

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ И КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 615.015

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ

© 2021 г. Д. Е. Иванов¹, Т. Н. Швецова-Шиловская^{1,*}, О. В. Полехина¹, Ф. И. Скворцов¹

¹ Федеральное государственное унитарное предприятие “Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологий” (ФГУП “ГосНИИОХТ”) ГНЦ РФ,
Москва, 111024, Россия

*e-mail: dir@gosniiocht.ru

Поступила в редакцию 03.09.2020 г.

После доработки 23.10.2020 г.

Принята к публикации 12.01.2021 г.

Известно, что превышение максимально разовых концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны является одной из главных причин повышения уровня профессиональных заболеваний в различных отраслях промышленности (в первую очередь — химической). Для того чтобы определить причину профессиональных заболеваний, оценить их последствия, а также выработать комплекс мероприятий, направленный на их предупреждение, необходимо установить связь таких воздействий с проявлением профессиональных заболеваний, а также оценить частоту развития болезней в профессиональных группах. Таким образом, проблема оценки воздействия на персонал паров, мелкодисперсных аэрозолей и частиц пыли опасных химических веществ, используемых в технологических процессах, которые могут находиться в воздухе рабочих помещений является предельно важной, а исследования, направленные на количественную оценку ингаляционных воздействий ОХВ на персонал, безусловно, являются — актуальными. В статье представлены результаты математического моделирования повторяющихся кратковременных ингаляционных воздействий опасных химических веществ на работающий персонал химических предприятий, представлено описание разработанного программного комплекса, включающего базу данных опасных химических веществ и математические модели, позволяющие моделировать токсикокинетику при ингаляционных воздействиях на персонал в рабочих помещениях, а также оценивать риск для персонала.

Ключевые слова: математическое моделирование, токсикокинетическая модель, программный комплекс, база данных, ингаляционное воздействие, опасное химическое вещество, оценка риска

DOI: 10.1134/S2304487X21010065

ВВЕДЕНИЕ

Загрязнение воздуха рабочей зоны опасными химическими веществами зависит от видов производства, физико-химических свойств веществ, циркулирующих в технологическом процессе, организации технологических процессов и т.д. На химических производствах возможно воздействие на персонал паров, мелкодисперсных аэрозолей и частиц пыли опасных химических веществ (ОХВ), находящихся в воздухе рабочих помещений промышленных предприятий [1]. Согласно наблюдениям экспертов, на ряде предприятий химического комплекса кратность превышения максимально разовых концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны в производствах основных органических веществ достигает 3.5–10.0 ПДК, резиновых изделий 3.0–10.0 ПДК, стекловолокна — 1.5 ПДК [2, 3]. Эти

факторы явились причиной повышения уровня профессиональных заболеваний в химических отраслях: хронических интоксикаций комплексом летучих веществ легкой степени, токсических гепатитов, гиперкератозов, рака кожи и др.

Основное внимание при оценке профессионального риска должно уделяться выявлению связи воздействия с проявлением профессионального заболевания и оценке частоты развития болезни в профессиональных группах. В случае выявления этой связи и установления зависимости “доза—ответная реакция” возможно количественно определить причину профессионально обусловленных повреждений здоровья, оценить их последствия для трудоспособности работников, определить эффективность мер по их предупреждению.

Актуальность исследований, направленных на количественную оценку ингаляционных воздействий ОХВ на персонал, подтверждается тем, что промышленные опасные вещества могут вызвать хронические профессиональные заболевания в результате либо длительного воздействия малых (подпороговых) концентраций, либо в случае повторения легких острых отравлений [4].

Целями исследования являются выбор токсикокинетических моделей для оценки содержания опасных веществ в организме работающих при возможных повторных ингаляционных воздействиях и разработка программного комплекса для оценки риска ингаляционных воздействий ОХВ на персонал химических объектов.

1. ОЦЕНКА НАКОПЛЕННОЙ ДОЗЫ ОПАСНОГО ВЕЩЕСТВА И СКОРОСТИ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Пусть в воздухе рабочих помещений в результате отдельных нарушений технологического режима содержание ОХВ превышает предельно допустимую концентрацию, установленную для воздуха рабочих помещений (ПДКр.з.), но не идентифицируется средствами контроля воздушной среды в течение длительного времени.

Ингаляционное воздействие промышленных ОХВ характеризуется ежедневно повторяющимся циклом (с перерывами на выходные дни и период отпуска). Длительность воздействия — 6–8 часов рабочего времени, за которым следует перерыв 18–16 часов. Повторяемость цикла зависит от режима работы: 5-ти дневная рабочая неделя с 8-ми часовым рабочим днем +2 выходных дня, посменный режим работы при укороченном рабочем дне или иной режим.

Имея данные об уровне загрязнения воздуха рабочих помещений опасным веществом (средней в течение дня концентрации паров/пыли в воздухе, мг/м³) и зная длительность воздействия (например, в течение рабочего времени — t_r), можно оценить величину токсической нагрузки — количество вещества, поглощенного работающим за смену с вдыхаемым воздухом:

$$TL = ct_r V_{\min}, \quad (1)$$

где c — концентрация ОХВ в воздухе рабочей зоны, мг/м³; t_r — продолжительность воздействия — время нахождения человека в рабочем помещении, мин; $V_{\min}$ — минутный объем дыхания, мл/мин или м³/мин.

Усредненную скорость поступления ОХВ в организм работающих с вдыхаемым воздухом (R_a , мг/мин) можно определить как отношение ток-

сической нагрузки TL к периоду нахождения человека в рабочем помещении t_r :

$$R_a = \frac{TL}{t_r} = cV_{\min}. \quad (2)$$

Таким образом, формулы (1) и (2) позволяют оценить величину воздействия ОХВ на человека, находящегося в рабочем помещении в течение одной рабочей смены.

2. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Накопление ОХВ в организме человека при вдыхании загрязненного воздуха может быть формализовано токсикокинетической моделью (ТК-модель), структура которой отражает особенности поступления конкретного ОХВ в организм, распределения и выведения вещества и/или продуктов его биотрансформации (метаболизмов). Наиболее детальное представление о кинетических процессах, происходящих с веществом в организме, дает ТК-модель [5–9].

В случае исследования ингаляционных воздействий опасных веществ непосредственно у человека, экспериментально можно измерить лишь содержание вещества и метаболитов в крови, слюне, в продуктах экскреции, в выдыхаемом воздухе. В подобных случаях можно определить значения основных параметров токсикокинетики, обобщенно характеризующих распределение и выведение вещества из организма. Для этого целесообразно использовать камерные токсикокинетические модели. Математическая модель, как правило, представляется в аналитическом виде, что позволяет оперативно рассчитывать распределение концентрации вещества в организме работающих при различных сценариях ингаляционного воздействия. На основе этих распределений можно в последующем оценить риск ингаляционных воздействий на персонал.

Рассмотрим случай, когда ОХВ поступает в организм человека с некоторой постоянной скоростью (R_a) в течение заданного интервала времени (например, в течение рабочей смены, T_a — продолжительность воздействия).

2.1. Токсикокинетическая модель при ингаляционных воздействиях веществ

При моделировании кинетики химических веществ (лекарственных средств или ОХВ) в живом организме наиболее часто ограничиваются камерными моделями с одной или двумя областями распределения. В данном исследовании ограни-

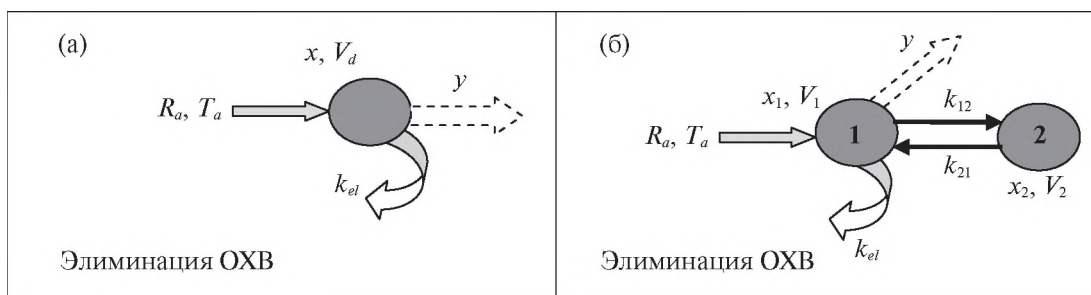


Рис. 1. Схема кратковременного ингаляционного воздействия ОХВ на персонал внутри рабочих помещений: (а) структура однокамерной токсикокинетической модели, (б) структура двухкамерной токсикокинетической модели.

На рисунке обозначено: y — наблюдаемый отклик; k_{el} — константа скорости элиминации; x, x_1, x_2 — количество вещества в центральной и в периферической камерах; V_1, V_2 — наблюдаемые объемы распределения вещества в центральной и в периферической камерах; k_{12}, k_{21} — константы скоростей межкамерного распределения ОХВ.

чимся случаем, когда эффект ОХВ определяется концентрацией неизмененного вещества в крови. Поэтому для моделирования ингаляционных воздействий будут использованы камерные токсикокинетические модели с одной и двумя областями распределения ОХВ, структуры которых показаны на рис. 1.

Однокамерная модель распределения ОХВ в организме человека

Весь организм человека представляется единственной областью (камерой), в которой равномерно распределено поступившее вещество. В качестве тест-ткани рассматривается кровь. Измеряется концентрация не связанного с белками вещества в крови (в плазме или в сыворотке). Наблюдаемым откликом являются измеренные значения концентрации ОХВ в тест-ткани в определенные моменты времени.

Для однокамерной системы предполагается, что все кинетические процессы распределения, биотрансформации и экскреции ОХВ в организме следуют кинетике первого порядка. При поступлении ОХВ в единственную камеру, которая моделирует организм в целом, наблюдается единственный процесс — элиминация (исчезновение) вещества из организма.

Структура токсикокинетической модели с одной областью распределения приведена на рис. 1а.

Однократное ингаляционное воздействие. При выводе уравнений элиминации препарата из организма рассматриваются два интервала времени:

— период воздействия $[0, T_a]$, когда ОХВ непрерывно поступает в организм работающего и наблюдается постепенный рост концентрации вещества в крови;

— период после окончания воздействия ($t > T_a$), когда поступление вещества прекращает-

ся и наблюдается снижение концентрации ОХВ в крови вследствие метаболизма и экскреции различными путями.

Дифференциальное уравнение для скорости изменения количества ОХВ в организме на всем интервале наблюдения имеет вид [10, 11]:

$$\frac{dx}{dt} = R_a[1 - H(t - T_a)] - k_{el}x; \quad x(t = 0) = 0, \quad (3)$$

где x — количество вещества в системе в момент времени t ; k_{el} — константа скорости элиминации вещества; R_a — усредненная скорость поступления ОХВ в организм работающих; $H(t - T_a)$ — функция Хэвисайда, которая принимает значения:

$$H(t - T_a) = \begin{cases} 0, & \text{если } t \leq T_a \\ 1, & \text{если } t > T_a \end{cases} \quad (4)$$

Решение уравнения (3) относительно концентрации вещества в системе может быть записано для двух интервалов наблюдения:

а) для периода воздействия $[0 < t \leq T_a]$:

$$c(t) = \frac{R_a}{V_d k_{el}} (1 - e^{-k_{el}t}); \quad (5)$$

б) для периода после окончания воздействия $[t > T_a]$:

$$c(t) = \frac{R_a}{V_d k_{el}} (1 - e^{-k_{el}T_a}) e^{-k_{el}(t-T_a)}. \quad (6)$$

Можно объединить оба уравнения и получить единое уравнение для всего интервала наблюдения:

$$c_1(t) = \frac{R_a}{V_d k_{el}} (e^{-k_{el}(t-T_a)_+} - e^{-k_{el}t}), \quad (7)$$

$$\text{где } (t - T_a)_+ = \begin{cases} 0, & \text{если } t \leq T_a \\ (t - T_a), & \text{если } t > T_a \end{cases},$$

$c_1(t)$ — величина концентрации ОХВ в тест-ткани в момент времени t при однократном продолжительном воздействии.

При заданных значениях R_a и T_a модель (7) содержит два неизвестных параметра (V_d, k_{el}), значения которых определяются по экспериментальным данным. Для определения оценок параметров модели (7) необходимо использовать нелинейный метод наименьших квадратов.

Как следует из вида уравнения (7), концентрация ОХВ в системе сначала увеличивается по мере поступления вещества в кровь до некоторого значения $c_{\max}$, а затем после прекращения воздействия снижается.

Величина $c_{\max}$ достигается в момент времени $t = T_a$ и составляет:

$$c_{\max} = \frac{R_a}{V_d k_{el}} (1 - e^{-k_{el} T_a}). \quad (8)$$

Если в (6) положить $T_a \rightarrow \infty$ (т.е. постоянное воздействие), то со временем концентрация вещества в системе будет приближаться к некоторому предельному значению, называемому “стационарным”. Теоретическое значение стационарной концентрации вещества в тест-ткани определяется по формуле:

$$c^\infty \equiv c_{ss} = \frac{R_a}{V_d k_{el}}. \quad (9)$$

Входящие в уравнения модели параметры, определяющие величину и продолжительность воздействия ОХВ, определяются:

- величина R_a — по формуле (2);
- величина T_a — временем нахождения работающего в помещении, ориентировочно — продолжительностью рабочей смены.

Рассмотрим далее многократные продолжительные ингаляционные воздействия на персонал ОХВ, находящихся в воздухе рабочих помещений. Обозначим период времени между повторяющимися воздействиями как T_{int} .

Приведенные в различных источниках формулы позволяют рассчитывать концентрации ОХВ в организме работающих только после окончания воздействия [10].

Разработаем общий алгоритм, который позволит рассчитать концентрацию вещества в тест-ткани в любой момент времени для персонала, подвергающегося воздействию ОХВ.

Предположим, что имеется ежедневное (например, в течение пятидневной рабочей недели) ингаляционное воздействие продолжительно-

стью T_a часов с постоянной интенсивностью $R_a = \text{const}$. Период времени между повторяющимися воздействиями $T_{int} = 24$ часа.

В первый день этого цикла изменение концентрации ОХВ в организме работающего описывается уравнением (7), или уравнениями (5) и (6). Во второй день цикла воздействие ОХВ описывается той же моделью (7), но изменятся начальные условия: количество вещества, оставшегося в организме работающего в результате предшествующего воздействия, будет входить в уравнение модели в виде дополнительного слагаемого. В результате n -кратного воздействия ОХВ общая формула для n -го дня цикла примет вид:

$$c_n(t) = \begin{cases} c_1(t), & t \leq T_{int}, \\ c_1(t) + \sum_{i=2}^n c_1(t_i), & t > T_{int}, \end{cases} \quad (10)$$

где $c_1(t)$ — начальная концентрация ОХВ в организме работающего, рассчитываемая по формуле (7); $t_i = t - (i - 1)T_{int}$ — время, приведенное к однократному воздействию; n — количество дней воздействия.

Уравнение (10) позволяет рассчитать концентрацию вещества в организме работающего в произвольный момент времени n -го дня цикла в течение воздействия и после прекращения воздействия.

Модель с двумя областями распределения

Если в некоторых органах и тканях человека концентрация вещества значительно превышает его концентрацию в крови, либо наблюдается прочное связывание вещества с биомолекулами, либо ОХВ выводится из этих органов с существенно меньшей скоростью, чем из крови, то это обстоятельство учитывается включением в токсикокинетическую модель дополнительно еще одной периферической области распределения. Центральная область распределения (камера 1) — это кровь, а также хорошо перфузируемые кровью органы (например, мышцы, мозг, печень, почки). К периферическим областям распределения (периферической камере 2) обычно относят такие органы и ткани, как жировая ткань, костная ткань, кожа и др. [10, 11].

Структура двухкамерной модели показана на рис. 16.

Однократное воздействие. Допустим, что организм представлен двухкамерной системой, для которой справедливы предположения о линейности всех кинетических процессов распределения, биотрансформации и элиминации вещества в организме. ОХВ поступает в организм с вдыхаемым воздухом с некоторой постоянной скоростью в течение заданного интервала времени.

При выводе уравнений элиминации ОХВ из организма, как и в случае однокамерной модели, рассматриваются два интервала времени:

– период воздействия $[0, T_a]$, когда ОХВ непрерывно поступает в организм работающего и наблюдается постепенный рост концентрации вещества в крови;

– период после окончания воздействия ($t > T_a$), когда поступление вещества прекращается и наблюдается снижение концентрации ОХВ в крови вследствие метаболизма и экскреции различными путями.

Система дифференциальных уравнений для скорости изменения количества вещества в центральной (x_1) и периферической (x_2) камерах запишется следующим образом:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = R_a[1 - H(t - T_a)] - (k_{el} + k_{12})x_1 + k_{21}x_2; \quad (11)$$

$$x_1(t = 0) = 0;$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = k_{12}x_1 - k_{21}x_2; \quad x_2(t = 0) = 0, \quad (12)$$

где $H(t - T_a)$ – функция Хэвисайда, определенная в (4).

Решение системы дифференциальных уравнений (11)–(12) относительно концентрации вещества в центральной камере, как и в предыдущем случае, записывается для двух интервалов времени наблюдения:

а) период воздействия $[0 < t \leq T_a]$

$$c_1(t) = \frac{R_a}{V_1 k_{el}} \left(1 - \frac{k_{el} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} - \frac{\alpha - k_{el}}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right); \quad (13)$$

б) период после окончания воздействия $[t > T_a]$:

$$c_1(t) = \frac{R_a}{V_1(\alpha - \beta)} \left[\frac{k_{el} - \beta}{k_{el}} e^{-\alpha(t-T_a)} (1 - e^{-\alpha T_a}) + \frac{\alpha - k_{el}}{k_{el}} e^{-\beta(t-T_a)} (1 - e^{-\beta T_a}) \right]; \quad c_1(t) = \frac{x_1(t)}{V_1}. \quad (14)$$

Здесь в формулы (13) и (14) входят коэффициенты α и β , которые представляют собой параметрические комплексы:

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{el}; \quad \alpha \times \beta = k_{21} \times k_{el}. \quad (15)$$

Величина $c_{1\max}$ достигается в момент времени $t = T_a$ и для двухкамерной модели выражается следующим образом:

$$c_{1\max} = \frac{R_a}{V_1 k_{el}} \left(1 - \frac{k_{el} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha T_a} - \frac{\alpha - k_{el}}{\alpha - \beta} e^{-\beta T_a} \right). \quad (16)$$

При непрерывном поступлении ОХВ с постоянной скоростью (т.е. $T_a \rightarrow \infty$), как следует из (16), значение концентрации вещества в центральной камере постепенно приближается к плато, уровень которого (c_1^∞) определяется выражением:

$$c_1^\infty = \frac{R_a}{V_1 k_{el}}. \quad (17)$$

Концентрация вещества в периферической камере не представляет практического интереса и не используется в практических расчетах.

Повторяющиеся кратковременные ингаляционные воздействия токсичных веществ. Предположим, как и в предыдущем случае, что имеется ежедневное ингаляционное воздействие продолжительностью T_a часов с постоянной интенсивностью $R_a = \text{const}$.

В результате n -кратного воздействия ОХВ для n -го дня цикла концентрация вещества в центральной камере рассчитывается по общей формуле (10).

Таким образом, разработанный алгоритм расчета концентраций ОХВ в организме персонала химического производства при повторяющихся кратковременных ингаляционных воздействиях позволяет проводить расчеты накопления ОХВ в организме работников для двух типов токсикокинетических моделей распределения веществ в организме.

3. ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ПЕРСОНАЛА ПРИ ЕЖЕДНЕВНО ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ ОПАСНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАБОЧИХ ПОМЕЩЕНИЯХ

Риск – одна из важнейших категорий, отражающих меру опасности ситуаций, в которых имеются потенциальные факторы, способные неблагоприятно воздействовать на человека.

В соответствии с положениями Руководства по оценке профессионального риска для здоровья работников [13] оценка риска включает выявление опасности, оценку экспозиции и характеристику риска.

Опасность для работников, как отмечалось выше, представляют химические вещества, выделяющиеся из технологического оборудования в воздух рабочих помещений.

Величина экспозиции – это измеренное или рассчитанное количество ОХВ, непосредственно воздействующее на человека [14]. В данном случае это концентрация ОХВ в воздухе рабочей зоны – ее среднее значение за смену. На основе количественных характеристик экспозиции рассчитывается величина поступления ОХВ в организм

человека (среднесуточная доза — ADD) по методике, изложенной в Руководстве [14].

При ингаляционном воздействии ОХВ, находящихся в воздухе рабочих помещений, величина среднесуточной дозы (в мг/кг массы тела) рассчитывается по следующей формуле:

$$ADD = \frac{(C_{wz} \cdot T_a \cdot V_{\min}) \cdot EF \cdot ED}{W_b \cdot AT \cdot 365}, \quad (18)$$

где C_{wz} — среднесменная концентрация ОХВ в воздухе рабочей зоны, мг/м³; T_a — время нахождения работающего в производственном помещении, ч/день; $V_{\min}$ — скорость дыхания в производственном помещении с учетом физической нагрузки, м³/час; EF — частота воздействия, дней/год; ED — продолжительность воздействия, годы; W_b — масса тела человека, кг; AT — период осреднения, годы.

Для расчета среднесуточной дозы, которая может воздействовать на работника в производственном помещении, принимаются следующие значения параметров, входящих в формулу (18) [14]:

$T_a \leq 8$ ч/день, продолжительность рабочего дня (смены);

$V_{\min} \approx 1.4$ м³/час (при физической нагрузке);

$EF = 228$ рабочих дней в год (для 2019 г.) с учетом отпуска (1 месяц), выходных и праздничных дней;

$ED = 1$ год — продолжительность воздействия;

$W_b = 70$ кг; масса тела взрослого человека;

$AT = 1$ год (период осреднения).

Расчет риска ингаляционных воздействий проводится по методике, изложенной в Руководстве [14]. При расчете индивидуального риска для здоровья работников учитывается возможный канцерогенный потенциал ОХВ. Если вещество относится к канцерогенам (по классификации МАИР: группы 1 и 2), то дополнительно проводится оценка канцерогенного риска.

Для характеристики риска развития неканцерогенных эффектов ОХВ проводится расчет коэффициента опасности:

$$HQ = \frac{C_{wz}}{RfC}, \quad (19)$$

или

$$HQ = \frac{ADD}{RfD}, \quad (20)$$

где RfC — референтная (безопасная) концентрация ОХВ в воздухе рабочей зоны, мг/м³; RfD — референтная (безопасная) доза ОХВ, мг/кг.

Для ингаляционно воздействующих ОХВ коэффициент опасности рассчитывается по формуле (19).

Если расчетное значение HQ превышает 1, то вероятность развития у человека вредных эффектов (заболеваний) возрастает пропорционально увеличению коэффициента опасности.

Однако методик вычисления значений этой вероятности в настоящее время не существует.

Величина индивидуального канцерогенного риска рассчитывается по следующей формуле:

$$CR = ADD \cdot SF, \quad (21)$$

где SF — фактор канцерогенного потенциала, (мг/(кг день))⁻¹.

Референтные концентрации ОХВ для острых и хронических ингаляционных воздействий приведены в Руководстве [14], там же приведены и значения фактора канцерогенного потенциала (SF) для большого числа промышленных ОХВ.

Для оценки степени опасности для работников при ингаляционном воздействии ОХВ, находящихся в воздухе рабочих помещений, используется система критериев приемлемости риска:

— уровень пренебрежимо малого риска: $\leq 1 \times 10^{-6}$ характеризует такие уровни, которые воспринимаются как пренебрежимо малые, приемлемые. В этом случае не требуются никакие дополнительные мероприятия по их снижению;

— уровень предельно допустимого риска: от 1×10^{-6} до 1×10^{-4} характеризует верхнюю границу приемлемого (допустимого) риска;

— уровень приемлемого профессионального риска: от 1×10^{-4} до 1×10^{-3} ;

— уровень риска более 1×10^{-3} неприемлем ни для населения, ни для профессиональных групп.

В случае неприемлемого риска необходимо проведение неотложных оздоровительных мероприятий для работников, а также мероприятий по выявлению причин его формирования, включая анализ и изменение технологического процесса с целью снижения возможных утечек опасных веществ из оборудования, использование средств индивидуальной защиты работающими и др.

4. ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ОХВ НА РАБОТАЮЩИЙ ПЕРСОНАЛ

Представленные выше математические модели расчета распределения ОХВ в крови работающих при повторяющихся кратковременных ингаляционных воздействиях реализованы в программном комплексе “InhTox”, структура которого приведена на рис. 2.

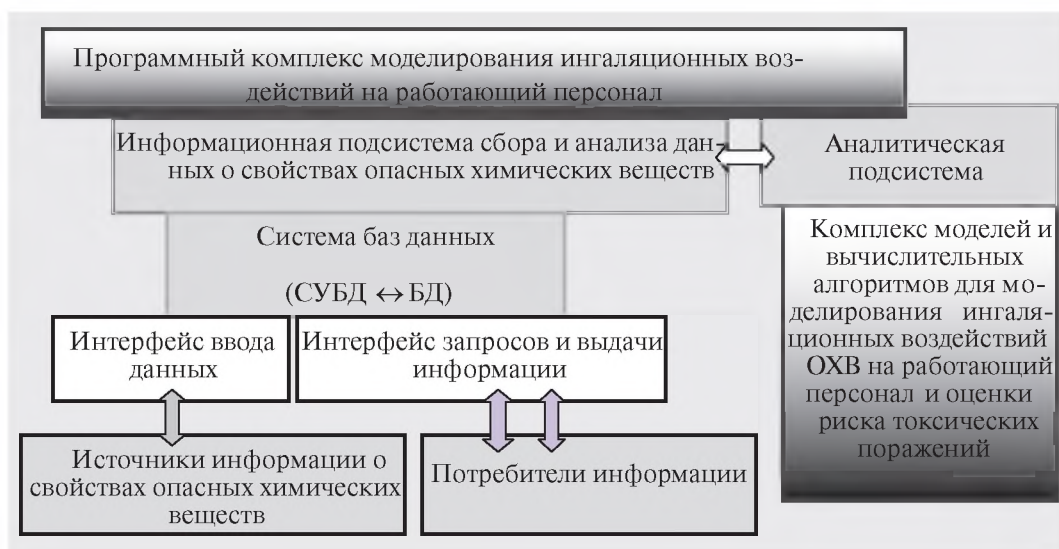


Рис. 2. Схема взаимосвязей компонентов программного комплекса.

Основу информационной подсистемы программного комплекса составляет база данных (БД) опасных химических веществ, способных оказать неблагоприятное действие на здоровье человека при ингаляционном воздействии. БД включает физико-химические, токсикологические и токсикокинетические характеристики ОХВ, необходимые для расчета токсикокинетики и риска при ингаляционных воздействиях на работающий персонал по представленным выше математическим моделям.

В качестве инструмента разработки БД принята система управления базами данных Microsoft Access, как одна из наиболее гибких, доступных и открытых для пользователя. В том числе предоставляет возможность преобразования локальной базы данных в сетевую.

Аналитическая подсистема включает программные модули:

- моделирование токсикокинетики ОХВ в организме работающего персонала при ежедневных периодических ингаляционных воздействиях ОХВ;
- оценка риска ингаляционных воздействий.

Для разработки программных модулей выбран Embarcadero Delphi XE8, который имеет развитые средства для работы с базами данных, включает наборы компонентов для доступа к таким современным СУБД как Microsoft Access. Обслуживание приложений, созданных в среде Delphi, не требует специальных знаний в области программирования, что является значимым при последующем сопровождении программного продукта.

Пример. Предполагаем, что в воздухе рабочих помещений концентрация модельного ОХВ составляет 10 мг/м^3 . Модельное ОХВ характеризуется следующими токсикокинетическими параметрами: наблюдаемый объем распределения $V_d = 100 \text{ мл}$, константа скорости элиминации $k_{el} = 0.035 \text{ ч}^{-1}$, т.е. предполагаем, что вещество относительно медленно выводится из организма человека. Минутный объем дыхания работающего принят равным $V_{\min} = 1.4 \text{ м}^3/\text{ч}$ [12]. Скорость поступления ОХВ в организм: $R_a = 14.0 \text{ мг ч}^{-1}$.

Предположим, что концентрация ОХВ в крови человека, при превышении которой начинают проявляться токсические эффекты, равна 1.4 мг/мл .

Рассчитаем изменение концентрации ОХВ в организме работников за 5 дней воздействия, а также остаточную концентрацию ОХВ в организме к началу следующего цикла (через 7 дней после начала воздействия — c_7).

Расчетное распределение концентрации ОХВ в крови работников представлено на рис. 3. Как видно из представленного распределения, через 30 часов максимальные значения концентрации ОХВ в крови работающих начинают превышать уровень, при котором возможно проявление патологических процессов в организме, что может привести к развитию профессионального заболевания.

Максимальная концентрация ОХВ в крови $c_{\max} = 1.69 \text{ мг/мл}$. Остаточная концентрация ОХВ в организме к началу следующего цикла (через 7 дней после начала воздействия) $c_7 = 0.18 \text{ мг/мл}$.

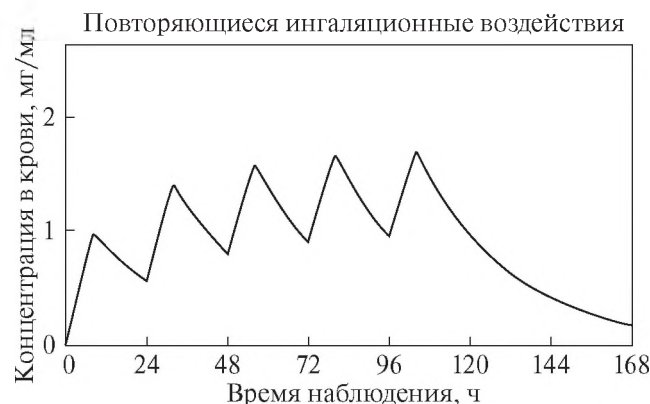


Рис. 3. Динамика изменения концентрации ОХВ в крови человека при 8-ми часовом воздействии в течение пятидневной рабочей недели в случае однократной модели распределения вещества в организме.

Таким образом, программный модуль токсикокинетики позволяет проводить расчеты динамики изменения концентраций ОХВ в организме для персонала химических объектов при разных сценариях ингаляционных воздействий ОХВ (продолжительности воздействия, количестве циклов воздействия и т.п.).

Для оценки риска ингаляционных воздействий в комплексе предусмотрен соответствующий модуль.

ВЫВОДЫ

Разработан вычислительный алгоритм построения распределения опасных химических веществ в организме работающего персонала при ежедневно повторяющихся продолжительных ингаляционных воздействиях для двух случаев: с одной и с двумя областями распределения ОХВ в организме человека.

Создан программный комплекс в интегрированной среде программирования Embarcadero Delphi XE8, включающий базу данных опасных химических веществ и аналитическую подсистему, позволяющий моделировать токсикокинетику ОХВ при ежедневно повторяющихся ингаляционных воздействиях вещества в рабочих помещениях и определять характеристики риска возможных ингаляционных воздействий на персонал химических объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полехина О.В., Викентьева М.А., Швецова-Шилова Т.Н., Громова Т.В. Математическое моделирование токсикокинетики при ингаляционных воздействиях промышленных токсикантов. Химия и

технология органических веществ. 2018. № 3 (7). С. 55–66.

2. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Каримова Л.К. Профессиональный риск для здоровья работников химической промышленности. Вестник РГМУ. 2013. № 5–6. С. 124–128.
3. Валеева Э.Т. Научное обоснование системы охраны здоровья работников химической промышленности на основе оценки профессионального риска. Док. мед. наук. автореф. дисс. Москва. 2013. 48 с.
4. Толоконцева Н.А., Филова В.А. Основы общей промышленной токсикологии (руководство). Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1976. 304 с.
5. Li D., Morishita M., Wagner J.G., Fatouraie M. In vivo biodistribution and physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled fresh and aged cerium oxide nanoparticles in rats, Particle and Fibre Toxicology, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12989-016-0156-2>
6. Jonsson F., Bois F., Johanson G. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhalation exposure of humans to dichloromethane during moderate to heavy exercise, Toxicol. Sci. 2001. V. 59. P. 209–218.
7. Willems B.A.T., Melnick R.L., Kohn M.C., Portier C.J. A physiologically based pharmacokinetic model for inhalation and intravenous administration of naphthalene in rats and mice, Toxicol. appl. pharmacol. 2001. V. 176. P. 81.
8. Dershwitz M., Walsh J.L., Morishige R.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers, Anesthesiology. 2000. V. 93. P. 619–628.
9. Langenberg J.P., Spruit H.E.T., Van der Wiel H.J. Inhalation toxicokinetics of soman stereoisomers in the atropinized guinea pig with nose-only exposure to soman vapor, Toxicology and Applied Pharmacology. 1998. V. 151 (1). P. 79–87.
10. Пиотровски Е. Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии (пер. с англ.). М.: Медицина. 1976. 194 с.
11. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. Фармакокинетика (Руководство). М.: Медицина, 1980. 423 с.
12. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. 408 с.
13. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Руководство Р 2.2.1766-03. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. 2004. 24 с.
14. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Руководство Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. 2004. 143 с.

Mathematical Simulation of Inhalation Effects of Hazardous Chemicals in Industrial Premises

D. E. Ivanov^a, T. N. Shvetsova-Shilovskaya^{a, #}, O. V. Polekhina^a, and F. I. Skvortsov^a

^a State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, Moscow, 111024, Russia

[#]e-mail: dir@gosniokht.ru

Received September 20, 2020; revised October 23, 2020; accepted January 12, 2021

Abstract—It is known that the excess of maximum one-time concentrations of harmful substances in the air of the working area is one of the main reasons for an increase in the level of occupational diseases in various industries (primarily chemical). In order to determine the cause of occupational diseases, assess their consequences, as well as develop a set of measures aimed at their prevention, it is necessary to establish a connection between such effects with the manifestation of occupational diseases, as well as to assess the incidence of diseases in occupational groups. Thus, the problem of assessing the impact of vapors, fine aerosols, and dust particles of hazardous chemicals used in technological processes that can be in the air of working rooms on personnel is extremely important, and studies aimed at quantifying the inhalation effects of hazardous chemical substances on personnel, are relevant. In this work, repeated short-term inhalation effects of hazardous chemicals on the working personnel of chemical enterprises are mathematically simulated, the developed software package including a database of hazardous chemicals and mathematical models that allow simulating toxicokinetics during inhalation effects on personnel in working rooms, as well as assessing risk to personnel, has been described.

Keywords: mathematical modeling, toxicokinetic model, software package, database, inhalation exposure, hazardous chemical substance, risk assessment

DOI: 10.1134/S2304487X21010065

REFERENCES

1. Polekhina O.V., Vikent'eva M.A., Shvecova-Shilovskaya T.N., Gromova T.V. Matematicheskoe modelirovanie toksikokinetiki pri ingalyatsionnykh vozdeystviyakh promyshlennyykh toksikantov [Mathematical modeling of toxicokinetics under inhalation exposure to industrial toxicants]. *Himiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv*, 2018, no. 3 (7). pp. 55–66.
2. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Karimova L.K. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov himicheskoy promyshlennosti [Occupational health risks for chemical workers]. *Vestnik RGMU*, 2013, no. 5–6, pp. 124–128.
3. Valeeva E.T. *Nauchnoe obosnovanie sistemy ohrany zdorov'ya rabotnikov himicheskoy promyshlennosti na osnove ocenki professional'nogo riska*. Dok. med. nauk. avtoref. diss. [Scientific substantiation of the health protection system for workers in the chemical industry based on an assessment of occupational risk]. Moskva. 2013. 48 p.
4. Tolokonцева N.A., Filova V.A. *Osnovy obshchej promyshlennoy toksikologii (rukovodstvo)* [Fundamentals of General Industrial Toxicology (manual)]. Leningrad, Medicina. Leningradskoe otdelenie, 1976. 304 p.
5. Li D., Morishita M., Wagner J.G., Fatouraie M. In vivo biodistribution and physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled fresh and aged cerium oxide nanoparticles in rats [In vivo biodistribution and physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled fresh and aged cerium oxide nanoparticles in rats], *Particle and Fibre Toxicology*, 2016. doi: 10.1186/s12989-016-0156-2.
6. Jonsson F., Bois F., Johanson G. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhalation exposure of humans to dichloromethane during moderate to heavy exercise [Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhalation exposure of humans to dichloromethane during moderate to heavy exercise], *Toxicol. Sci.*, 2001, vol. 59, pp. 209–218.
7. Willems B.A.T., Melnick R.L., Kohn M.C., Portier C.J. A physiologically based pharmacokinetic model for inhalation and intravenous administration of naphthalene in rats and mice [A physiologically based pharmacokinetic model for inhalation and intravenous administration of naphthalene in rats and mice], *Toxicol. appl. pharmacol.*, 2001, vol. 176, p. 81.
8. Dershwitz M., Walsh J.L., Morishige R.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers], *Anesthesiology*, 2000, vol. 93, pp. 619–628.
9. Langenberg J.P., Spruit H.E.T., Van der Wiel H.J. Inhalation toxicokinetics of soman stereoisomers in the

- atropinized guinea pig with nose-only exposure to soman vapor [Inhalation toxicokinetics of soman stereoisomers in the atropinized guinea pig with nose-only exposure to soman vapor], *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1998, vol. 151 (1), pp. 79–87.
10. Piotrovski E. *Ispol'zovanie kinetiki metabolizma i vyvedeniya toksicheskikh veshchestv v reshenii problem promyshlennoj toksikologii (per. s angl.)* [Using the kinetics of metabolism and elimination of toxic substances in solving problems of industrial toxicology (translated from English)]. Moscow, Medicina. 1976. 194 p.
 11. Solov'ev V.N., Firsov A.A., Filov V.A. *Farmakokinetika (Rukovodstvo)* [Pharmacokinetics (Manual)]. Moscow, Medicina. 1980. 423 p.
 12. Onishchenko G.G., Novikov S.M., Rahmanin YU.A. *Osnovy ocenki riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii himicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchih okruzhayushchuyu* [Fundamentals of risk assessment for public health when exposed to chemicals that pollute the environment]. Moscow, NII ECH i GOS. 2002. 408 p.
 13. *Rukovodstvo po ocenke professional'nogo riska dlya zdorov'ya rabotnikov. Organizacionno-metodicheskie osnovy, principy i kriterii ocenki. Rukovodstvo R 2.2.1766-03* [Guidelines for assessing occupational health risks for workers. Organizational and methodological foundations, principles and evaluation criteria. Guideline R 2.2.1766-03.]. Moscow, Federal'nyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii. 2004. 24 p.
 14. *Rukovodstvo po ocenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii himicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchih okruzhayushchuyu sredu. Rukovodstvo R 2.1.10.1920-04* [Guidelines for assessing the risk to public health when exposed to chemicals that pollute the environment. Guideline R 2.1.10.1920-04]. Moscow, Federal'nyj centr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii. 2004. 143 p.