

Е.И.Спыну, проф.

НЕКОТОРЫЕ ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, Киев

Единогo подхода к установлению гигиенических регламентов для токсических веществ нет. Это обусловило существенные различия в величинах законодательно установленных нормативов в разных странах (ВОЗ, Украина, Россия и др.). В связи с этим целесообразно обсудить узловые вопросы, определяющие величину нормативов токсикантов в объектах окружающей среды.

Дискуссия относится, в первую очередь, к определению порога токсического действия веществ и коэффициентов запаса при переходе от подпороговой дозы к нормативу.

Рассмотрим эти вопросы на примере пестицидов.

Для гигиенического нормирования пестицидов используют многочисленные показатели, характеризующие вероятность возникновения острых и хронических отравлений, а также отдаленных и побочных последствий действия химических веществ. Для количественной оценки пестицидов исследуют зависимость "доза-эффект", "доза-время" и "время-эффект".

Зависимость "доза-эффект" носит вероятностный характер и связана с индивидуальной и видовой чувствительностью разных организмов. Важно иметь эти параметры токсичности, что облегчает экстраполяцию данных с экспериментальных моделей на человека. На уровне смертельных доз и концентраций трактовка опасности в соответствии с действующими классификациями не вызывает особых разногласий у исследователей.

Значительно сложнее определить порог вредного действия. Величина этого порога зависит от множества факторов, в первую очередь

от выбора моделей токсического действия, показателей чувствительности методов исследования. За прошедшее столетие использованы сотни тестов — физиологических, патофизиологических, морфологических, биохимических, гистологических, в т.ч. показателей, характеризующих отдаленные и побочные последствия. Показано, что даже незначительные количества биологически активных веществ вступают в реакцию с биосубстратами организма и могут трактоваться как действующие. Опасность пестицидов характеризуется вероятностью возникновения этих эффектов. Задача заключается в оценке возникающих сдвигов — являются ли они вредными для организма либо эти изменения находятся на грани нормы и патологии. Именно с этих позиций рассматривают порог хронического действия основатели профилактической токсикологии — Н.С. Правдин [1], Н.В. Лазарев [2] и Л.И. Медведь [3]. Теоретически вопросы нормы и патологии освещены в ряде работ (В.В. Фролькис, И.М. Трахтенберг, Ю.С.Каган [4], И.В.Саноцкий, И.П. Уланова, Б.А. Курляндский, Р.Е. Сова, Е.И. Спыну и др.).

Проблема установления порога вредного действия является чрезвычайно сложной и ответственной, так как его значения являются основой для определения величины гигиенического норматива. Определение порога хронического действия только по одному из применяемых тестов следует рассматривать как сугубо ориентировочную величину. Речь должна идти о диапазоне минимально эффективных доз в пределах которых с определенной степенью

вероятности находится значение порога (М.А. Пинигин, Г.Н. Красовский, Г.И. Сидоренко, С.М. Новиков и др.). Необходимо использовать ряд интегральных тестов, учитывать изменения со стороны других показателей на клеточном и молекулярном уровнях, характер патологии.

Однако принятый сегодня принцип лимитирующего критерия для оценки опасности ксенобиотиков фактически игнорирует количественный учет других показателей, имеющих важное значение в оценке негативного действия соединения.

Как выбрать лимитирующий критерий при оценке опасности диоксида и токсичных диоксиноподобных веществ, если препараты по всем категориям опасны по токсикометрическим, гигиеническим и критериям отдаленного и побочного действия? Следует подчеркнуть, что для ряда фосфорорганических пестицидов (ФОП), отнесенных к первому классу опасности (паратион, метилмеркаптафос и др.), лимитирующим критерием являются токсикологические тесты.

По такому лимитирующему критерию, как раздражающее действие, во второй класс опасности попадают ряд веществ, мало опасных по другим важнейшим показателям. Вытекающая отсюда тождественная оценка опасности разных соединений, основанная только на квалификации показателей, отнесенных к лимитирующему критерию, недостаточна. Такой подход игнорирует количественный учет других факторов, важных для оценки отрицательного действия пестицидов. В последние десятилетия исследования развиваются с учетом системного принципа, всесторонне отражающего характер действия химических соединений на организм человека.

Так, в классификации ДСанПиН 8.8.1.002-98 [5] используют 21 показатель, отражающий токсикометрические, гигиенические критерии, а также отдаленные и побочные последствия.

Один из возможных путей по интеграции знаний в этой области состоит в следующем — предлагается учитывать значение всех информативных тестов и определять интегральный класс опасности [6]. Интегральный класс опасности рас-

считывают с учетом количественной характеристики всех показателей (а их 21). Для определения интегрального класса опасности предлагается использовать метод геометрического сложения (аксонометрия). Его преимущество по сравнению с среднеарифметическим расчетом состоит в том, что аксонометрия позволяет определить интегральный вектор, количественно отражающий значение всех показателей с учетом лимитирующего.

Исчисление интегрального класса опасности основывается на количественных характеристиках пестицидов, учитываемых по множественным показателям их негативного действия.

Определение класса опасности в аксонометрической проекции проведено по формуле:

$$R = \sqrt{\alpha x^2 + \beta y^2 + \gamma z^2},$$

где R — величина вектора, x — токсикологическая составляющая, y — показатель отдаленного действия, z — гигиеническая составляющая; α, β, γ — коэффициенты, отражающие специфику задачи.

Сравнение (по 40 пестицидам) показало, что результаты расчета класса опасности по множественным критериям с использованием только лимитирующего показателя резко отличаются, в ряде случаев на порядок. Покажем эти положения на примере: диоксины следует отнести по всем критериям к 1-ому интегральному классу высокотоксичных и опасных веществ, однако ряд ФОП, отнесенных только по токсикометрическим тестам к 1 классу опасности, квалифицируют также как высокотоксичные.

Интегральный класс опасности на количественном уровне иллюстрирует эти различия и показывает значительно большую опасность диоксина и ряда стойких органических соединений (СОЗ) по сравнению с другими ксенобиотиками. Очевидны преимущества учета многопараметрических показателей негативного действия пестицидов. Такой подход открывает пути для решения главной задачи — всесторонней регламентации и на этой основе разработки путей управления.

Следующий шаг — это тактика при переходе от величины, характе-

ризующей порог вредного действия, к гигиеническому нормативу.

Известно, что один из путей обеспечения надежности норматива является применение коэффициента запаса (КЗ). Такой подход используется в разных отраслях знаний. Методология расчета КЗ учитывает две противоположные тенденции. С целью снижения риска целесообразно использовать максимальный запас прочности, тогда как экономические факторы требуют ограничений.

Величина КЗ резко колеблется в разных науках. В технических науках разработаны формулы, где закон прочности описывается отношением разрушающих сил к действующим усилиям. Так, в ряде отраслей машиностроения величина запаса прочности меняется в пределах от 1,5 до 3-4. Это зависит от характера действующих усилий, схемы конструкции, качества и состояния поверхностей, типа напряженного состояния и др. На основании экспериментальных и теоретических данных эти факторы количественно учитывают и исходя из них по формулам рассчитывают запас прочности при конструировании машин и аппаратов. При проектировании подъемно-транспортных механизмов КЗ порядка 4-15. Его рассчитывают в зависимости от назначения лифта (перевоз людей, грузовые лифты и др.). При конструировании мостов используют ряд специальных показателей, учитывают нагрузку и по формулам определяют КЗ. Таким образом, в технических науках коэффициент запаса определяют по разработанным и утвержденным показателям, нормативам и ГОСТам.

Значительно сложнее установить КЗ в сложной, динамической, многопараметрической системе какой является ксенобиотик — окружающая среда — человек.

Для определения КЗ в системе человек-ксенобиотик необходимо использовать зависимость доза-время-эффект с учетом множественных причинно-следственных связей. Количество факторов, которые следует определить, столь же велико и даже более, чем при вышеописанном установлении порога токсического действия.

Г.И. Сидоренко, С.И. Новиков [7] предлагают оценивать 10 и более фак-

торов, влияющих на величину КЗ, включая различие подгрупп человека в индивидуальной чувствительности к ксенобиотикам, фактор экстраполяции с животных на человека с учетом особенностей отложения газов в органах дыхания, модифицирующий фактор, влияние вещества на развивающийся организм и др.

Величина КЗ, применяемая в разных областях при нормировании химических соединений, значительно колеблется, что обусловлено разнообразием используемых показателей и других условий.

Так, согласно рекомендациям ВОЗ, величина КЗ при разработке нормативов для пестицидов может колебаться от 0 до 10000. На практике чаще всего рекомендуют КЗ — 100.

При нормировании ксенобиотиков в воздухе рабочей зоны принята величина КЗ порядка 10-20 (Н.С. Правдин, Н.В. Лазарев, И.В. Санюцкий, К.С. Сидоров, Е.И. Люблина, Б.А. Курляндский и др.).

В фармакологии при определении разовой суточной дозы лекарственных веществ для человека исходят из данных эксперимента и клинических наблюдений (обычно КЗ принят на уровне 10).

В отличие от названных направлений исследований, регламентирование пестицидов имеет свою специфику. Суть ее в том, что в организм человека поступает не таблетка, как при действии лекарственных веществ, а суммарное количество заданного препарата, поступающее при контакте человека с пищей, водой и воздухом. Для персистентных пестицидов, мигрирующих по коротким и длинным воздух-почва-пищевым и водным экоцепям, имеет место увеличение в конечных звеньях этих цепей содержания остаточных количеств препаратов на один или даже несколько порядков величин. Это приводит к тому, что суммарная доза, поступающая в организм человека, значительно превышает количество препарата, рассчитанное исходя из подпороговой дозы. В этой связи предлагаем ввести дополнительный коэффициент запаса.

Именно этой особенностью поведения пестицидов в окружающей среде определяются высокие КЗ при нормировании СОЗ. Если ранее к "черной дюжине СОЗ" относили 12 химических соединений, то в даль-

нейшем количество этих веществ возросло. Так, в список наиболее токсичных диоксинов входят 17 диоксиноподобных веществ, отдельные представители которых являются суперэкоотоксикантами и суперэкокумулянтами.

Подчеркнем, что речь идет о наиболее опасных для населения загрязнителях. Особенно отчетливо это видно на примере диоксина и диоксиноподобных соединений, длительность жизни которых в природной среде исчисляется годами. Предлагаемые КЗ в "Методических указаниях по гигиенической оценке новых пестицидов" [8] учитывают особенность их поведения в природных условиях. Рекомендуется при расчетах коэффициента запаса учитывать, наряду с величиной подпороговой дозы, стойкость препарата и способность к миграции в окружающей среде.

В зависимости от величины этих параметров предлагается дифференцированная величина КЗ (15-200).

Большинство исследователей подчеркивают, что реальная надежность гигиенических нормативов проверяется при клинко-гигиенической корректировке регламентов. Однако такие исследования проведены для очень небольшого числа ксенобиотиков.

Выше отмечено, что основным ограничением при разработке КЗ является экономический фактор, ограничивающий минимизацию риска и учитывающий технологические и социальные особенности в заданной области знаний. Принципиально другое положение имеет место в гигиене применения пестицидов.

Задачи в этой сфере знаний в значительной степени совпадают с требованиями защиты растений при использовании агрохимикатов. Речь идет о целесообразности получения эффекта при условии сокращения норм и кратностей обработки при применении заданного препарата, что имеет важнейшее экономическое значение [9]. Это положение защиты растений совпадает с требова-

нием гигиенической науки о минимизации пестицидной нагрузки на тот или иной объект. С этой целью в ДСанПиН 8.8.1.2.3.4-000-2001 [10] и других законодательных документах введены специальные показатели — максимально допустимый уровень содержания пестицида (МДУ), нормы и кратности обработки для заданной культуры. Это позволяет рассчитывать дозовую нагрузку препарата в пищевом рационе человека.

Полагаем, что это может быть одним из критериев при определении КЗ для заданного пестицида. Величина КЗ должна сопоставляться с величиной МДУ и других регламентов.

Этот же принцип целесообразно принять и для расчета КЗ с учетом поведения в других экоцепях. Так, например, гигиенические регламенты в связи с загрязнением водоемов должны (по принципу обратной связи) корректироваться с содержанием заданного препарата в рыбе (тест объект).

Таким образом, при расчете КЗ для пестицидов необходимо иметь информацию для определения интегрального класса опасности в трехмерном пространстве с учетом показателей токсикометрии, гигиенических критериев, а также отдаленных и побочных эффектов.

Этим требованиям отвечает предлагаемое нами [6] определение интегрального класса опасности с учетом вектора, отражающего искомый класс. Коэффициент запаса рассчитывается в зависимости от класса интегральной опасности с учетом заданных регламентов применения пестицидов.

В данной статье использован термин -подпороговая доза как величина, характеризующая порог вредного действия токсических веществ. Показатель "подпороговая доза" в отечественной литературе принят с 30- 40-ых годов прошлого века, а термин ДСД с 1967 г. Опубликованы сотни статей, диссертаций, проведены конференции, где применяется эта терминология. В Украине разработаны "Методичес-

кие указания по гигиенической оценке новых пестицидов" (1988) [8]. На этой основе с позиции комплексного регламентирования рассчитаны тысячи нормативов в пищевых продуктах, воде, воздухе, которые включены в законодательные документы.

В мировой литературе в последние десятилетия применяют так называемые референтные дозы и концентрации (RfD, RfC), а также аналогичные этим величинам референтные уровни воздействия (REL), регулирующая доза (RgD), допустимое суточное поступление (ADI) и др.

Полагаю, что принятая в Украине терминология относительно подпороговой дозы и ДСД должны быть сохранены.

Выводы

1. В основу совершенствования методологии гигиенической регламентации пестицидов предлагается принять системный принцип, позволяющий всесторонне оценить опасность пестицида. Этому требованию отвечает метод геометрического сложения (аксонометрия), позволяющий определить интегральный класс опасности с учетом токсикометрических, гигиенических тестов и показателей побочного и отдаленного действия. Объективизацию определения порога токсического действия пестицидов и КЗ при переходе к нормативу следует проводить с учетом интегрального класса опасности пестицидов.
2. КЗ рекомендуется рассчитывать на базе токсикологических критериев, стойкости пестицида и миграции в коротких и длинных экоцепях.
3. Учет и анализ многопараметрических показателей негативного действия пестицидов позволяет осуществить всестороннюю регламентацию путем разработки путей управления в системе пестицид — окружающая среда — человек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н.В. Правдин. Методика малой токсикологии промышленных ядов. — М., 1947. — 127 с.
2. Введение в геогиению. (под. ред. Н.В. Лазарева). — М., Л.: "Наука", 1966. — 322 с.
3. Л.И. Медведь, Е.И. Спыну. Принципы и особенности гигиенического нормирования пестицидов / Сборник "Принципы предельно допустимых концентраций". — М., 1970. — С. 95-98.
4. Ю.С. Казан, Г.А. Красовский и Б.М. Штабский. Кумулятивные свойства химических соединений / Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. — М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. — С. 104-134.

5. Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 8.8.1.002-98 "Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності" / Збірник основних законодавчих та нормативних документів "Організація і здійснення державного санітарно-епідеміологічного нагляду за використанням пестицидів і агрохімікатів". — Київ, 1999. — С. 249-267.
6. М.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук, Е.А. Баглей. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков // Современные проблемы токсикологии. — 2003. — №4. — С. 4-9.
7. Г.И. Сидоренко, С.М. Новиков. Современные проблемы совершенствования системы гигиенического нормирования факторов. — Материалы пленума Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ "Проблемы гигиенического нормирования и оценки химических загрязнений окружающей среды в XXI веке", 15-16 декабря 1999 г. — М., 1999. — С. 1-11.
8. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — Киев, 1988. — 208 с.
9. В.А. Захаренко, А.В. Захаренко. Экономический аспект применения пестицидов в современной земледелии России // Агрохимия. — 2003. — №11. — С. 88-96.
10. Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001 "Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті". — Київ, 2001. — 244 с.

Є.І. Спыну

ДЕЯКІ ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ГІГІЄНІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУВАННЯ КСЕНОБІОТИКІВ

Методологія гігієнічної регламентації є старою та вічно молодю проблемою. Дискусія відноситься в першу чергу до визначення підпорогової дози та коефіцієнту запасу. Запропоновані шляхи удосконалення визначення цих показників під час гігієнічного нормування.

Y. I. Spynu

SOME DISCUSSION QUESTIONS OF XENIBIOTICS HYGIENICAL REGULATION

Methodology of hygienic regulation is old and constantly young problem. Discussion, firstly, deals with definition of subthreshold dose and uncertainty factor. The ways of the mentioned above values definition improvement sat hygienic regulation are introduced by us for discussion.