

УДК 615: [612.014.46:616-008.8]

НОРМАТИВНА БАЗА КСЕНОБІОТИКІВ І ТОКСИГЕННИЙ РИЗИК
(ПРОБЛЕМА НАДІЙНОСТІ ГДК)

Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна

тел. (+38) (0322) 76-97-66, факс (+38) (0322) 72-65-62, e-mail:

gzhegoty@meduniv.lviv.ua

Постановка питання

Поняття про токсикологічно допустимі рівні екзохімічного впливу (зокрема про ГДК) уявляється логічно несумісним із поняттям про токсигенний ризик. Проте, як свідчить історія періодичного перегляду ГДК та їх зарубіжних аналогів, у термінах токсикології часів свого обґрунтування кожний чинний норматив завжди є лише так або інакше узаконеною мірою прийнятного ризику, який прирівнюється до нуля практично. У цьому практичному і водночас юридичному розумінні токсигенний ризик як ризик власне хімічної або хімічно залежної патології існує тільки на наднормативних рівнях впливу ксенобіотиків.

Насправді, однак, недіючих доз ксенобіотиків і цілком оборотних ефектів їх дії не буває. Абстрактною мінімально діючою дозою будь-якої речовини уявляється одна реакційноздатна молекула в оточенні статистичного ансамблю нереакційноздатних молекул, але тільки в разі припущення, що умови взаємодії організму з даним ксенобіотиком дозволяють, аби така доза взагалі могла потрапити в клітину органа-мішені і вступити в первинну токсигенну реакцію зі своїм рецептором. Реально існують так звані малі, але виразно більш високі дози, дія яких вже піддається або ще не піддається виявленню сучасними засобами токсикологічного, фізіологічного або епідеміологічного аналізу, а в разі виявлення оцінюється як шкідлива чи нешкідлива, дивлячись по тому, які критерії покладено в основу такої оцінки. Останнім принципово й визначаються об'єктивна потреба в періодичній ревізії національної нормативної бази будь-якої країни, де розробляється власне санітарне законодавство в області хімічної безпеки людини, а також відповідних міжнародних рекомендацій, у тому числі – з метою ліпшого узгодження конкретних регламентаційних рішень між собою.

Ефективний механізм планомірного періодичного перегляду офіційно прийнятих нормативів, на жаль, відсутній, причому не тільки в Україні. Найбільші надії покладають-

ся зазвичай на епідеміологічну перевірку надійності нормативів, встановлених раніше за результатами токсикологічного експерименту. Ані недооцінювати, ані переоцінювати важливість такої перевірки, очевидно, не слід. Зокрема, не менш показовим, хоч і мало затребуваним способом аналізу якості нормативів уявляється незалежна токсиколого-аналітична перевірка їх надійності на основі критичного осмислення загальної структури чинної нормативної бази і сучасних вимог теорії і методології експериментального обґрунтування самих нормативів. Саме з цим ми й пов'язуємо першорядні задачі і реалістичні перспективи вкрай необхідного упорядкування національної нормативної бази ксенобіотиків.

Структура національної нормативної бази та шляхи її удосконалення

Аналіз національної нормативної бази засвідчує, що за характеристиками надійності нормативів її структура за останні 20-30 років в цілому погіршилась.

1. У сучасному санітарному законодавстві місце ГДК як нормативів вищого рівня надійності дедалі частіше займають свідомо менш надійні орієнтовні нормативи типу ОБРВ. Конкретно, наприклад, станом на 2001-2002 рр. серед близько 350 нормативів пестицидів у повітрі робочої зони налічується 47% ГДК і 53% ОБРВ, а серед понад 1800 нормативів усіх взагалі ксенобіотиків в атмосферному повітрі вже навіть тільки 28% мають статус ГДК [1-3]. Та й серед чинних нормативів у воді, які взагалі найчастіше лімітуються за позатоксикологічними ознаками шкідливості, частка ОДР невпинно зростає. Варто, очевидно, або забезпечити доведення орієнтовних нормативів до рівня надійності ГДК, або вважати їх не загальнодержавними, а регіональними і насправді тимчасовими нормативами, обмежено застосовними там і тоді, де і коли реально виникає така потреба, а повноцінне регламентаційне рішення на той момент ще відсутнє.

2. Переважну більшість ГДК у повітрі робочої зони (ГДК_p, мг/м³) встановлено як мак-

симальні разові величини, хоч за методикою експериментального обґрунтування їх скоріше можна би вважати середньо-змінними нормативами. Власне середньо змінні ГДК_р уведено поки що тільки для невеличкої групи висококумулятивних речовин. У США [4] та інших країнах Заходу основними видом нормативів у повітрі робочої зони, виключаючи речовини подразнювальної дії, є середньо-змінні аналоги ГДК_р, однак із зазначеними межами максимальних разових величин і часу їх застосовності протягом зміни. Надійний нормативний захист здоров'я працюючих і належна організація контролю, очевидно потребують подібних подвійних регламентаційних рішень.

3. На відміну від методологічно однорідних ГДК_р нормативи для населення, а саме ГДК в атмосферному повітрі (ГДК_а, мг/м³) і воді (ГДК_в, мг/л) та допустимі рівні у харчових продуктах (ДР, мг/кг продукту), є для пестицидів і непестицидів методологічно неоднорідними. Зазначені нормативи пестицидів розробляються комплексно за нетоксикологічними критеріями як певні відсотки від єдиної сумарної ДДД (мг/кг маси тіла). Це принципово збігається з рекомендаціями Об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок [5], але, по-перше, ніяк не враховує неоднозначну різницю в оральній та інгаляційній токсичності речовин і низку інших особливостей; по-друге, штучно позбавляє науку про харчування власного базового нормативу типу ДДД для набору продуктів референтного добового раціону харчування. Відповідні нормативи непестицидів (надалі: промислових хімічних речовин – ПХР) розробляються цілком незалежно одні від одних. Фактично це стосується 70-80% всіх взагалі ксенобіотиків, нормованих в тому чи іншому середовищі. Правда, при цьому а) ДР важких металів і миш'яку в окремих видах харчових продуктів [6] встановлено без будь-яких офіційно прийнятих ДДД, і щодо токсичних елементів сумарна доза, яка може надходити з добовим раціоном харчування, істотно перевищує відповідні рекомендації експертів ВООЗ і вітчизняних авторів [7, 8]; б) ГДК_а ПХР номінально поділяються на токсикологічно змістовні середньодобові (ГДК_с) і максимальні разові (ГДК_м), які визначаються за відчуттям запаху речовин, але фактично обидва нормативи існують лише для 272 з 509 нормованих речовин, причому в 30% випадків чисельно ГДК_с = ГДК_м, що суперечить призначенню тих і других та елементарним

вимогам контролю; в) приблизно дві третини ГДК_в ПХР встановлено за органолептичною і так званою загальносанітарною ознаками шкідливості [9], що певним чином прирівнює їх до ГДК_в пестицидів і так само унеможливує побудову єдиної токсикологічно змістовної класифікації небезпечності речовин при їх інгаляційному та оральному надходженні в організм. Окрім того, з понад 2000 речовин, нормованих у повітрі робочої зони, близько 30% здатні проникати через шкіру й є потенційно небезпечними при надходженні з води (купання, особливо дітей 1-го року життя, прийом душу тощо), а фактично вивчено в цьому плані лише поодинокі речовини, нормовані у воді в нашій лабораторії. Проте імовірним верхом плутанини у структурі чинної нормативної бази є наявність в двох різних нормативних документах [1, 9] чисельно різних (інколи до двох-трьох порядків величин) нормативів у воді одних і тих самих 52 речовин, паралельно нормованих як пестициди та як ПХР.

Виходячи з викладеного, однозначно структурована нормативна база повинна би складатись з токсикологічно змістовних середньозмінних і максимально разових ГДК_р та встановлених незалежно одна від одної ДДД як базових нормативів аліментарної токсикології ксенобіотиків, ГДК_в і ГДК_с. Верхньою межею прийнятних максимумів забруднення атмосферного повітря можна вважати рівні тих самих середньозмінних ГДК_р, а у воді в разі гігієнічної значущості чисельно менших концентрацій визначених за позатоксикологічними критеріями, відповідні нормативи варто розглядати як допоміжні офіційно узгоджені контрольні рівні, по можливості – регіонального або локального призначення. Адже фактично такими контрольними рівнями виступають сьогодні всі чинні ГДК_а і ГДК_в пестицидів, переважна частина ГДК_в ПХР, а ДР будь-яких ксенобіотиків у харчових продуктів вже від самого початку є такими взагалі.

Теоретичні засади упорядкування і подальшого розвитку національної нормативної бази

Величезний колективний досвід регламентування ксенобіотиків, зосереджений в національній нормативній базі, безперечно, заслуговує не лише на конструктивну критику, але й на беззастережне визнання об'єктивних досягнень. Передусім маємо на увазі аналітично виявленні співвідносні закономірності зв'язків між нормативами різного призначення, встановленими за токсикологі-

ічними критеріями для одних і тих самих речовин. Відповідно прокоментуємо основні положення запропонованої теорії системного регламентування ксенобіотиків, що в кінцевому вигляді викладені в нашій монографії [8] і відображені в офіційних методичних вказівках МОЗ України (керівники проекту – автори цього повідомлення і проф. Л.М. Шафран) [10]. Проведений багатоплановий (у тому числі кореляційно-регресійний) аналіз вітчизняної нормативної бази у порівнянні з міжнародною практикою регламентування хімічних речовин і нормами радіаційної безпеки показав наступне.

1. Токсикологічно коректні нормативи ксенобіотиків для працюючих і населення утворюють систему методологічно взаємозалежних величин і не можуть знаходитись у довільних кількісних співвідношеннях між собою та з верхніми межами інгаляційної (LK_{50} , мг/м³) та оральної (LD_{50} , мг/кг маси тіла) токсичності речовин. Співвідношення між нормативами для різних середовищ розглядаються як співвідношення систематизації, а поміж смертельними і нормативними величинами – як співвідношення надійності. Теорія визначає дозволені діапазони чисельних значень тих і других, причому надійність нормативів одночасно слугує найпростішою оберненою характеристикою токсигенного ризику: чим більше надійність, тим менше ризик, і навпаки.

Теоретично дозволені значення нормативів знаходимо за умов:

$$\lg ГДК_p = \lg LK_{50} - (4,54 \pm 0,35) \quad (1)$$

для надзвичайно кумулятивних (у тому числі канцерогенних) речовин із послідовним зменшенням $\lg ГДК_p$ на 0,7 для сильно-, середньо- і слабкоккумулятивних речовин;

$$\lg ГДК_c = \lg ГДК_p - (1,65 \pm 0,35); \quad (2)$$

$$\lg ДДД = \lg ГДК_p - (2,125 \pm 0,35) - \lg K_{i/o}, \quad (3)$$

де $K_{i/o} = 0,17 LK_{50}/LD_{50}$ – інгаляційно-оральний коефіцієнт. Стосовно $ГДК_b$ у вітчизняній практиці незалежного регламентування ПХР за токсикологічними критеріями при надходженні через рот $ГДК_b = 20 МНД = 20 ДДД$.

2. Загальні закономірності і конкретні відхилення, що виявлені аналізом вітчизняної нормативної бази, відтворюються також у нормативах інших країн і рекомендаціях експертів ВООЗ. Істотно, що норми радіаційної безпеки, встановлені за генетичними ефектами, за своєю надійністю нічим не відрізняються від нормативів найбільш кумулятивних речовин, встановлених за критеріями загальної токсичності, і те саме стосується

співвідношень між нормативами для працюючих і населення. З іншого боку, певна частина вітчизняних нормативів ксенобіотиків у кожному середовищі, як і певна частина їх зарубіжних або міжнародних аналогів то:, явно відхиляється від вимог системності і рівно потребує своєрідної самогармонізації, хоч і не обов'язково щодо одних і тих самих речовин.

Зокрема, нормативи 50 пестицидів у повітрі робочої зони та атмосферному повітрі розрізняються між собою або небезпечно мало, або навпаки, надзвичайно сильно: від 2-3 разів (диніконазол, хлодинафоп-пропаргіл, дикофол) до 5-10 тис. разів (2,4-Д, ацетохлор, галоксифопетоксил). У таких випадках неправильно визначені або обидва повітряні нормативи, або принаймні котрийсь один із них. Інший приклад: нормативи 47 пестицидів в атмосферному повітрі та 22-х у воді, які за принципом комплексного нормування мали би в перерахунку на дозу становити 10-20% ДДД, насправді дорівнюють або навіть перевищують її (метам, 2,4-ДБ або 2,4-ДП, формальдегід тощо).

Зауважимо, однак, що подібні непорозуміння не є якоюсь особливою рисою регламентування саме пестицидів і саме в Україні. Наприклад, миш'як і кадмій є відповідно доведеним та ймовірним канцерогенами для людини, а їх $ГДК_p$ (0,01 мг/м³) хоч і збігаються чисельно з американськими аналогами, але мають низьку надійність ($LK_{50}/ГДК_p \cdot H^*$ 4000) і рівно потребують зменшення приблизно на порядок. З іншого боку, триває, на жаль, і подальше продукування нормативів, що не відповідають вимогам системності. Нещодавно наші російські колеги запропонували серію нормативів 1,1-диметилгідразину в різних середовищах [11]. Нагадаємо, що йдеться про канцероген і до того ж речовину шкірно-резорбтивної дії, транскутанну токсичність якої було досліджено виключно з позицій медицини праці, а верхні межі токсичності для щурів, виходячи з даних літератури [12], становлять: $LK_{50} = 211$ мг/м³, $LD_{50} = 122$ мг/кг, $K_{i/o} = 0,29$. Скориставшись рівняннями (1) – (3), неважко зрозуміти, що серед основних запропонованих нормативів ($ГДК_p = 0,1$ мг/м³, $ГДК_c = ГДК_m = 0,001$ мг/м³, оральна $ГДК_b = 0,02$ мг/л, $ДДД = 0,0003$ мг/кг) системно коректною виявляється тільки ДДД. Решта потребує зменшення (до речі, американський аналог $ГДК_p = 0,025$ мг/м³ [4]).

3. У будь-якому разі отримані результати переконують в тому, що вітчизняна норма-

тивна база повинна розвиватися на власній теоретичній і методичній основі, урахуваючи також сучасні особливості взаємодії організму і хімічно зміненого середовища та наявні тенденції до виходу профілактичної токсикології за межі експерименту на тваринах. Передусім слід глибоко усвідомити факт своєрідного хімічного віражу внутрішнього середовища організму внаслідок надходження ззовні шкідливих речовин (особливо глобальних забруднювачів), хоча б їх надходження і було б нормативно обмеженим. Модифікована цим загальноорганізмова фізіологічна норма включає тепер відносно постійний принципово токсигенний фон. З огляду на властиву отрутам специфічність первинної дії та свідомо договірний характер усіх відомих варіантів так званих недіючих доз першорядного значення набуває поєднаний контроль стану зовнішнього і внутрішнього середовищ, а відтак і превентивна доклінічна (а не просто донозологічна) діагностика, індивідуальна та популяційна, і далі – за потребою – відповідне коригуюче лікарське втручання в життєдіяльність організму, зокрема, на засадах адаптаційної профілактики за Ф.З. Меерсоном [13] або біопротекції за Б.А. Кацнельсоном и др. [14].

У цілому ж йдеться про фізіологічне бачення концептуальної моделі медико-профілактичної справи, трьома складовими якої уявляються медико-психологічна, медико-біологічна і медико-екологічна профілактика [15], включаючи поміркований перехід санітарно-епідеміологічної служби до поєднаного хімічного і біологічного моніторингу та епіданалізу з оцінкою ризику екологічно зумовленої неінфекційної патології. Відповідно виникає щонайменше три групи задач наукового забезпечення санепідслужби: а) доведення до належного рівня надійності нормативів незалежного надходження ксенобіотиків з повітрям робочої зони, атмосферним повітрям, водою та їжею; б) розроблення адекватних референтних рівнів біомаркерів як діагностично значущих величин допустимого вмісту самих ксенобіотиків (метаболітів) у біосередовищах людини або допустимих рівнів патогномонічних ефектів; в) пошук та апробація фізіологічно прийнятних специфічних і неспецифічних способів збільшення резистентності організму до дії ксенобіотиків і превентивної детоксикації.

Закінчення

Повертаючись до початку, ще раз наголосимо, що відправною точкою відліку токсигенного ризику повинні слугувати національні

стандарти хімічної безпеки, і в цьому розумінні ми повністю поділяємо позицію наших російських колег [16-18]. Разом з тим і обґрунтування біологічних ГДК або інших діагностично значущих біоеквівалентів допустимого хімічного навантаження, і побудова адекватної методології доклінічної діагностики і прогностики на наднормативних рівнях впливу шкідливих речовин, і повноцінна медико-біологічна (адаптаційна) профілактика рівно потребують попереднього вираженого упорядкування чинної нормативної бази. Саме таке упорядкування й уявляється ключовою і, як ми намагалися показати, принципово розв'язовною задачею на сучасному етапі розвитку вітчизняного санітарного законодавства в галузі хімічної безпеки людини.

Література

1. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті. ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000 – 2001. – К., 2001. – 244 с.
2. Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними та біологічними речовинами) (затв. наказом МОЗ України № 201 від 09.07.1997 р. – 36 с.).
3. Список орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) забруднюючих речовин в атмосферному повітрі населених місць (затв. постановою Головного державного санітарного лікаря України № 11 від 21.03.2002 р. – 36 с.).
4. TLVs and BEIs. Based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. – Cincinnati, OH: American conference of governmental industrial hygienists. – 2000. – 193 p.
5. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – 70. – Принципы оценки безопасности пищевых добавок и контаминантов в продуктах питания. – Женева: ВОЗ, 1991. – 159 с.
6. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. – Изд. официальное. – М.: Изд-во стандартов, 1990. – 186 с.
7. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. – Львів: Наутилус, 1999. – 307 с.
8. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р. Профи-

- лактическая токсикология и прикладная физиология: общность проблем и пути решения. – Львов: Наутилус, 2003. – 345 с.
9. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН 4630-88. – М., 1988. – 69 с.
 10. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих хімічних речовин у різних середовищах на основі системного підходу. Методичні вказівки МВ 1.1.5-088. – 02. Видання офіційне (МОЗ України). – К., 2002. – 40 с.
 11. Ильин Л.А., Кушнева В.С., Горшкова Р.Б., Селиванова Л.Н. Несимметричный диметилгидразин (гептил) как приоритетный экотоксикант // 2-й съезд токсикологов России: Тез. докл. – М., 2003. – С. 7-8.
 12. Вредные химические вещества. Азотсодержащие органические соединения: Справочник / Под. ред. Б.А. Курляндского и В.А. Филова. – Санкт-Петербург: Химия, 1992. – 432 с.
 13. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – Россия, М.: Нурохиа Medical LTD, 1993. – 322 с.
 14. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. – Екатеринбург, 1999. – 107 с.
 15. Гжегоцький М.Р., Концептуальна модель профілактичної медицини з позицій фізіології людини (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал АМН України. – 2003. – Т.9. – № 2. – С. 312-324.
 16. Кацнельсон Б.А. Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2001. – 244 с.
 17. Курляндский Б.А. Методология оценки риска в аспекте современных тенденций управления химической безопасностью / / Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 25-27.
 18. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Кузьмин С.В. и др. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применения. – Екатеринбург, 2003. – 277 с.

Summary

NORMATIVE BASIS OF XENOBIOTICS AND TOXIGENIC RISK (A PROBLEM OF RELIABILITY OF MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATIONS)

Shtabsky B.M., Gzhegotsky M.R.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

69 Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine

Tel.: (+38)(0322) 76-97-66, Fax: (+38)(0322) 72-65-62

E-mail: gzhegotsky@meduniv.lviv.ua

The main task of modern preventive toxicology is the construction of consistent system of normative human safety under conditions of professional and not professional contact with harmful chemical substances. Concerning this trend, the attempt is taken to carry out constructive critical analysis of the existing normative basis in Ukraine in comparison with international practice of xenobiotics regulation. On this base a theory of systemic regulation of xenobiotics is formulated. The theory operates on the concepts of standards reliability, measurable by their distance from LC_{50} or from LD_{50} , and of the systematization of standards for population with regard to the standards for those who work, as a numerical correlation between them.

The reliability of standards simultaneously serves as common converted characteristics of toxigenic risk (the more reliability – the less risk and vice-versa). Under realistic approach stated demands rationally should be brought into practice of scientific investigation, and current standards of priority substances (first of all carcinogens) in the case of rejection of these claims, should be brought in reasonable balance with them and with correlated risk value.

НОРМАТИВНА БАЗА КСЕНОБІОТИКІВ І ТОКСИГЕННИЙ РИЗИК (ПРОБЛЕМА НАДІЙНОСТІ ГДК)

Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р.

В работе рассмотрены принципиальные вопросы гигиенического нормирования с учетом современных позиций. Сопоставлены существующие подходы к оценке токсигенного риска при воздействии ксенобиотиков. Проанализировано состояние и предложены пути усовершенствования национальной нормативной базы в области химической безопасности человека.