеток Гольджи II типа.

Показано, что в условиях воздействия аэрозолей меди с повышением доли наночастиц в общей массе аэрозоля у работников основных профессий металлургического производства отмечается достоверное нарастание концентрации церулоплазмина в крови, при этом основное значение имеет содержание соединений меди в виде наночастиц, а не общая концентрация меди в

воздухе рабочей зоны. В связи с этим уровень церулоплазмينا в крови может использоваться как маркер воздействия наночастиц меди на организм человека при ингаляционном поступлении.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования способствуют реализации значимой гигиенической задачи сохранения здоровья трудоспособного населения и могут быть использованы для планирования и проведения гигиенических, токсикологических экспериментов, а также эпидемиологических исследований среди работников предприятий, имеющих контакт с наночастицами меди.

Результаты исследования будут использоваться при оценке рисков воздействия наночастиц на здоровье работников металлургических предприятий.

Разработаны Методические указания МУ 1.2.3699-21 «Подходы к экспериментально-токсикологическому обоснованию предельно допустимых концентраций наночастиц в воздухе рабочей зоны».

Материалы исследования применялись при разработке СП 2.2.3670-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда».

Предложен и направлен в адрес комиссии по гигиеническому нормированию среднесменный ОБУВ $0,05 \text{ мг/м}^3$ для медно-меднооксидных аэрозолей конденсации, состоящих преимущественно из субмикронных частиц (включая частицы нанометрового диапазона).

Обоснована возможность применения фильтров АФА-ВП для полного захвата всех частиц аэрозоля и существующих видов мембран для целей качественного и количественного исследования состава аэрозолей методами атомно-силовой электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Результаты исследований используются в практической деятельности учреждений Роспотребнадзора Свердловской области по направлению «гигиена труда», при реализации образовательных программ для ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих обучение в ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, при

выделении групп риска и оценке воздействия в ходе проведения предварительных и периодических медицинских осмотров предприятий цветной металлургии.

Внедрение в практику

Результаты исследования будут использоваться при оценке рисков воздействия наночастиц на здоровье работников металлургических предприятий.

Разработаны Методические указания МУ 1.2.3699-21 «Подходы к экспериментально-токсикологическому обоснованию предельно допустимых концентраций наночастиц в воздухе рабочей зоны».

Материалы исследования применялись при разработке СП 2.2.3670-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда».

Предложен и направлен в адрес комиссии по гигиеническому нормированию среднесменный ОБУВ $0,05 \text{ мг/м}^3$ для медно-меднооксидных аэрозолей конденсации, состоящих преимущественно из субмикронных частиц (включая частицы нанометрового диапазона).

Обоснована возможность применения фильтров АФА-ВП для полного захвата всех частиц аэрозоля и существующих видов мембран для целей качественного и количественного исследования состава аэрозолей методами атомно-силовой электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Результаты исследований используются в практической деятельности учреждений Роспотребнадзора Свердловской области по направлению «гигиена труда»; при реализации образовательных программ для студентов ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих обучение в ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора»; при выделении групп риска и оценке воздействия в ходе проведения предварительных и периодических медицинских осмотров предприятий цветной металлургии.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы послужили результаты исследований, подтверждающие высокую распространённость наночастиц в воздухе рабочей зоны при организации пирометаллургических технологических процессов. В ходе выполнения работы был применен комплекс диагностических исследований, позволяющий оценить объективные параметры воздействия частиц меди различной размерности на состояние здоровья, а также научно обосновать целесообразность пересмотра подходов к гигиеническому нормированию аэрозолей, содержащих наночастицы в своем составе. Для достижения поставленной цели и задач исследования в работе использован набор методов: аналитический обзор, гигиенические методы оценки условий труда, аппаратно-инструментальные методы изучения аэрозоля (гравиметрический метод, лазерная нефелометрия, метод сканирования мобильности частиц, сканирующая электронная микроскопия), токсикологические исследования на лабораторных животных, клинические и лабораторные исследования состояния здоровья работников. Анализ состояния здоровья работающих с учетом трудового стажа осуществлялся в ходе периодических медицинских осмотров с проведением анкетирования по вопросам самооценки здоровья. Дополнительно были проведены биохимические исследования, определен уровень меди в биосредах.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в пакетах прикладных программ Ms Excel 2016; Gnu Regression, Econometrics and Time-series Library (GRETl).

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Наночастицы меди присутствуют в воздухе рабочих зон в составе аэрозоля конденсации на предприятиях, осуществляющих плавку меди. Наибольшая массовая доля частиц в аэрозоле конденсации пирометаллургического предела меди представлена частицами нанометрового

диапазона. Дисперсный состав частиц представлен преобладающей фракцией 50–150 нм.

2. Основным параметром, определяющим биологические эффекты аэрозоля при плавке меди, является доля наночастиц от общей массы аэрозоля.

3. Проведенные эксперименты *in vivo* указывают на более высокую токсичность наночастиц меди по сравнению с микрочастицами.

4. Исходя из результатов исследований и принципа нормирования ориентировочно безопасного содержания различных наночастиц в воздухе рабочей зоны, предлагается установить среднесменное ОБУВ 0,05 мг/м³ для медно-меднооксидных аэрозолей конденсации, состоящих преимущественно из частиц нанометрового диапазона.

5. Показатели изменения церулоплазмينا в крови могут использоваться в качестве маркера экспозиции к наночастицам.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлен анализ литературных данных по теме диссертации, поставлены цели и задачи исследования. Составлен план исследования, проведена гигиеническая оценка условий труда работников цехов по переработке медьсодержащего сырья, собраны первичные данные и проведена статистическая обработка полученных результатов. Обосновано использование уровня церулоплазмينا в крови как маркера воздействия наночастиц меди при ингаляционном поступлении. Личный вклад автора составил не менее 85% от проделанной работы.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы, научных положений, выводов и рекомендаций определены дизайном исследований, адекватным выбором методологии с использованием современных методов исследования,

достаточным объемом полученной информации, соблюдением принципов доказательной медицины.

Всего обработано 55 единиц нормативной и технической документации; 11 отчетов по результатам оценки условий труда на рабочих местах на основании протоколов лабораторных испытаний (2219 проб за период 2008-2019 гг.); 224 истории болезни; 85 паспортов здоровья работающих с данными лабораторных исследований в электронном виде по результатам обследования работников 2015-2016 гг.; 4 сводные таблицы результатов биохимических исследований (2107 значений); 31 проба аэрозолей для электронной микроскопии; 17 диаграмм дисперсометрического состава аэрозолей; 3 таблицы обработки результатов дисперсометрического состава аэрозолей (143 значения); таблица оценки результатов гистологических исследований тканей животных (12 значений); 3 таблицы оценки показателей состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической затравке.

Апробация материалов диссертационного исследования

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании Ученого совета ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 3/2022 от 02.08.2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Медико-профилактические мероприятия в управлении химическими рисками» (г. Екатеринбург, 2014 г.); Международном конгрессе «51st Congress of the European Societies of Toxicology Bridging Sciences for Safety» (г. Порто, Португалия, 14-16 сентября 2015 г.); Международном семинаре по современным нанотехнологиям (г. Екатеринбург, 27-29 августа 2015 г.); 2-ом международном конгрессе по безопасности искусственных наночастиц и нанотехнологий «SENN2015» (г. Екатеринбург, 2015г.); Международном конгрессе «Nanobiotox-2016» (Ираклион, Крит, Греция, 8-15 мая 2016 г.); 8-ом международном конгрессе по нанотехнологиям (Бостон, США, 1-4 июня 2016 г.); 2-ой международной рабочей группе «Modern Nanotechnologies» (г. Екатеринбург, 27-29 августа

2016 г.); Международной конференции «Scanning Probe Microscopy – 2018» (г. Екатеринбург, 26-29 августа 2018 г.); 16-м Российском национальном конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (г. Владивосток, 2021 г.). Диссертационная работа апробирована и обсуждена на заседании Учёного совета ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 3/2022 от 02 августа 2022 г.)

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 5 публикаций — в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Соответствие темы диссертации требованиям паспорта специальностей ВАК РФ

Диссертация «Подходы к гигиенической оценке промышленных аэрозолей сложного состава с содержанием наночастиц при плавке меди» Рузакова Вадима Олеговича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту специальности 3.2.1. – Гигиена (п. 3).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 289 источников, в том числе 98 отечественных авторов и 191 зарубежного автора. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** проведен анализ литературных источников и результатов исследований отечественных и иностранных авторов (289 источников информации, из них 191 — иностранный), подтверждающих актуальность и необходимость исследования влияния наночастиц, в том числе меди как фактора производственной среды и трудового процесса.

Во **второй главе** представлена общая методология, структура и дизайн исследования. С целью изучения эффектов воздействия на состояние здоровья работающих медьсодержащих наночастиц использовалась совокупность гигиенических, токсикологических и эпидемиологических исследований. Проведена оценка фактических условий труда на рабочих местах, связанных с воздействием медьсодержащих аэрозолей, качественный и количественный анализ состава аэрозолей в воздухе рабочей зоны при различных технологических процессах. Выполнен токсикологический эксперимент по изучению биологических эффектов воздействия наночастиц меди на лабораторных животных (белые аутбредные крысы).

С целью выявления возможных маркеров воздействия наночастиц меди проведено обследование состояния здоровья работников, связанных в процессе трудовой деятельности с воздействием медьсодержащих аэрозолей на различных технологических этапах производства.

Критериями включения служили: мужской пол, возраст 18-60 лет, стаж более 10 лет, отсутствие выявленных заболеваний со стороны ЦНС, гепатобилиарной системы, почечной системы, соединительной ткани, недавних травм, отсутствие признаков злоупотребления алкоголем и отсутствие общих медицинских противопоказаний к забору крови.

Виды и объем проведенных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Виды и объем исследований, использованных в работе

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработка информации	Объект и объем исследования
Оценка факторов производственной среды и трудового процесса работников	Санитарно-гигиенические исследования, аналитические, статистические	Количество: цехов – 3 рабочих мест – 11 работников – 224 исследований - 2219
Качественная и количественная оценка состава аэрозоля	Метод атомно-силовой электронной микроскопии, Анализаторы подвижности частиц	Количество проб - 31
Оценка возможных биологических (токсических) эффектов	Токсикологические исследования	Количество лабораторных животных в эксперименте – 36
Оценка состояния здоровья работников	Данные клинического осмотра, анкетирование, методы лабораторной диагностики, статистический	Количество человек – 224
Оценка степени накопления меди в биологических средах работников	Аналитический (метод атомно-абсорбционной спектроскопии)	Определение уровня меди: в крови – 224 пробы, в моче – 224 пробы.

В **третьей главе** представлена информация об оценке условий труда на этапах переработки медьсодержащего сырья и определении подходов к изучению аэрозолей в условии производства.

Исследования проводились на промышленной площадке ОАО «Уралэлектромедь». По результатам гигиенической оценки и анализа факторов производственной среды и трудового процесса, изучения особенностей реализации технологии на основании технической документации предприятий, предварительных данных оценки особенности аэрозолей в качестве модельных объектов, позволяющих впоследствии экстраполировать полученные данные на иные производственные объекты, были выбраны следующие технологические процессы и соответствующие рабочие места:

- плавка черновой меди на стационарных отражательных печах (анодная печь), удаления примесей из расплава меди и получения анодной меди;
- производство катанки из катодной меди путем плавки катодной меди марки М00к (содержание меди 99,9%) в печи-миксере с последующей прокаткой литой заготовки;
- взвешивание и упаковка медных порошков из катодной меди.

Для выявления источника образования аэрозоля различного дисперсного состава, воздействующего на организм работников в условиях производственной среды, исходя из анализа технологических процессов, были выбраны производства анодной меди ОАО «Уралэлектромедь»: пирометаллургический передел медного сырья, характеризующийся образованием аэрозоля конденсации сложного химического состава, и цех производства медных порошков, характеризующийся образованием аэрозолей дезинтеграции из химически чистой (катодной) меди, а также производство медной катанки, осуществляющее плавку и переработку химически чистой (катодной) меди и характеризующееся выделением аэрозолей конденсации в воздух рабочей зоны.

Для оценки были выбраны следующие модельные рабочие места, на которых возможно образование аэрозолей с существенными различиями в химическом составе и количественном содержании частиц нанометрового диапазона в силу специфики технологического процесса: разлившика и плавильщика при плавке черновой меди (аэрозоли конденсации), плавильщика при производстве катанки из катодной меди (аэрозоли конденсации), оператора узла упаковки (затарки) при производстве медных порошков (аэрозоли дезинтеграции).

Для оценки условий труда на исследуемых рабочих местах были проведены исследования силами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области» и ведомственной лаборатории АО «Уралэлектромедь» (2008-2017 гг.), ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора выполнены контрольные измерения и отбор проб аэрозолей (2018-2019 гг.). Установлено, что условия труда на рабочих местах разлившика и плавильщика при плавке анодной меди, плавильщика и

литейщика при плавке катодной меди цеха медной катанки оцениваются как вредные – третий класс второй степени вредности (класс 3.2). Условия труда оператора узла упаковки в цехе медных порошков оцениваются как допустимые (класс 2). По итогам проведенных исследований наибольшая концентрация меди в воздухе рабочей зоны наблюдалась на рабочих местах оператора узла затарки в цехе медных порошков ($0,77 \pm 0,03$ мг/м³), разлищика и плавильщика при плавке черновой меди в медеплавильном цехе ($0,16 \pm 0,03$ мг/м³). Наименьшая концентрация зафиксирована в воздухе рабочей зоны плавильщика и литейщика при плавке меди в цехе медной катанки ($0,07 \pm 0,02$ мг/м³). Все полученные значения не превышают гигиенических нормативов.

В четвертой главе представлены результаты изучения физико-химических свойств и дисперсного состава аэрозолей.

На рабочем месте разлищика и плавильщика при плавке черновой меди при отборе проб воздуха на поликарбонатных фильтрах по результатам электронной микроскопии зафиксирован широкий спектр частиц микрометрового и нанометрового размера (Рисунок 1).

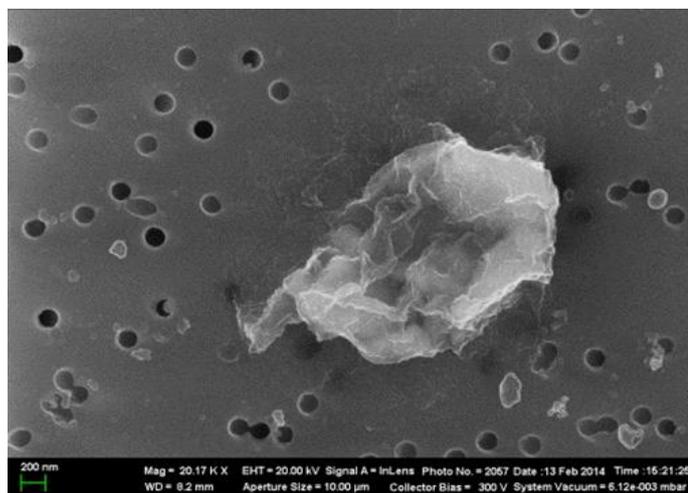


Рисунок 1 — Частицы аэрозоля в воздухе рабочей зоны. СЭМ-изображение, Mag - 2000x

Химический анализ аэрозоля, полученного при плавке анодной меди, показал преобладание меди в его составе, при этом отмечается существенная

неоднородность и вариабельность химического состава отдельных частиц и конгломератов (Таблица 2).

Таблица 2 — Элементный состав частиц аэрозоля

	Na, ат., %	S, ат., %	Cu, ат., %	Zn, ат., %	As, ат., %	Pb, ат., %
Спектр 1	13	29	32	6	12	8
Спектр 2	-	28	54	11	7	-

По итогам проведенных исследований проб аэрозоля в цехе медных порошков на рабочем месте оператора узла упаковки получено подтверждение отсутствия частиц наноразмерного диапазона в аэрозолях дезинтеграции: обнаружены частицы меди дендритной структуры микрометрового диапазона (Рисунки 2, 3).

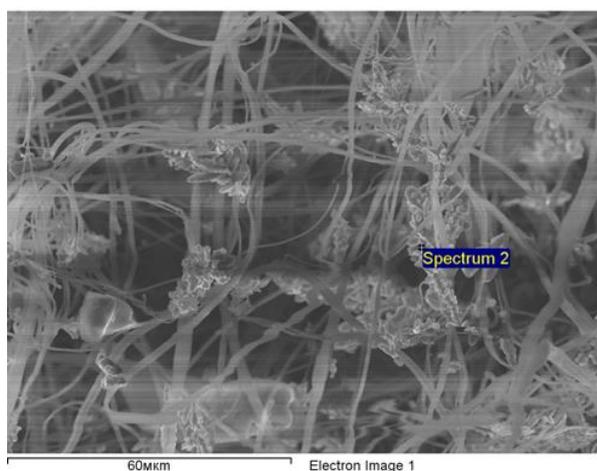


Рисунок 2 — Частицы аэрозоля в воздухе рабочей зоны. СЭМ-изображение, Mag – 402 x



Рисунок 3 — Частицы аэрозоля в воздухе рабочей зоны. СЭМ-изображение, Mag - 4000x

Учитывая, что размеры частиц в среднем превышали 10 мкм, дальнейшая оценка распределения частиц на фильтрах методом СЭМ не проводилась.

Исследование фильтров на рабочем месте плавильщика при производстве катанки из чистой (катодной) меди продемонстрировало наличие существенного количества отдельных частиц и агломератов (Рисунок 4).

Исследование рентгеновского спектра образца с поверхности данного фильтра показало преобладание чистой меди в составе частиц (Рисунок 5).

Оценка распределения частиц по линейным размерам с использованием возможностей СЭМ подтвердила преобладание наночастиц в составе аэрозоля (Рисунок 6).

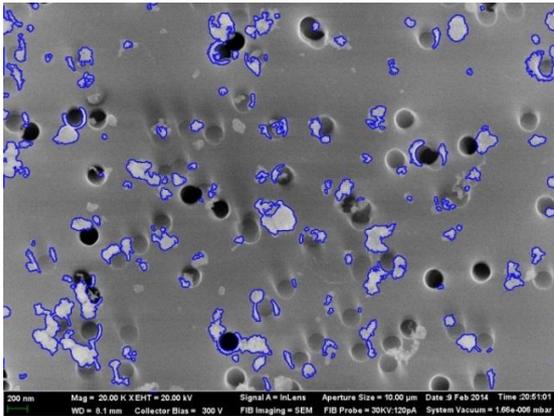


Рисунок 4 — Частицы аэрозоля в воздухе рабочей зоны. СЭМ-изображение, Mag – 20000 x

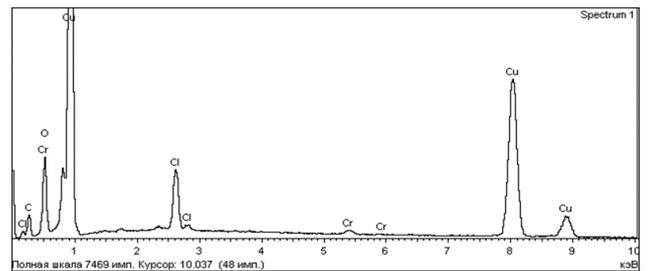


Рисунок 5 — Рентгеновский спектр частицы аэрозоля воздуха рабочей зоны

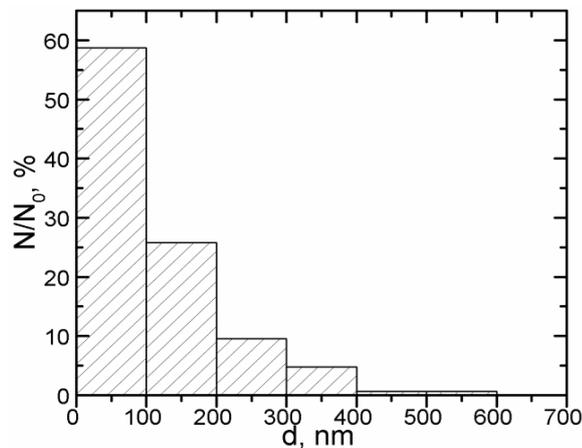


Рисунок 6 — Функция распределения размеров частиц, закрепившихся на фильтре при производстве катанки из чистой (катодной) меди

Химический состав частиц нанометрового размера на исследуемом фильтре показал, что они представлены медью и её оксидами. Наибольшая массовая доля (до 50% от общего количества частиц аэрозоля конденсации пирометаллургического предела меди) по результатам замеров на анализаторах подвижности частиц представлена частицами нанометрового диапазона.

Дисперсный состав частиц представлен преобладающей фракцией 50-150 нм и агрегатов частиц – менее 20 нм.

Аэрозоли дезинтеграции при отборе на фильтры представлены частицами микрометрового диапазона, частицы нанометрового диапазона на поверхности исследованных фильтров не обнаружены. Анализ содержания наночастиц на данных рабочих местах показал преобладание наночастиц меди при плавке чистой (катодной) меди (аэрозоли конденсации) и практически полное их отсутствие при производстве медных порошков (аэрозоли дезинтеграции). Данные по составу аэрозолей представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Характеристика рабочих мест по составу аэрозоля

Параметры аэрозоля	Рабочее место		
	разливщика и плавильщика при плавке черновой меди	оператора узла упаковки при производстве медных порошков	плавильщика при производстве катанки из чистой (катодной) меди
Концентрация меди в воздухе рабочей зоны, мг/м ³ (количественные методы исследования), (с/с)	0,16±0,031	0,77±0,19	0,07±0,017
Массовая доля частиц более 100 нм, %	84,32	99,89	46,36
Массовая доля частиц до 100 нм, %	15,68	0,11	53,64
Расчетная масса микрочастиц, мг/м ³	0,1349	0,7691	0,0325
Расчетная масса наночастиц, мг/м ³	0,025	0,0008	0,0375

Полученные результаты указывают на существенные различия между массовыми концентрациями металла и дисперсным составом частиц в аэрозоле, что ставит под сомнение адекватность существующих гигиенических нормативов

и требует проведения анализа качественных характеристик аэрозоля с подбором методов, позволяющих выполнить данное исследование.

Максимальная разовая концентрация наночастиц меди в воздухе рабочей зоны находится в диапазоне 0,025-0,040 мг/м³, что является значимым и требует изучения эффектов воздействия на организм.

В пятой главе представлены результаты экспериментальной работы, реализованной с целью выявления токсических эффектов при внутрибрюшинном введении исследуемых частиц белым аутбредным крысам.

Проведено изучение состояния здоровья работников предприятия, связанных с воздействием медьсодержащих аэрозолей на различных технологических этапах с целью выявления возможных маркеров воздействия наночастиц.

После субхронического воздействия внутрибрюшинных инъекций у лабораторных животных наблюдались отличия накопления меди во внутренних органах. При введении МЧ масса меди, накапливаемая в печени, больше, чем при введении НЧ. В головном мозге, селезенке и почках при действии наночастиц и микрочастиц медь накапливается относительно в равной степени (Таблица 4).

Таблица 4 — Массовая доля меди, мкг/г массы сухого органа ($\bar{x} \pm S_x$)

Группа крыс, получившая:	Массовая доля меди, мкг/г			
	Почки	Печень	Селезенка	Головной мозг
воду	42,4±2,9	12,2±2,4*	22,5±2,1*	18,9±0,7
медьсодержащие МЧ	70,8±8,7*	153,7±13,7*	25,3±4,7	22,1±0,8*
медьсодержащие НЧ	62,5±7,1*	28,8±6,3*	24,2±1,5	21,5±1,7

Примечание: статистически значимые отличия *от контрольной группы (по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$).

Данная ситуация объясняется различиями в растворимости микрочастиц и наночастиц меди в силу разницы активности окислов меди (более характерных для наночастиц) и чистой (катодной) меди, характерной для микрочастиц меди. Оксидная оболочка наночастиц полностью растворяется в биологических жидкостях, что было подтверждено оценкой кинетики растворения микрочастиц и наночастиц в надосадочной жидкости от центрифугирования БАЛЖ, полученной при промывании дистиллированной водой глубоких дыхательных путей неэкспонированных животных. Необходимо отметить, что при активном растворении частиц меди происходит связывание её ионов специфическими транспортными белками, в частности церулоплазмином, и фактическим перераспределением её по организму в виде мобильного депо. Учитывая, что оксидные формы меди более растворимы и реактогенны, по сравнению с чистой медью, большая часть меди, введенной в виде НЧ, перешла в растворенную фазу и перераспределилась по организму, МЧ меди в силу меньшей растворимости сильнее задерживались в исследуемых органах.

Результаты оценки токсичности частиц меди показали различия воздействия наночастиц и микрочастиц меди. В эксперименте на лабораторных животных при воздействии наночастиц по сравнению с микрочастицами меди выявлено снижение уровня гемоглобина, повышение количества ретикулоцитов; снижение активности СДГ и МДА в крови, повышение экскреции копропорфирина в моче. Исходя из этого, можно говорить о более высокой токсичности наночастиц по сравнению с микрочастицами. Отмечается существенное снижение уровней церулоплазмина в крови животных, перед ожидаемым его повышением при более длительном по времени воздействии наночастиц меди. Это позволяет предварительно обосновать изменения значения церулоплазмина в крови как маркера воздействия наночастиц меди на организм. Функциональные показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической заправке медьсодержащими частицами ($X \pm S_x$), представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Функциональные статистически значимые показатели состояния организма крыс, подвергавшихся субхронической загрузке медьсодержащими частицами ($X \pm S_x$)

Показатели	Лабораторные животные, получавшие		
	наночастицы	микрочастицы	воду
Гемоглобин в крови, г/л	13,40±0,35*	15,40±0,38*	16,60±0,40
Эритроциты, 10^{12} /л	1,61±0,05*	1,69±0,05*	1,84±0,03
Ретикулоциты, ‰	28,90±2,14* ^o	11,00±1,34	10,45±0,78
Активность СДГ, число гранул в 50 лимфоцитах	656,75±11,99*	744,60±13,18	737,10±10,74
Восстановленный глутатион, ммоль/л	0,640±0,061	0,680±0,042*	0,530±0,044
МДА в сыворотке крови, нмоль/л	3,70±0,17*	4,22±0,16	4,000±0,123
Церулоплазмин в сыворотке крови, мг%	80,00±5,46	88,50±7,47	90,90±4,95
Копропорфирин в моче, нмоль/л	89,15±9,48 ^o	53,30±9,10	69,00±12,10
Масса печени, на 100 г	4,03±0,14*	3,720±0,075	3,60±0,12
Масса почек, на 100 г	0,63±0,02*	0,65±0,02*	0,400±0,039
Масса селезенки, на 100 г	0,49±0,04*	0,440±0,026	0,38±0,02

Примечание: статистически значимые отличия *от контрольной группы (по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$).

При воздействии наночастиц в печени отмечается рост количества клеток Купфера и замедление репаративной активности гепатоцитов. В головном мозге выявлено поражение структуры нейронов базальных ядер и увеличение количества безъядрышковых клеток Гольджи II типа.

При изучении воздействия наночастиц меди на здоровье работников не выявлено каких-либо функциональных изменений. Установлено статистически значимое изменение в биохимических показателях обследованных: прямая сильная зависимость между уровнем церулоплазмينا в крови и содержанием наночастиц в воздухе рабочей зоны ($r=0,971$), что подтверждает данные, полученные в эксперименте на лабораторных животных и модели биокинетики наночастиц меди в организме. Выявлены изменения уровня щелочной фосфатазы

и белка S100, по остальным биохимическим показателям статистически значимых различий между группами не обнаружено, несмотря на сильные прямые корреляционные связи между содержанием наночастиц в воздухе рабочей зоны и уровнями биохимических показателей, представленных в таблице 6.

Таблица 6 — Результаты биохимических исследований работников ($M \pm m$)

Показатель	Референтные значения	Группы исследования			p1	p2	p3
		Группа 1	Группа 2	Группа 3			
Медь в крови, мкмоль/л	11-22	15,29±0,5	14,08±0,6	15,37±0,7	0,35	0,41	0,35
Медь в моче, мкг/л	2-80	16,58±1,3	14,09±1,1	14,86±1,5	0,88	0,51	0,88
Церулоплазмин, мг/л	200-600	209,85±11,7	168,8±18	301,37±28,7	0,02	0,05	0,02
Щел. фосфатаза, Ед/л	40-130	78,72±3,9	77,6±4,8	59,03±8,6	0,43	0,44	0,43
Белок S100, нг/л	< 105	77,02±15,45	84,0±6,46	48,04±14,1	0,11	0,51	0,11

Примечание. Достоверность различий p1 между группами 1 и 3; p2 – между группами 1 и 2; p3 – между группами 2 и 3.

Проведенное исследование позволило определить отдельные изменения в биохимических профилях без выявленных функциональных и клинических изменений. Данная ситуация объясняется особенностями действующего стандарта при проведении медицинских осмотров и отсутствия превышения ПДК на исследованных рабочих местах, но, принимая во внимание полученные данные, можно говорить о вероятном риске негативных эффектов воздействия на здоровье экспонированных работников, что требует проведения более глубоких исследований.

ВЫВОДЫ

1. Условия труда на обследованных рабочих местах при плавке меди характеризуются как вредные. Наибольшая массовая доля частиц (до 50 % от

общей массы аэрозоля конденсации при плавке меди) представлена частицами нанометрового диапазона и их агрегатами. Дисперсный состав частиц представлен преобладающей фракцией 50–150 нм. Аэрозоли дезинтеграции состоят из частиц микрометрового диапазона. Химический состав частиц аэрозоля соответствует составу используемого сырья: при плавке черновой меди отмечается существенная неоднородность химического состава отдельных частиц; при плавке чистой меди частицы состоят из чистой меди с окисловым покрытием ядра.

2. Использование аппаратных классификаторов частиц (спектрометров) на основе лазерной нефелометрии и дифференциальных анализаторов подвижности позволяет получить достоверную оценку распределения размеров частиц в воздухе рабочей зоны. Качественный анализ частиц в составе аэрозоля рационально проводить с использованием атомно-силовой микроскопии.

3. Результаты оценки токсичности частиц меди показали различия воздействия наночастиц и микрочастиц меди. В эксперименте на лабораторных животных при воздействии наночастиц по сравнению с микрочастицами меди выявлено снижение уровня гемоглобина, повышение количества ретикулоцитов; снижение активности СДГ и МДА в крови, повышение экскреции копропорфирина в моче, рост количества клеток Купфера и замедление репаративной активности гепатоцитов. В головном мозге выявлено поражение структуры нейронов базальных ядер и увеличение количества безъядрышковых клеток Гольджи II типа. Исходя из этого, можно говорить о более высокой токсичности наночастиц по сравнению с микрочастицами.

4. В условиях воздействия аэрозолей меди с повышением доли наночастиц меди в общей массе аэрозоля у работников основных профессий металлургического производства отмечается достоверно нарастание концентрации церулоплазмина в крови, что может использоваться в качестве маркера воздействия наночастиц. При этом основное значение имеет содержание соединений меди в виде наночастиц, а не общая концентрация меди в воздухе рабочей зоны.

5. Оценка эффектов воздействия наночастиц по сравнению с микрочастицами подтверждает необходимость изменения подходов к нормированию аэрозолей: требуется внесение изменений в правила утверждения гигиенических нормативов (показателей ОБУВ и ПДК для аэрозолей) в зависимости от дисперсного состава частиц в аэрозоле. Исходя из полученных в ходе исследования данных, нами предлагается среднесменный ОБУВ 0,05 мг/м³ для медно-меднооксидных аэрозолей конденсации (включая частицы нанометрового диапазона).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения отбора проб аэрозолей на предмет дисперсного анализа содержания наночастиц в условиях существующих технологических процессов реального сектора экономики рационально применение активного отбора проб на существующем оборудовании на скоростях, соответствующих скорости дыхания человека от 0,5–2 л/мин., с учётом механических свойств выбранных фильтров. Для полного захвата всех частиц аэрозоля, в том числе наночастиц, на данных скоростях достаточно применение волокнистых фильтров АФА-ВП, «проскок» частиц через данные фильтры при проведении исследования не зафиксирован.

2. При электронной микроскопии для первичного качественного и количественного анализа наночастиц в составе аэрозоля оптимальным вариантом является использование калиброванных мембран с правильной геометрией ячеек, гладкой поверхностью, по возможности не требующих использования растворителей для их просветления. Исходя из заявленных требований, для указанных целей могут применяться как трековые мембраны на основе органических соединений, например, поликарбоната, так и мембраны на основе неорганических соединений, например глинозёма.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенная работа и апробация подходов к отбору и анализу аэрозолей в условиях действующих производств могут быть использованы для разработки методик качественного и количественного анализа дисперсометрических и гигиенических параметров аэрозолей с целью организации производственного контроля.

Дальнейшее продолжение токсиколого-гигиенических исследований, включая изучение отдаленных эффектов, может использоваться для обоснования предельно допустимых концентраций для медно-меднооксидных аэрозолей конденсации в воздухе производственных помещений и атмосферном воздухе населенных мест.

Дальнейшее изучение механизмов токсикодинамики и токсикокинетики медьсодержащих наночастиц может способствовать выявлению особенностей действия наночастиц в части активации механизмов оксидантного стресса, возможной роли в индукции апоптоза клеток и влияния наночастиц на нервную систему.

Полученные данные о возможном использовании церулоплазмينا в качестве маркера воздействия медьсодержащих наночастиц могут быть использованы с целью выявления групп риска для рабочих и населения, экспонируемых к медьсодержащим наночастицам.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛЖ	– жидкость бронхоальвеолярный лаваж
МДА	– малоновый диальдегид
МЧ	– микрочастицы
НЧ	– наночастицы
ОБУВ	– ориентировочно безопасный уровень воздействия
ПДК	– предельно допустимые концентрации

СДГ	– сукцинатдегидрогеназа
СЭМ	– сканирующая электронная микроскопия

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Рузаков В.О.**, Гурвич В.Б., Рослый О.Ф., Гребенкина С.В. Проблема разработки гигиенических нормативов для аэрозолей, содержащих наночастицы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014;6:39-42.
2. Larisa I. Privalova, Boris A. Katsnelson, Nadezhda V. Loginova, Vladimir B. Gurvich, Vladimir Y. Shur, Irene E. Valamina, Oleg H. Makeyev, Marina P. Sutunkova, Ilzira A. Minigalieva, Ekaterina P. Kireyeva, **Vadim O. Rusakov**, Anastasia E. Tyurnina, Roman V. Kozin, Ekaterina Y. Meshtcheryakova, Artem V. Korotkov, Eugene A. Shuman, Anastasia E. Zvereva and Svetlana V. Kostykova. *Subchronic Toxicity of Copper Oxide Nanoparticles and Its Attenuation with the Help of a Combination of Bioprotectors. International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(7):12379-12406; DOI:10.3390/ijms150712379
3. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Логинова Н.В., Гурвич В.Б., Шур В.Я., Бейкин Я.Б., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Шишкина Е.В., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г., Беляева С.В., **Рузаков В.О.** Цитологические и биохимические особенности жидкости, получаемой при бронхо-альвеолярном лаваже у крыс после интратрахеального введения наноразмерных меднооксидных частиц. *Токсикологический вестник*. 2014;(5):8-15.
4. Рослый О.Ф., Федорук А.А., **Рузаков В.О.**, Рослая Н.А., Базарова Е.Л., Слышкина Т.В., Тартаковская Л.Я. Медицина труда при производстве и обработке сплавов на основе меди. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;(10):9-13.
5. Сутункова М.П., Макеев О.Г., Привалова Л.И., Минигалиева И.А., Гурвич В.Б., Соловьева С.Н., Клинова С.В., **Рузаков В.О.**, Коротков А.В., Шуман Е.А., Кацнельсон Б.А. Генотоксический эффект воздействия некоторых элементных или элементнооксидных наночастиц и его ослабление комплексом

биопротекторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;11:10-15. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-11-10-16

6. **Рузаков В.О.** Исследование состава аэрозолей в воздухе рабочей зоны на различных этапах переработки меди // Материалы 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ», 21-24 сентября 2021 г., Владивосток. – М.: НКО АМТ, 2021. – С. 437-440. [Электронная версия] <https://doi.org/10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-437-440>

7. **Рузаков В.О.** Биологические эффекты воздействия наночастиц меди: маркёры экспозиции // *Гигиена и санитария*. 2023. №3. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-3-292-298

Рузаков Вадим Олегович

ПОДХОДЫ К ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ
ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ СЛОЖНОГО СОСТАВА
С СОДЕРЖАНИЕМ НАНОЧАСТИЦ ПРИ ПЛАВКЕ МЕДИ

3.2.1. Гигиена

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 99.0.055.02
(протокол № 13 от 28.06.2023), созданного на базе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП
Роспотребнадзора, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Подписано в печать 03.07.2023. Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж
100 экз. Отпечатано в типографии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП
Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30.