

УДК 541.4+615.9

## Единые подходы к оценке токсичности и опасности химических веществ, поступающих в организм с воздухом, водой и пищей

З. И. Жолдакова, О. О. Сеницына

ОКСАНА ОЛЕГОВНА СИНИЦЫНА — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории комплексного эколого-гигиенического нормирования ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН. Область научных интересов: охрана окружающей среды, токсикология.

119992 Москва, Погодинская ул., д.10/15 стр. 1, тел. (095)246-71-73, факс (095)245-03-41, E-mail rostsina@aha.ru

В течение многих лет среди представителей промышленности бытовало мнение, что в России установлены более жесткие предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ, чем зарубежные. Это служило одним из оправданий несоблюдения гигиенических требований по охране окружающей среды от промышленных загрязнений. Подразумевалось, что различия в количественных критериях безопасности обусловлены несоответствием принципов их установления в разных странах. Для выяснения степени совпадения (расхождения) российских нормативов и установленных токсикометрических параметров с зарубежными в НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды проведено сопоставление ПДК, максимальных недействующих доз (МНД), референтных доз (RfD) и концентраций (RfC) (по нормам US EPA), норм переносимого суточного потребления (tolerable daily intake — TDI, Всемирная организация здравоохранения) для веществ, которые могут поступать в организм человека с водой, атмосферным воздухом и пищевыми продуктами [1—3].

Сопоставление величин МНД и TDI, нормированных для воды в России и ВОЗ, в выборке, включающей 31 химическое вещество, [4] показало, что безопасные уровни суточного поступления для 48,3% соединений различаются не более чем в 10 раз (рис. 1). Для 13% веществ российские нормы ниже междуна-

родных более чем в 10 раз, но для ≈ 40% соединений более строгими оказались требования ВОЗ. При исследовании большего количества веществ (211) было установлено, что аналогичные соотношения сохраняются и по показателям МНД и RfD. При этом для 21% веществ различия не превышали трех раз, что с учетом погрешности межлабораторного определения токсикометрических параметров можно считать практически полным совпадением. Сопоставление ПДК и референтных концентраций RfC веществ, загрязняющих атмосферный воздух, показало, что установленные закономерности процентного распределения различий также сохраняются.

Совпадение отечественных и зарубежных количественных критериев в 30—40% случаев служит подтверждением того, что фундаментальные принципы нормирования веществ едины в различных странах и на международном уровне (ВОЗ). Нет оснований считать более строгими ни российские, ни зарубежные нормативы. В то же время причины расхождений в российских и зарубежных нормативах обусловлены, в первую очередь, особенностями методологий нормирования (в частности, различные значения коэффициентов запаса или факторов неопределенности, вводимые в расчеты при переходе от пороговых и недействующих доз к нормативным или референтным величинам). Кроме того, расхождения могут быть связаны с неполнотой используемых баз токсикологических данных для нормируемых химических веществ, что отражается на выборе доз, тестов, субъективной аггравации или, наоборот, недооценке опасности исследуемых соединений. Имеющиеся расхождения в значениях нормативов можно объяснить и тем, что в США и на международном уровне уделяется большое внимание канцерогенным эффектам химических веществ. Так, если для соединений, регламентируемых в России и за рубежом по канцерогенному действию (например для бенз[а]пирена), ПДК и RfD практически совпадают, то для ряда других веществ, нормированных ранее у нас без учета их канцерогенности, отечественные нормативы оказались значительно выше американских (например для акрилонитрила, бензола и др.).

В определенной мере сказалось и то обстоятельство, что для более чем 40% веществ ПДК в воде в России установлены по органолептическому и общесани-

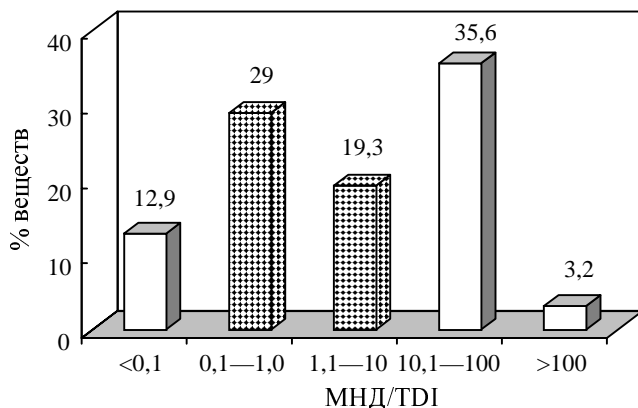


Рис. 1. Распределение химических веществ, нормированных в России и ВОЗ, по соотношениям МНД/TDI

тарному лимитирующим признакам вредности. Значения ПДК для этих веществ в 10–1000 раз ниже действующих концентраций по токсикологическому признаку вредности и ниже зарубежных нормативов, при обосновании которых эстетические и экологогигиенические критерии учитываются в значительно меньшей степени.

Кроме того, на международном уровне не согласованы критерии установления доз и концентраций, близких к пороговым и недействующим уровням. Безопасный уровень устанавливается, исходя из предположения о существовании пороговой дозы, ниже которой химические вещества не вызывают вредные эффекты. Эта доза называется *уровнем необнаруживаемого вредного эффекта* (NOAEL). По определению ВОЗ [5, 6], это — установленная в эксперименте или путем наблюдения максимальная доза (количество) вещества, не вызывающая обнаруживаемых современными методами неблагоприятных изменений морфологических характеристик, функциональных возможностей, роста, развития или продолжительности жизни организма-мишени при четко определенных условиях воздействия этого вещества. При этом допускается, что в организме-мишени могут возникать изменения, не имеющие токсикологической значимости и не расцениваемые как неблагоприятные [6]. В основе этого допущения лежит то представление, что до того как вредный эффект станет явным, структурные элементы клеток и механизмы клеточной защиты и репарации должны быть необратимо повреждены (разрушены). При определении пороговых доз проводится анализ широкого спектра эффектов с обязательным определением критических органов/систем и критических эффектов. Отметим, что критическими называют те органы или системы организма, в которых при возрастании уровня дозы выше порога возникает первый вредный эффект или его известный предвестник [5]. Конкретный вид изменений, зарождающихся при поступлении вещества, называется критическим эффектом.

Несмотря на подробно сформулированное определение понятия NOAEL, за рубежом отсутствуют согласованные и достаточно обоснованные рекомендации по установлению пороговых величин. Кроме того, в большинстве случаев при оценке токсического действия веществ, как правило, учитываются только морфологические изменения.

В отличие от международной практики, в отечественной токсикологии считается, что критерии различия вредного и безвредного действия не должны основываться на явной патологии (воспаление, некроз, гиперплазия и т.д.), показателями вредного действия являются любые начальные изменения отдельных показателей функционального состояния организма. При этом на первый план выдвигается задача дифференциации закономерных проявлений токсического действия веществ от случайных [7].

Как видно из рис. 2, для большинства веществ (71%) доза NOAEL ниже отечественных пороговых доз, но не более чем в 10 раз. В целом пороговые дозы и NOAEL для 61,3% веществ различаются не более чем в 10 раз (в ту или иную сторону). Наиболее выраженные расхождения в нормативах отмечены для 1,3,5-трихлорбензола (в 770 раз), 1,4-дихлорбензола (в 750 раз), формальдегида (в 3000 раз), 1,2-дихлорбензола (в 6000 раз) и хлорбензола (в 6000 раз).

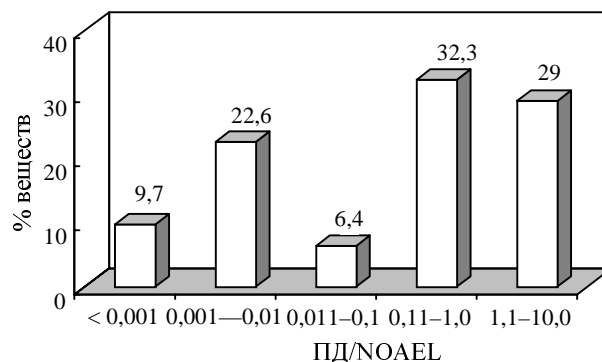


Рис. 2. Распределение химических веществ, нормированных в России и ВОЗ, по соотношениям ПД/NOAEL

Причина таких значительных различий в том, что для ряда веществ пороговые дозы установлены по устаревшей схеме нормирования, когда дозы для токсикологических исследований выбирались, исходя из пороговых концентраций, определенных по органолептическому признаку вредности. При этом часто за пороговую принимали дозу, которая по современным критериям должна быть оценена как максимальная недействующая. По-видимому, это и привело к необоснованному занижению пороговых доз хлорбензола и формальдегида.

Кроме того, в отдельных случаях причина расхождений в NOAEL и пороговой дозы связана с применением различных критериев для оценки вредного действия веществ, в частности, для оценки качественных и количественных реакций организма на химическое воздействие, проявляющихся на различных структурно-функциональных уровнях его организации [5–9].

Анализ принятых за рубежом критериев для установления в экспериментальных условиях градаций состояния организма от уровня необнаруживаемых эффектов (NOEL) до уровня явных эффектов (FEL) [10] показывает, что они учитывают в большей степени качественную характеристику возникающих изменений в организме и не позволяют дать обобщенную количественную оценку. Такие эффекты, как индукция ферментов и другие биохимические изменения, субклеточная пролиферация (разрастание) и другие изменения органелл, связанные с возможным механизмом действия химических веществ в отсутствие патологических изменений или изменений массы органа, а также гиперплазия, гипертрофия или атрофия без изменения массы органа, не расцениваются как вредные. Доза вещества, при воздействии которой отмечаются эти изменения, принимается за уровень необнаруживаемого вредного эффекта (NOAEL).

Вместе с тем индукция всякого фермента может являться результатом нормальных физиологических процессов. Так, индукция микросомальных ферментов (монооксидаз) печени, сопровождающаяся гипертрофией органа, обычно рассматривается как физиологическая реакция на процесс детоксикации, которая исчезает после прекращения химического воздействия [9]. В то же время индукция этих ферментов может быть результатом изменения метаболизма других соединений, не имеющих отношения к исследуемому веществу, в том числе эндогенных. Такое качественное и количественное изменение метаболизма может

проявляться в результате токсического действия исследуемого вещества.

Кроме того, необходимо иметь в виду, что повышение активности микросомальных монооксигеназ в процессе биотрансформации липотропных ядов сопровождается генерацией активных форм кислорода и пероксида водорода, обладающих высокой биологической активностью, вплоть до цитостатического, канцерогенного и мутагенного действий. Ускорение процесса образования супероксидных радикалов выше определенного предела приводит к срыву антирадикальных и антипероксидных механизмов, первым признаком которого является усиление процесса пероксидного окисления липидов, что вызывает повреждение биологических мембран [11].

Другим негативным моментом индукции микросомальных монооксигеназ является возможность образования в результате их гидроксилирующего действия высокоактивных метаболитов, более токсичных, чем исходное вещество. Образующиеся метаболиты вступают в последующие реакции конъюгации, но при определенных сроках и уровнях воздействия ксенобиотиков системы конъюгации могут не справиться с детоксикацией образующихся метаболитов. Происходит их накопление и создаются условия для взаимодействия со структурными компонентами клеток, ДНК, РНК. Нарушается проницаемость биологических мембран, развивается интоксикация.

Далее, по мнению С.Н. Голикова [11], увеличение активности микросомальных оксигеназ в сочетании с усилением процессов пероксидного окисления липидов и снижением уровня субстратов конъюгации свидетельствует о развитии декомпенсационных процессов и должно рассматриваться как признак патологии.

В связи с отмеченными особенностями работы микросомальных ферментов их индукция не всегда может расцениваться как физиологическая реакция детоксикации химических веществ. Необходим системный подход, позволяющий оценивать эффективность всех взаимосвязанных звеньев механизма детоксикации, лежащих в основе поддержания гомеостаза.

Примером могут служить данные, полученные нами при изучении пероральной токсичности *n*-бутанола в 30-суточном эксперименте. При поступлении *n*-бутанола в дозах 5 и 1 мг/кг (две группы опытных животных) отмечалась стойкая, выраженная дозозависимая индукция каталазы в крови, при этом было зафиксировано изменение различных биологических показателей, свидетельствующее о мембранотоксическом действии спирта. В конце эксперимента было выявлено снижение относительной массы надпочечников у животных обеих групп. При введении вещества в дозе 0,2 мг/кг наблюдалось однократное увеличение активности каталазы и алкогольдегидрогеназы, изменения других показателей не обнаруживались. Поскольку эти два фермента — каталаза и алкогольдегидрогеназа — являются компонентами алкогольоксилирующей системы организма [11], их активация могла быть расценена как нормальная метаболическая реакция на введение алкоголя, а доза 0,2 мг/кг принята за недействующую. Как известно, по сравнению с алкогольдегидрогеназным путем биотрансформации спиртов каталазный путь активизируется при более высоких концентрациях спирта в организме [11]. В связи с этим зарегистрированная однократная индукция ката-

лазы к концу эксперимента может свидетельствовать о недостаточности основного механизма детоксикации, эффективно функционирующего при поступлении спирта в относительно безвредных дозах. Поэтому доза *n*-бутанола 0,2 мг/кг была оценена нами как пороговая доза, а индукцию каталазы предложено рассматривать в качестве критического эффекта, возникающего при действии *n*-бутанола.

Таким образом, индукция ферментов может считаться критическим (близким к пороговому) эффектом действия вещества, если активация фермента при более высоких уровнях химического воздействия будет сопровождаться изменением соотношения субстрат/продукты биотрансформации и/или развитием реакций в организме, свидетельствующих о повреждающем действии вещества.

В отечественной токсикологии критический эффект рассматривался в рамках терминов «специфическое действие» и «избирательная токсичность». В 1980-е годы получило развитие и признание представление о преобладании метаболических неспецифических реакций организма на воздействие химических агентов малой интенсивности. Считалось, что возникновение этих реакций не зависит от вида, пути, времени экспозиции, а также возникающего биологического эффекта. Утверждалось [12], что наличие симптомокомплекса неспецифических показателей свидетельствует о пороговом уровне воздействия. Это представление опиралось на данные об универсальном характере системы детоксикации и общих механизмах токсичности [11]. Однако для целого ряда классов веществ (металлы, фосфорорганические соединения и др.) выявлены специфические биохимические реакции, которые обнаруживаются в более ранние сроки и при более низких уровнях интоксикации. Так, в наших токсикологических экспериментах с набором из 21 вещества, в том числе 10 лекарств, с известными механизмами действия показана важность специфических реакций в установлении пороговых и недействующих доз.

Вместе с тем не следует придавать чрезмерное значение дифференциации специфических и неспецифических реакций организма. Некоторые реакции могут рассматриваться как специфические при действии одних веществ и неспецифические — при действии других ксенобиотиков. В частности, изменение активности ферментов монооксигеназной системы считается специфическим показателем действия полихлорированных дифенилов и диоксинов. В то же время эти ферменты являются звеном универсальной системы метаболизма многих других липофильных соединений, в том числе природного происхождения.

На уровне целостного организма избирательная токсичность проявляется на фоне опосредованного тропизма (сродства) ядов к различным органам и системам и, по мнению И.М. Трахтенберга и соавт., «феноменологически состоит в том, что признаки поражения любого органа или системы обнаруживаются в соответствующих условиях при воздействии любого химического соединения, однако их относительная выраженность оказывается разной в зависимости от свойств яда и значения для конкретного органа или системы первично-поражаемой функции» [13]. Поэтому анализ изменений лишь по отдельным признакам (признакам-мишеням, специфическим показате-

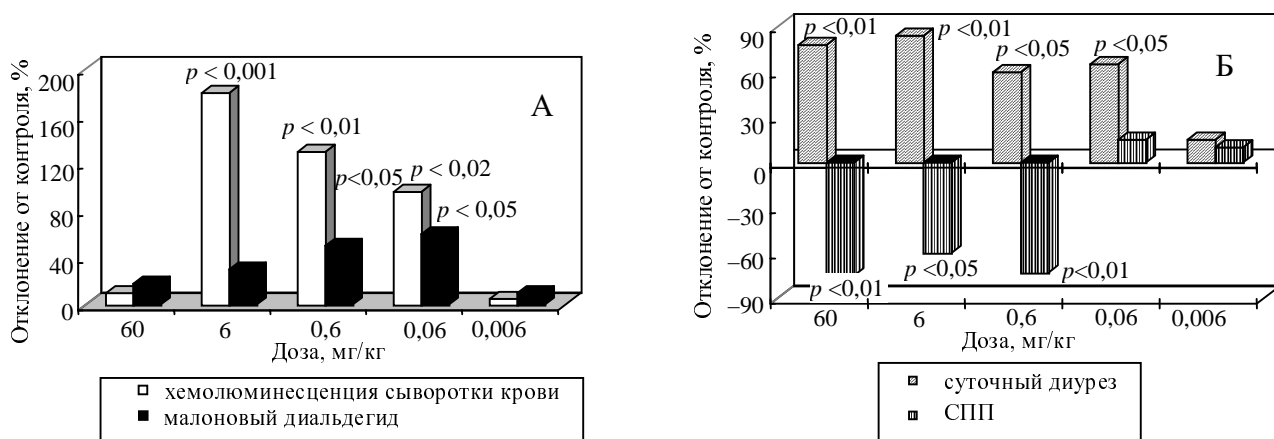


Рис. 3. Зависимость изменения специфических (А) и неспецифических (Б) показателей от дозы фенилсилилэтана

лям) может привести к существенным ошибкам в установлении пороговых доз. Согласно результатам наших токсикологических исследований фенилсилилэтана, доза 60 мг/кг, не вызывавшая увеличение содержания малонового диальдегида и хемолуминесценции сыворотки крови, которые являются патогенетическими показателями интоксикации липофильными ароматическими соединениями, могла бы быть расценена как недействующая (рис. 3А). Однако выявленные изменения показателей, отражающих общетоксическое действие вещества на функцию почек и центральную нервную систему (рис. 3Б), свидетельствуют об угнетающем эффекте этой дозы фенилсилилэтана на систему его детоксикации. И только количественная оценка системных изменений при действии широкого диапазона доз с учетом взаимозависимости измеряемых признаков позволила определить всю совокупность адаптационных и дезадаптационных реакций и с высокой надежностью установить пороговую (0,06 мг/кг) и недействующую (0,006 мг/кг) дозы фенилсилилэтана.

Дополнительным критерием, позволяющим уточнить пороговую дозу, может служить нарушение взаимосвязи между специфическими и неспецифическими показателями. Например, в наших исследованиях при изучении токсичности фенолов и ацетонциангидрина на основе корреляционно-регрессионного анализа связи между специфическими и неспецифическими показателями установлено, что наличие координации между процессами токсикодинамики и детоксикации указывает на преобладание первичных адаптационных реакций над реакциями повреждения и свидетельствует о пороговом уровне воздействия ксенобиотика.

В рамках концепции П.К. Анохина о системной организации функций показатель дискоординации функциональных систем может рассматриваться как универсальный при выявлении начальных стадий интоксикации и служить единым критерием опасности для систем различного уровня иерархии. Целесообразность использования этого критерия подтверждена также при изучении нейротоксического действия дициклопентадиена [14].

Существенную помощь в уточнении пороговой дозы (концентрации) могут оказать биологические маркеры, которые позволяют оценивать как уровень воздействующего фактора (в частности, поглощенную

дозу), так и неблагоприятные эффекты от воздействия этих доз, причем на ранней стадии их проявления [15]. Биомаркерами воздействия могут быть неизменный экзогенный агент, его метаболит, вещества, эндогенно продуцируемые в ответ на воздействие (например,  $\alpha$ -1-антитрипсин) и др. В настоящее время разработан широкий спектр биомаркеров эффектов, позволяющих дифференцированно выявлять нарушения отдельных функций: гематологические маркеры, биомаркеры нефро-, нейро-, иммуно- и гепатотоксичности, биомаркеры, отражающие нарушения репродуктивной функции и эмбриогенеза и др.

Критериями установления пороговых доз и концентраций могут служить токсикокинетические характеристики, обеспечивающие повышение надежности и обоснованности оценки. Важность этого критерия, наряду с такими критериями опасности, как метаболические, эндокринные, генетические показатели, отмечалась на конгрессах Европейского общества токсикологов. Если в фармакологии методика фармакокинетических исследований и критерии их оценки достаточно хорошо разработаны, то возможность применения таких токсикокинетических показателей, как период полунасыщения, содержание вещества в биосубстрате, период полувыведения вещества или его метаболитов [16–18], с точки зрения их надежности для обоснования пороговых доз требует дальнейшего уточнения. В частности, как показали наши исследования, надежным критерием для дифференциации пороговых и недействующих доз неорганических цианидов и некоторых органических нитрилов является наличие «перелома» на кривой накопления этих веществ в крови и моче. Аналогичный феномен «перелома» был отмечен Н.М. Мальцевой при изучении зависимости периода полувыведения из организма метилхлорида от его концентрации в воздухе [19].

Для того чтобы достичь возможности проведения дифференциации закономерных проявлений токсического действия вещества от случайных изменений функций организма и установления минимально эффективных доз, требуется изучение и углубленный анализ ряда зависимостей, а именно: а) нахождение зависимости эффекта от дозы и времени воздействия; б) определение направленности и стойкости изменений показателей по сравнению с контролем и более высокими уровнями воздействия с учетом фазовых

изменений показателей, связанных с адаптационно-приспособительными реакциями организма; в) выявление параллелизма в изменении сопряженных показателей; г) определение количества изменившихся функций (тестов) в зависимости от дозы и времени воздействия; д) изучение реакции на дополнительную нагрузку веществом и/или функциональную нагрузку.

Наиболее эффективный и адекватный метод, позволяющий выявить скрытые признаки повреждения при действии пороговых доз, — это оценка реакции на нагрузку самим изучаемым веществом, вводимым в повышенной дозе [7]. Это обусловлено тем, что некоторые структурно-метаболические реакции, которые могут быть расценены как признаки гомеостатической адаптации, являются предшественниками комплекса морфобиохимических изменений, возникающих при повышении интенсивности и/или длительности химического воздействия и свидетельствующих о переходе защитно-приспособительных процессов в преимущественно реакции повреждения на органно-тканевом уровне [15].

При проведении токсикологических и эпидемиологических исследований важной задачей является количественная оценка изменений изучаемых показателей для определения степени вредного действия веществ и установления пороговых уровней воздействия. Предложенные ранее И.В. Саноцким [20] статистические критерии порогового действия не в полной мере применимы при обосновании ПДК веществ в окружающей среде. В первую очередь это касается допустимых пределов колебаний параметров (нормы). В частности, при выборе количественного критерия, позволяющего оценивать меру значимости отклонений от нормы, необходимо учитывать степень пластичности или жесткости показателей, которая может быть определена с использованием коэффициента вариации ( $C_v = \sigma/M \cdot 100\%$ ,  $\sigma$  — среднее квадратичное отклонение,  $M$  — средняя арифметическая величина) [21].

Дифференцированная оценка изменений, возникающих под влиянием различных факторов окружающей среды, должна предусматривать также выбор уровня значимости в зависимости от специфичности исследуемых показателей по отношению к изучаемому воздействию, цели исследования. С гигиенических позиций в первую очередь необходимо учитывать степень опасности выявленного эффекта для жизнедеятельности организма.

Для определения пороговых уровней, помимо диагностического метода, основанного на анализе дозовых зависимостей по каждому показателю в широком диапазоне доз при учете реакций в градуированной форме, применяются различные вероятностные методы с оценкой эффектов в альтернативной форме [22—24], в частности, метод расчета реперных доз и концентраций (Benchmark dose, concentration, BMD, BMC).

На основании результатов собственных исследований и литературных данных о критериях вредного и порогового действия нами предложен комплекс критериев, показателей и методов для определения пороговых доз и концентраций веществ, загрязняющих объекты окружающей среды.

Статистические критерии:

- достоверные отличия показателей от контроля;

- отсутствие достоверных изменений по сравнению с контролем при выявлении скрытых нарушений равновесия организма с окружающей средой (сужение возможности адаптации), обнаруживаемых методом функциональных нагрузок или нагрузок изучаемым веществом;
- определение количественного критерия значимости отклонений от контроля с учетом степени пластичности (коэффициента вариации  $C_v$ ) показателя;
- возрастание степени рассеяния данных (увеличение величины дисперсии — среднего квадратичного отклонения  $\sigma$ );
- дискоординация функционально связанных показателей, устанавливаемая на основе корреляционно-регрессионного анализа;
- увеличение частоты возникновения данного эффекта по сравнению с контролем, установленное на основе анализа зависимости «доза (концентрация)—ответ» (реперная доза, концентрация  $BMD_{10}$ ,  $BMC_{10}$ ). Частота возникновения эффекта (1—5—10%) зависит от пластичности показателя и биологической значимости данного эффекта.

Токсикодинамические критерии:

- соответствие изменений в организме механизму действия вещества или продуктов его биотрансформации;
- обратимость изменений в организме в разные сроки прекращения вредного воздействия;
- наличие зависимости «доза (концентрация)—эффект» и/или закономерно зависимых от дозы веществ изменений в организме во времени, устанавливаемых при изучении широкого диапазона доз веществ, различающихся в 3—10 раз;
- изменения небольшого числа или даже одного показателя, если он отражает особенности механизма токсического действия изучаемого вещества, продуктов его биотрансформации или близких по структуре соединений;
- однократное изменение показателя, сопряженного с другими показателями по механизму действия вещества;
- тенденция к изменению (в отсутствие статистически достоверных различий с контролем) жизненно важных показателей;
- временное скрытое нарушение реакций приспособления организма к условиям окружающей среды, выявляемое методом функциональных нагрузок или нагрузок изучаемым веществом на контрольных и экспонируемых животных. Изменения показателей достоверно отличаются от контроля, а по своей направленности и длительности они аналогичны биологическим реакциям, которые возникают при вредном воздействии более высокого уровня;
- при более высоких дозах (концентрациях) ксенобиотика — стойкое сохранение изменения показателей с тенденцией к возрастанию;
- при более высоких дозах (концентрациях) ксенобиотика — генерализация изменений и их развитие с вовлечением систем более высоких уровней (субклеточный—клеточный—тканевой—органный—

системный—организменный—надорганизменный, популяционный);

- дополнительный критерий — наличие экспериментально установленной недействующей дозы (концентрации).

**Токсикокинетические критерии:**

- уменьшение периода полувыведения вещества из организма или начальные признаки накопления вещества или его метаболитов в органах-мишенях;
- накопление продуктов биотрансформации (детоксикации) вещества;
- «перелом» на кривой зависимости периода полувыведения вещества или его первичных метаболитов в крови и/или моче.

Этот комплекс критериев и показателей позволяет надежно обосновать пороговые дозы и концентрации химических веществ, которые можно рассматривать как изоэффективные, т.е. действие их не зависит от пути и способа поступления в организм.

Особое значение имеет проблема оценки сравнительной токсичности при комплексном воздействии веществ, поступающих в организм с водой, пищей и воздухом. Высокая актуальность этой проблемы очевидна — одновременное загрязнение различными ксенобиотиками нескольких объектов окружающей среды в одном населенном пункте не является редкостью. Количественным критерием безопасности в этих условиях может служить *допустимая суточная доза*. Допустимая суточная доза (ДСД) — это максимальная безвредная доза вещества, которая при ежедневном разделном или комплексном поступлении в организм человека (одновременно с водой, воздухом и пищей или при вдыхании — ингаляционно, заглатывании — энтерально и через кожу —транскутанно) в течение всей жизни не должна оказывать прямого или опосредованного влияния на здоровье в настоящем или последующих поколениях.

Ранее величина ДСД использовалась в нашей стране только при гигиенической оценке новых пестицидов [25], а также в практике гигиены питания для обоснования нормативов ксенобиотиков в пищевых продуктах. В других странах на основе ДСД рассчиты-

ваются также остаточные количества пестицидов и пищевых добавок [9, 26] и, кроме того, нормативы для питьевой воды с учетом стандартного долевого вклада энтерального, ингаляционного и транскутанного воздействий [4]. Однако при определении стандартного долевого вклада различия в токсичности веществ при разных способах и путях интоксикации не принимаются во внимание.

Вместе с тем сопоставление энтеральной и ингаляционной токсичности 214 веществ из девяти химико-структурных классов по орально-ингаляционным коэффициентам  $K_{o/i}$ , рассчитанным по различным токсико-гигиеническим параметрам (табл. 1) свидетельствует, что суждения об отсутствии различий в энтеральной и ингаляционной токсичности веществ неправомерны. Значения  $K_{o/i}$  варьируются в широком интервале — от 0,000021 до 3968. Распределение веществ по  $K_{o/i}$  показывает, что количественные характеристики относительной токсичности веществ при разных путях поступления в организм в значительной степени детерминированы сравниваемыми токсикометрическими и токсико-гигиеническими параметрами. Так, на смертельном уровне ингаляционная токсичность для 80% исследованных веществ превышает энтеральную ( $K_{o/i} \geq 1$ ), причем достаточно часто эти различия достигают одного-двух порядков (31% веществ). На пороговом, максимальном недействующем и предельно допустимом уровнях выявленная закономерность в процентном распределении коэффициентов  $K_{o/i}$  нарушается, а их соотношение зависит от выбранных токсикометрических параметров.

В первую очередь это связано с тем, что среднесмертельные дозы (концентрации) ЛД<sub>50</sub> (ЛК<sub>50</sub>) в значительной степени зависят от физико-химических свойств веществ, определяющих различия в интенсивности всасывания на «воротах» поступления их в организм. Что касается МНД (МНК), то они устанавливаются в условиях хронической интоксикации, но для их определения в отдельных областях гигиены применяются различные критерии и принципы, включая количественное несоответствие коэффициентов запаса. Величины ПДК также обосновываются с использованием несоответствующих критериев и лимитирующих признаков вредности. Анализ биологической и токсич-

Таблица 1

Распределение (в %) веществ по орально-ингаляционным коэффициентам ( $K_{o/i}$ ), рассчитанным по различным параметрам

$K_{o/i}$	На смертельном уровне	На пороговом уровне		МНД <sub>в</sub> —МНК <sub>а.в.</sub>	На уровне ПДК	
		вода—рабочая зона	вода—атмосферный воздух		вода—рабочая зона	вода—атмосферный воздух
< 0,001	0	1,2	0	8,3	17,4	1
0,001—0,0099	0	11,6	5,3	0	25,8	4,8
0,01—0,099	1,5	12,8	5,3	16,7	34,1	14,4
0,1—0,32	3,7	14	19,3	20,8	16,7	14,4
0,33—0,99	14,8	14	5,3	25	5,3	18,3
1—3	27,4	18,6	15,7	12,5	0,7	25
3,1—9,9	21,5	10,5	21	12,5	0	11,5
10—99,9	25,2	17,4	22,8	4,2	0	9,6
≥ 100	5,9	0	5,3	0	0	1

кологической значимости приведенных параметров с привлечением собственных результатов корреляционно-регрессионного анализа и в сравнении с данными, полученными в работах [27, 28], дает основание сделать следующее заключение. Несмотря на наличие закономерных соотношений ЛД<sub>50</sub>—ЛК<sub>50</sub>, ПД<sub>в</sub>—ПК<sub>р.з.</sub>, ПД<sub>в</sub>—ПК<sub>а.в.</sub>, ПДК<sub>в</sub>—ПДК<sub>р.з.</sub>, ПДК<sub>в</sub>—ПДК<sub>а.в.</sub> (в — вода, р.з. — рабочая зона, а.в. — атмосферный воздух), выявляемых в пределах некоторых химических классов соединений, наилучшим критерием для оценки сравнительной токсичности веществ при разных путях поступления в организм являются пороговые дозы и концентрации, пересчитанные в дозы по формуле Флюри [29]:

$$D_{\text{инг}} = (C_{\text{инг}} \cdot t \cdot V) / g$$

где  $D_{\text{инг}}$  — доза вещества, поступающая ингаляционно, мг/кг;  $C_{\text{инг}}$  — ингаляционная концентрация, мг/м<sup>3</sup>;  $t$  — время экспозиции, мин;  $V$  — объем дыхания за 1 мин, м<sup>3</sup>/мин (для белой мыши —  $2,5 \cdot 10^{-5}$  м<sup>3</sup>/мин, белой крысы —  $7,3 \cdot 10^{-5}$  м<sup>3</sup>/мин);  $g$  — масса лабораторного животного, кг.

Изучение закономерностей развития токсического процесса на пороговом уровне при энтеральном и ингаляционном путях поступления 42 веществ показало, что из-за особенностей формирования адаптационно-приспособительных реакций динамика изменения пороговых величин различается. В целом можно выделить три типа кривых изменения пороговых доз (рис. 4). Для 13 веществ, вводимых в желудочно-кишечный тракт, и 22 веществ, поступавших ингаляционно, с течением времени (в эксперименте) отмечалось постепенное снижение пороговых доз (кривая 1). Длительное поступление 5 веществ перорально и 11 веществ ингаляционно не сопровождалось изменением пороговых доз (кривая 2). А для 24 веществ при пероральном поступлении и 9 веществ при ингаляции динамика изменения пороговых доз носила волнообразный характер: снижения доз чередовались с повышениями (кривая 3). Аналогичные закономерности в развитии токсического процесса были выявлены в исследованиях [30].

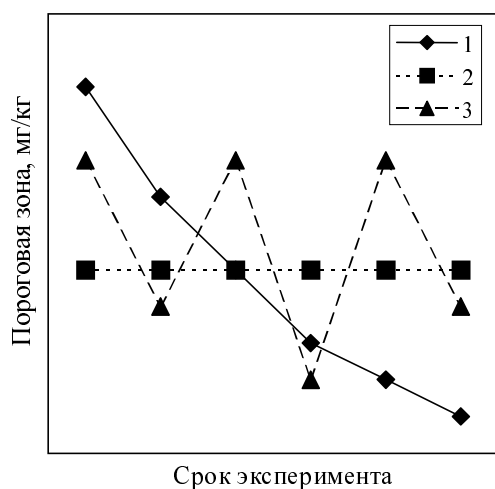


Рис. 4. Типы кривых изменения пороговых доз веществ при энтеральном и ингаляционном поступлении в организм

Вместе с тем, как показали наши эксперименты, для одного и того же вещества сроки проявления максимальной токсичности (стадия декомпенсации), позволяющей устанавливать минимальную пороговую дозу, различаются при ингаляционном и энтеральном путях поступления и зависят от кумулятивных свойств соединений. В частности, минимальная пороговая доза  $\gamma$ -бутиролактона, монометиламина и дипропиламина, которые при энтеральном поступлении проявляют умеренно выраженные кумулятивные свойства, была определена по эффекту, выявленному на 30-е сутки наблюдения. Длительность экспериментов, необходимых для установления результирующей пороговой дозы для чрезвычайно кумулятивных веществ (например тетрахлорметан, никель, монометиламин при ингаляционном воздействии), составляла 90 и более суток. Для веществ, относящихся ко II классу опасности по кумуляции (тетрахлорпропилен, *m*-хлоранилин, бензол, 2,4,6-триметиланилин, диаминодифенилсульфон, диметиламин, никель, лидокаин, 2-аллилоксиэтанол при энтеральном поступлении; дипропиламин при ингаляционном воздействии и др.), итоговая пороговая доза определялась в течение 30—90-суточных экспериментов, но для большинства веществ — на 60-е сутки наблюдения.

Такого рода различия в проявлениях максимального токсического эффекта во времени свидетельствуют о необходимости изучения сравнительной токсичности веществ при разных путях поступления не в отдельные временные периоды (например на 30, 60 или 120 сутки для обоих путей воздействия), а посредством сопоставления динамики изменения пороговых доз по так называемым «коридорам различий».

В результате проведенных исследований были рассчитаны коэффициенты  $K_{o/и}$  относительной токсичности изученных веществ (табл. 2). Их распределение в выбранных интервалах (рис. 5) свидетельствует о том, что представление о несущественности различий в токсичности веществ при разных путях воздействия и общепринятое суждение о том, что ингаляционный путь всегда более опасен, неправомерны. В полученной совокупности данных орально-ингаляционный коэффициент ( $K_{o/и}$ ) для 45,3% веществ был меньше единицы, а для 54,7% веществ больше единицы. Только для 35,7% соединений различия находились в пределах  $\pm 3$ , которые с определенной долей вероятности можно рассматривать как несущественные.

Таким образом, при расчете долей допустимой суточной дозы в отдельных объектах окружающей среды необходимо учитывать относительную токсичность вещества при разных путях и способах поступления. Формула распределения ДСД может быть представлена в следующем виде:

$$ДСД = \sum_{i=1}^n D_i \cdot K_{o/т} \cdot Q_i$$

где  $D_i$  — допустимая доза вещества в  $i$ -м объекте;  $K_{o/т}$  — коэффициент относительной токсичности при разных путях и способах поступления — орально-ингаляционный ( $K_{o/и}$ ) или водно-алиментарный ( $K_{в/а}$ ), определяемый по соотношениям:  $K_{o/и} = \text{ПД}_{\text{энт}} / \text{ПД}_{\text{инг}}$ ,  $K_{в/а} = \text{ПД}_{\text{в}} / \text{ПД}_{\text{пр.пит.}}$  (энт — энтеральный, инг — ингаляционный, пр.пит. — продукты питания);  $Q_i$  — удельное значение каждого пути и способа поступления.

Орально-ингаляционные коэффициенты ( $K_{o/i}$ ) относительной токсичности

Вещество, препарат	$K_{o/i}$	Вещество, препарат	$K_{o/i}$
Акролеин	0,054	Монометиламин	47,2
2-Аллилоксиэтанол*	15	Монометиланилин	100
Арбидол	1,25	$\beta$ -Нафтол	69
Ацетилсалициловая кислота	42,9	Никель	94,3
Барий	3,1	<i>n</i> -Нитробензол	120
Бензол	0,8	Рубидий*	0,04
1,3-Бутадиен	2,5	Свинец*	3,85
<i>n</i> -Бутанол*	0,68	Смесь «Жарилек»*	0,8
$\gamma$ -Бутиролактон	4,6	Тетрахлорметан	0,03
Верапамил	0,2	Тетрахлорпропилен	0,48
Десмедилам*	10,7	Тетриндол	0,13
4,4'-Диаминодифенилсульфон	7,35	2,4,6-Триметиланилин	0,31
Диметиламин	2,1	1,3,7-Триметилксантин	0,14
Диметилвинилкарбинол	0,015	Фенмедифам*	2,3
Динил*	0,3	Фталазол	200
4,4-Диметилдиоксан-1,3	0,47	Фталевый ангидрид	6,2
3,7-Диметилксантин	0,25	<i>m</i> -Хлоранилин	31
Дипропиламин	1,25	<i>n</i> -Хлоранилин	20
Изобутенилкарбинол	0,08	Хлоропрен	0,1
Лидокаин	3,75	Циклогексанол	0,62
Метилакрилат	47,2	Этилкарбитол	1,4

\* С использованием материалов собственных исследований.

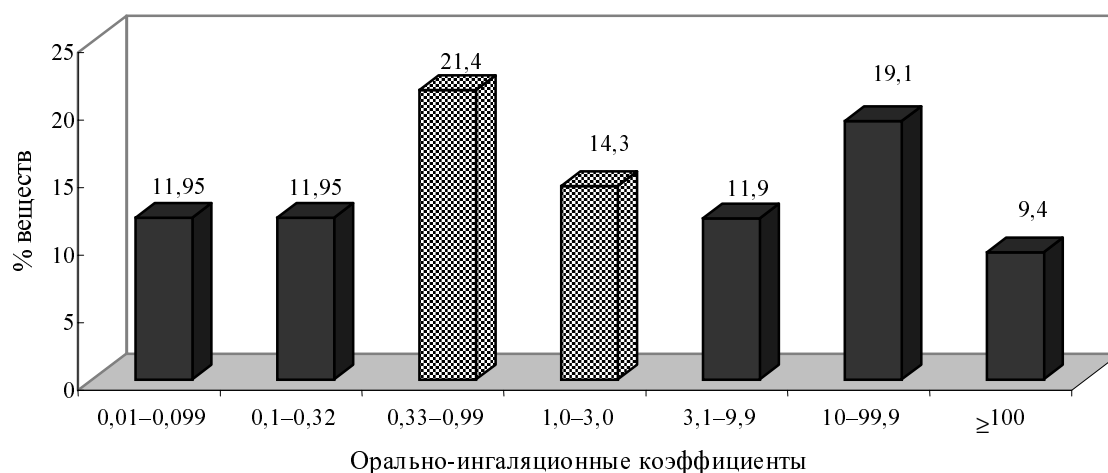


Рис. 5. Распределение орально-ингаляционных коэффициентов относительной токсичности в выбранных интервалах различий ( $n=42$ )

Возможности и ограничения обоснования безвредных доз при разных путях поступления в организм на основе результатов одного эксперимента определяются рядом особенностей взаимодействия веществ с организмом, таких как высокая вероятность совпадения механизмов резорбтивного действия веществ и различий «на воротах» их поступления; различия в токсикодинамике веществ при разных путях воздействия,

детерминированные скоростью токсикокинетических процессов; относительная токсичность, определяемая по коэффициенту различий пороговых доз и концентраций, и др.

Дальнейшее совершенствование единых подходов к оценке токсичности и опасности химических веществ, поступающих в организм с воздухом, водой и пищей, на основе допустимых суточных доз связано с реше-



нием ряда научных и методических проблем, а именно требуется

- разработка рекомендаций относительно метода учета аллергенного действия веществ при установлении коэффициентов запаса для расчета ДСД;
- совершенствование методов оценки сравнительной токсичности металлов и эссенциальных элементов, загрязняющих пищевые продукты. В рамках этой задачи особое теоретическое и практическое значение имеет изучение токсического действия биосвязанных форм металлов, присутствующих в продуктах питания;
- разработка метода оценки вклада транскутанного пути поступления веществ;
- изучение характера комплексного действия веществ в условиях интермиттирующего воздействия на уровнях, близких к недействующим дозам и концентрациям. Актуальность этого вопроса обусловлена реальными условиями экспозиции, когда средневзвешенные во времени концентрации не превышают предельно допустимых, но периодические пики достигают уровня токсических.

Единые подходы к оценке токсичности и опасности химических веществ, поступающих в организм с воздухом, водой и пищей, на основе допустимых суточных доз целесообразно использовать при обосновании региональных нормативов и оценке риска химического загрязнения окружающей среды для здоровья населения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков С.М., Жолдакова З.И., Румянцев Г.И., Дайман С.Ю., Синицына О.О., Шашина Е.А., Пономарева О.В. Гигиена и санитария, 1997, № 4, с. 3—8.
2. Жолдакова З.И., Синицына О.О., Харчевникова Н.В., Зайцев Н.А. Там же, 1998, № 4, с. 57—62.
3. Синицына О.О., Жолдакова З.И., Рахманин Ю.А. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды: Сб. научных трудов НИИ ЭЧ и ГОС. Под ред. Ю.А. Рахманина. М., 2002, с. 82—97.
4. Guidelines for Drinking — Water Quality (2 edition). Recommendations. V. 1. WHO, Geneva, 1993, 188 p.
5. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 170. Оценка рисков для организма человека, создаваемых химическими веществами: обоснование ориентировочных величин для установления предельно допустимых уровней экспозиции по показателям влияния на состояние здоровья. Женева, ВОЗ, Международная программа по химической безопасности, 1995, 85 с.
6. Environmental Health Criteria 210. Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals. Geneva, WHO, International Programme on Chemical Safety, 1999, 110 p.
7. Красовский Г.Н., Архипов Г.Н., Бонашевская Т.И. и др. Матер. I Всесоюз. сов. по гигиене окружающей среды и гигиене труда. Баку, 27—29 сентября 1977 г. Ч. 1. Москва, 1977, с. 43—51.
8. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 6. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Часть I. Женева, ВОЗ, Международная программа по химической безопасности, 1981, 312 с.
9. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 70. Принципы оценки безопасности пищевых добавок и контаминантов в продуктах питания. Женева, ВОЗ, Международная программа по химической безопасности, 1991, 85 с.
10. Hartung R., Durkin P.R. Comments on Toxicology, 1986, № 1, v. 1, p. 49—63.
11. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986, 280 с.
12. Меркурьева Р.В., Судаков К.В., Бонашевская Т.И., Журков В.С. Медико-биологические исследования в гигиене. М.: Медицина, 1986, 272 с.
13. Трахтенберг И.М., Копанев В.А. Гигиена и санитария, 1988, № 9, с. 54.
14. Красовский Г.Н., Сильвестров А.Е., Жолдакова З.И., Михайловский Н.Я. Там же, 1984, № 4, с. 57—59.
15. Environmental Health Criteria 155. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. Geneva, WHO, International Programme on Chemical Safety, 1993.
16. Aarons L., Graham G. Toxicology Letters, 2001, v. 120, № 1—3, p. 405—410.
17. Bois F.Y. Toxicology Letters, 2001, v. 120, № 1—3, p. 385—394.
18. Nestorov I. Letters, 2001, v. 120, № 1—3, p. 411—420.
19. Мальцева Н.М. Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина, 1979, вып. 15, с. 64—68.
20. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). Под ред. И.В. Саноцкого. М.: Медицина, 1970, с. 18—23.
21. Проблемы нормы в токсикологии (современные представления и методические основы, основные параметры и константы). Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О. и др. М.: Медицина, 1991, 208 с.
22. Каган Ю.С. Гигиена и санитария, 1978, № 12, с. 74—78.
23. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Под общ. ред. А.А. Каспарова, И.В. Саноцкого. М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986, с. 334—340.
24. Штабский Б.М., Красовский Г.Н., Кудрина В.Н., Жолдакова З.И. Гигиена и санитария, 1979, № 9, с. 41—45.
25. Методические указания по гигиеническому нормированию пестицидов в объектах окружающей среды. № 4263-87. Киев, 1988, 212 с.
26. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 104. Принципы токсикологической оценки остаточных количеств пестицидов в пище. Женева, ВОЗ, Международная программа по химической безопасности, 1992, 141 с.
27. Красовский Г.Н., Тепикина Л.А., Жолдакова З.И., Сидоров К.К. и др. Современные проблемы гигиенического регулирования и контроля качества окружающей среды: Научные труды НИИ ОиКГ им. А.Н. Сысина АМН СССР. Под ред. Г.Н. Красовского. М., 1981, с. 3—7.
28. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р. Профилактическая токсикология и прикладная физиология: общность проблем и пути решения. Львов: Издательский дом «НАУТИЛУС», 2003, 342 с.
29. Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии. М.-Л.: Медгиз, 1938, 338 с.
30. Жолдакова З.И. Методические основы ускоренного гигиенического нормирования веществ в воде. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва, НИИ ОиКГ им. А.Н. Сысина, 1988, 453 с.