

М.Р.Гжегоцький, член-кор. АМН України,
Б.А.Пластунов, к.м.н., Б.М.Штабський, професор

ПРО НЕОБХІДНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ГРАНИЧНО ДОПУСТИМИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ 1,3-БУТАДІЕНУ, ГЕКСАХЛОРБЕНЗОЛУ, ГІДРАЗИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Аналіз національної нормативної бази ксенобіотиків дозволяє стверджувати, що удосконалення і подальший розвиток санітарного законодавства з хімічної безпеки працівників та його гар-

порівняння співвідношень між вітчизняними ГДК_{рз} та їхніми аналогами TLV (Threshold Limit Values), що розробляються Американською конференцією урядових промислових гігієністів (ACGIH) (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл речовин за співвідношенням між ГДК_{рз} і TLV
у 1980 [6] та 2000 рр. [4]

Співвідношення	1980 р.		2000 р.	
	кількість речовин		кількість речовин	
	абс.	%	абс.	%
TLV/ГДК _{рз} ≥ 2	166	75,5	234	58,7
ГДК _{рз} ≈ TLV	45	20,4	103	25,8
ГДК _{рз} /TLV ≥ 2	9	4,1	62	15,5
Разом	220	100,0	399	100,0

монізація зі світовою практикою регламентаційних рішень потребують конструктивно-критичної перевірки токсикологічної ґрунтовності певної частини ГДК шкідливих речовин у повітрі робочої зони (ГДК_{рз}) [1-4]. Методологічною основою такої перевірки уявляється системний підхід до обґрунтування гігієнічних нормативів ксенобіотиків, детально висвітлений у методичних вказівках (далі — МВ) [5]. Документ прямо передбачає проведення необхідної корекції існуючих нормативів у разі істотних відхилень від вимог системності.

Поряд з цим незалежним свідченням важливості періодичного перегляду нормативів ксенобіотиків у повітрі робочої зони є

Як бачимо, за минулі 20 років частка речовин, TLV котрих перевищують ГДК_{рз}, істотно зменшилася і відповідно збільшилися частки решти речовин, особливо із ГДК_{рз} > TLV.

До останньої групи належать, зокрема, 1,3-бутадиєн, гексахлорбензол і гідразин. Їхні ГДК_{рз} були затверджені майже півстоліття тому [7] і, на відміну від TLV, у нормативних документах наступних років залишалися без змін [8,9]. Загалом ситуація, що склалася, вочевидь, потребує налагодження ефективного механізму періодичної перевірки надійності чинних в Україні гігієнічних нормативів ксенобіотиків (як у повітрі робочої зони, так і в інших середовищах).

Методичні передумови

Нормативи трьох зазначених ре-

човин, як це було прийнято в роки їхнього обґрунтування і затвердження, встановлені за показниками системної токсичності (загальнотоксичної дії). Зрозуміло, що за минулі півстоліття з'явилися нові дані, які, очевидно, слід прийняти до уваги. Особливого значення набуває те, що за сучасною класифікацією Міжнародної агенції з вивчення раку (IARC) 1,3-бутадиєн належить до ймовірних канцерогенів для людини (група 2A [10], resp. група 2 [11]), а гексахлорбензол і гідразин — до канцерогенів для тварин, або, інакше, можливих канцерогенів для людини (група 2B [10]). У цьому зв'язку з'ясуємо позиції системного підходу стосовно хімічних канцерогенів.

1. Безвідносно до особливостей токсичної дії речовин найбільш зіставними показниками надійності нормативів вважаються співвідношення ЛК₅₀/ГДК_{рз}, де ЛК₅₀ — найменша з відомих середніх смертельних концентрацій речовин для лабораторних тварин, переважно для мишей і щурів за стандартних умов гострих дослідів [5]. За відсутності відомостей про ЛК₅₀ з певними застереженнями можна скористатись даними про будь-які відомі смертельні концентрації (ЛК) речовини для тварин, а тим більше для людини (у МВ згадуються також інші способи оцінки невідомих значень ЛК₅₀ [5]).

2. Належне системно коректне значення ГДК_{рз} знаходимо за рівняннями надійності, що пов'язують ГДК_{рз} (мг/м³) з ЛК₅₀ (мг/м³) залежно від ступеня кумуляції речовини — слабого, середнього, сильного і надзвичайно сильного (за [12]: слабо виражена, умеренная, виражена кумуляція и сверхкумуляция). Для найбільш кумулятивних (надкумулятивних) речовин рівняння надійності має вигляд:

$$\lg \text{ГДК}_{\text{рз}} = \lg \text{ЛК}_{50} - (4,54 \pm 0,35), \quad (1)$$

для речовин кожного меншого ступеня кумуляції у рівнянні (1) вільний член 4,54 послідовно зменшується на 0,7.

3. Оптимальною характеристикою ступеня кумуляції речовини є комплексна оцінка за всією сукупністю кількісних критеріїв

кумуляції, доступних у гострих, підгострих і хронічних (пожиттєвих) дослідках. Підсумковим критерієм за стандартних умов хронічного досліджу, зокрема при інгаляційному надходженні речовини, вважається зона біологічної дії $Z_{\text{biol}} = CL_{50}/Lim_{\text{ch}}$, де Lim_{ch} (мг/м³) — поріг хронічної дії [13]. За класифікацією К.К.Сидорова [14] чотирьом ступеням кумуляції від слабого до надзвичайно сильного відповідають значення $Z_{\text{biol}} \leq 10$; 11-100; 101-1000 і >1000, що корелює (у зворотному порядку) з оцінками надійності ГДК речовин за рівнянням (1) і похідними від нього.

4. У загальному випадку надійність ГДК є оберненою характеристикою токсигенного ризику. За інших рівних умов чим більше надійність, тим менший ризик, і навпаки. При цьому надійність ГДК найбільш кумулятивних речовин, коректно нормованих за показниками системної токсичності, збігається з надійністю відомих ГДК хімічних речовин, нормованих як канцерогени, та відповідних нормативів радіонуклідів і лімітів доз радіації. Очевидне пояснення полягає в тому, що навіть найбільш "злі" хімічні канцерогени залишаються також "просто" токсичними речовинами, вплив яких може бути виявлений адекватними біохімічними, фізіологічними та іншими методами токсикометрії, у тому числі — на рівнях доз, що в експерименті на тваринах свідомо не призводять до виникнення пухлин. Відтак з позицій системного підходу хімічні канцерогени розглядаються як речовини надзвичайно сильного ступеня кумуляції із найжорсткішим теоретично належним значенням ГДК_{рз} за умовою (1), тобто $lg \text{ ГДК}_{\text{рз}} = lg \text{ ЛК}_{50} = 4,89$. Знайдені таким чином ГДК_{рз} за рівнем своєї надійності нічим не поступаються сенсу поширеного в онкотоксикології та радіобіології (радіаційній гігієні) поняття про дози (концентрації) прийнятного ризику.
5. Зміст пункту 4 принципово узгоджується з позиціями експертів ВООЗ, чи не найчіткіше сформульованими при регламенту-

ванні речовин у питній воді [15]: по-перше, "Особое внимание следует уделить тем загрязняющим агентам, которые обладают кумулятивным токсическим действием, как, например, тяжелые металлы и канцерогенные вещества" (с. 5); по-друге, "рекомендуемые величины для канцерогенных веществ рассчитаны на основании гипотетических математических моделей, которые не могут быть проверены экспериментально... В лучшем случае эти величины должны рассматриваться как грубые оценки возникновения рака" (с. 246). Саме це спонукало експертів ВООЗ та Американської агенції з охорони навколишнього середовища (US EPA) у ряді випадків (наприклад, при регламентуванні у воді арсену) звертатись до іншої аргументації. У всякому разі в останні роки експерти US EPA, які ще донедавна були головними ідеологами застосування подібних моделей з метою регламентування канцерогенів, практично від цього відмовились [16]. Окрім того, слід пам'ятати, що у зіставних одиницях встановлені в країнах Заходу нормативи одних і тих самих канцерогенів для працівників і для населення повинні розрізнятись за рівнями прийнятного ризику принаймні на порядок величин (наприклад, 10^{-4} і 10^{-5}).

Таким чином, з позицій системного підходу для перевірки надійності та обґрунтування можливої корекції чинних ГДК_{рз} конкретної речовини достатньо порівняти фактичну ГДК_{рз} цієї речовини з її теоретично визначеним належним значенням, виходячи з наявних (або додатково отриманих) даних про ЛК₅₀ і ступінь кумуляції сполуки.

Водночас, а особливо в разі потреби в проведенні корекції ГДК_{рз}, доцільно зіставити її теоретично належне значення з відомими нормативами інших країн і максимально узгодити вітчизняні і чужоземні нормативи однакового призначення. Зауважимо лише, що коли в чужоземному оригіналі концентрацію речовини наведено в частинах на мільйон (ppm або млн⁻¹), перерахунок на мг/м³ здійснюється за умовою [17]:

$$\text{мг/м}^3 = (\text{млн}^{-1}) \cdot M / 24,45, \quad (2)$$

де M — відносна молекулярна маса речовини

1,3-Бутадієн

Синоніми — дивініл, еритрен, бута-1,3-дієн та ін.; CAS № 106-99-0; молекулярна маса 54,09. Чинна в Україні ГДК_{рз} 1,3-бутадієну (100 мг/м³) [11] відтворює норматив півстолітньої давнини, встановлений на основі досліджень, висвітлених у публікаціях 1935-1944 рр. [7]. У 60-ті роки на підставі клініко-статистичних та експериментальних досліджень [18] було запропоновано зменшити його ГДК_{рз} до 10 мг/м³, однак офіційно норматив не був переглянутий. У ті самі часи і принаймні до 1976 р. включно прийняті у США TLV становили: середньозмінний (TWA) — 2200 мг/м³, максимальний разовий (STEL) — 2750 мг/м³ [19].

Норматив STEL є допоміжним до TWA і встановлюється для швидкодіючих речовин, здатних викликати певні токсичні ефекти при короткочасних експозиціях (1,3-бутадієн у високих концентраціях — наркотик і речовина подразнювальної дії). Загалом збільшення концентрації до рівня STEL дозволяється на 15 хв не більше 4-х разів за робочий день із перервами між послідовними експозиціями не менше 60 хв та за умови дотримання TWA [17]. У 60-ті роки при TWA = 2200 мг/м³ наявність STEL = 2750 мг/м³ цілком зрозуміла. Після істотного зменшення TWA (не пізніше 1995 р.) [20] потреба у фіксованому значенні STEL відпала. Проте у випадках, коли в документах АСГІН фіксовано тільки значення TWA, допускається перевищення TWA зазвичай до 3 разів, але за будь-яких обставин не більше 5 разів, причому — на час до 30 хвилин за робочий день (вимога не перевищення TWA за цілий робочий день залишається в силі).

Відомі ЛК₅₀ 1,3-бутадієну для мишей і щурів (табл. 2) практично тотожні і дозволяють виходити з ЛК₅₀ = 259000 мг/м³. Скористаємось згаданими величинами для оцінки кумулятивних властивостей 1,3-бутадієну за показниками загальної токсичності.

1. Надійність чинної ГДК_{рз} дорівнює $\text{ЛК}_{50}/\text{ГДК}_{\text{рз}} = 2590$. Згідно з МВ [5] співвідношення $\text{ЛК}_{50}/\text{ГДК}_{\text{рз}} = 618-3090$ є характерним для середньокумулятивних

Таблиця 2
Середні смертельні концентрації
1,3-бутадієну для мишей і щурів

Вид тварин	ЛК ₅₀ , мг/м ³	Джерело
Миші	259000	[18]
Миші	270000	[21]
Щури	285000	[21]

Примітка: для кролів мінімальна ЛК=553000 мг/м³, а при введенні у шлунок щурів ЛД₅₀=5480 мг/кг [21]

сполук. Оскільки надійність 2590 наближається до межі поміж середньо- та сильнокумулятивними речовинами, то ретроспективно це засвідчує, що ступінь кумуляції 1,3-бутадієну тяжіє до сильного.

2. Відомо, що при переході від порогу хронічної дії Lim_{ch} до ГДК_{рз} промислових хімічних речовин максимальний коефіцієнт запасу K_з = 20. Відтак у порівнянні ГДК_{рз} = 100 мг/м³ наведене вище значення TWA = 2200 мг/м³ виступає як параметр, близький до Lim_{ch}. Тоді щонайменше зона біологічної дії Z_{biol} = CL₅₀/Lim_{ch} = 259000/2200 = 118. За класифікацією К.К. Сидорова це відповідає вираженим, або, інакше, сильним кумуляції.

3. З огляду на дані праці [18] не виключається, що насправді Lim_{ch} = 100, а підпорогова концентрація — 10 мг/м³ небезпідставно рекомендована автором як можливе значення ГДК_{рз}. Відповідно до цього Z_{biol} = 259000/100 = 2590 і ЛК₅₀/ГДК_{рз} = 25900. У такому разі обидва результати свідчать про надзвичайно сильну кумуляцію.

На жаль, згадані дані не були сприйняті як достатньо переконливі. Якщо абстрагуватись від тодішнього співвідношення TWA/ГДК_{рз} = 22, можливими іншими причинами уявляються дві: а) обстежені автором упродовж 1953-1965 рр. працівники, які мали професійний контакт із 1,3-бутадієном, до 1962 р. працювали за умов періодичного перевищення чинної ГДК_{рз} (у перші роки — максимально до 350 мг/м³, але далі — не вище 30-80 мг/м³); б) у хронічних дослідях на щурах і кролях вивчався вплив трьох концент-

рацій — 2200 мг/м³ = TWA, 100 мг/м³ = ГДК_{рз} і 10 мг/м³, і обидві нормативні концентрації викликали не надто глибокі та приблизно однакові зміни. Проте, по-перше, у тривалих епідеміологічних дослідженнях ураховуються звичайно усереднені (середньорічні) концентрації (у даному випадку, щоправда, невідомі), а інгалаційна токсичність 1,3-бутадієну відносна невелика, у тому числі для людини [7,21,22]. Зокрема, за даними Інституту професійної безпеки і здоров'я США (US NIOSH), рівень (level), безпосередньо небезпечний для життя або здоров'я працівників, — IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health) щодо 1,3-бутадієну становить 20000 ppm = 44245 мг/м³ [20]. Отже, навіть 350 мг/м³ становить менше ніж 1/100 IDLH. Тому виявлені порушення стану здоров'я працівників (у 39% — функціональні захворювання нервової системи, у 20% — хвороби печінки та жовчовивідних шляхів тощо [18]) навряд чи можна пов'язувати виключно із періодичним перевищенням ГДК_{рз}, а не з усередненою концентрацією, близькою до 100 мг/м³.

По-друге, інгалаційна токсичність для кролів принаймні удвічі менша, ніж для щурів і мишей (примітка до табл. 2), про що тоді автору [18] було не відомо. Тим не менш, по закінченню 4-місячного досліді (по 4 год щоденно) виявилось, що концентрація 100 мг/м³ викликала у кролів не тільки більш-менш вірогідні зміни біохімічних чи фізіологічних показників, але також і зміни морфологічні, у тому числі — різко виражену емфізему легень, фрагментацію м'язових волокон міокарду, зернисту дистрофію гепа-

тоцитів тощо [18]. З часом у літературі з'явилися додаткові дані про токсичність малих концентрацій 1,3-бутадієну. Зокрема, згадуються зміни біохімічних показників крові у щурів після 4-місячного (по 4 год щоденно) хронічного впливу концентрації 4,5 млн⁻¹ (resp. 10 мг/м³); збільшення ембріональної смертності після 4-місячного впливу на щурів-самців концентрацій до 11 млн⁻¹ (resp. 24 мг/м³) тощо [21].

Таким чином, навіть безвідносно до канцерогенності 1,3-бутадієну існують достатні підстави вважати його речовиною надзвичайно сильного ступеня кумуляції і саме при інгалаційному надходженні в організм. Тоді за рівнянням (1) діапазон теоретично дозволених значень його ГДК_{рз} = 3,3...16,7 мг/м³. Отже, запропонована у роботі [18] нормативна величина (10 мг/м³) знаходиться саме в цих межах, але з огляду на канцерогенність 1,3-бутадієну нормативом вибору потрібно визнати 3,0 мг/м³.

Виходячи з доступних джерел, порівняємо теоретично дозволені системно коректні значення ГДК_{рз} з колишніми і сучасними нормативами 1,3-бутадієну, прийнятими в інших країнах (табл. 3). Зауважимо лише, що у США для багатьох речовин поряд із TLV, рекомендованими ACGIH, існують федеральні нормативи PEL (Permissible Exposure Limits [10]), що розробляються Аміністрацією професійної безпеки і здоров'я (US OSHA). Сучасні американські та російський нормативи практично збігаються між собою та з теоретично належними величинами. Цим водночас взаємно підкріплюється довіра до всіх отриманих результатів.

Таблиця 3
Нормативи 1,3-бутадієну в повітрі робочої зони (мг/м³), прийняті
в різні роки у США і Росії

Країна, роки	Нормативи			Джерело
	назва	максимальний разовий	середньо- змінний	
США 1960-1976 1995-2003 1993-2003	TLV	2750	2200,0	[7,19]
	TLV	≤ 5 TWA	4,4	[17,20]
	PEL	11	2,2	[10]
СРСР (Росія) 1959-1988 Росія 2003	ПДК	100	—	[7,9]
	ПДК	3	—	[23]

Інша річ, що ГДК_{рз} більшості речовин ще за радянських часів офіційно представлені у вигляді максимальних разових концентрацій. Проте для низки найбільш кумулятивних речовин (деякі важкі метали, арсен, бензол, вінілу хлорид та ін.), включаючи доведені канцерогени для людини, було паралельно встановлено також середньозмінні ГДК_{рз}. Якщо дотримуватись такого підходу (до речі, типового загалом для країн Заходу), то ГДК_{рз} 1,3-бутадієну було б логічно рекомендувати так само на двох рівнях: середньозмінному — 3 мг/м³ і максимальному разовому — 10 мг/м³.

Зрозуміло, що перегляд ГДК_{рз} 1,3-бутадієну тягне за собою необхідність ревізії його чинних нормативів для населення. Задача може бути належним чином розв'язана на основі МВ [5] з урахуванням наведеної вище конкретної інформації, однак — після офіційного прийняття відповідного регламентаційного рішення щодо ГДК у повітрі робочої зони.

Гексахлорбензол

Синоніми — ГХБ, НСВ, гексадин, перхлорбензол; CAS № 118-74-1; молекулярна маса — 248,8. Чинна в Україні ГДК_{рз} гексахлорбензолу становить 0,9 мг/м³ [24]. Норматив експериментально обґрунтовано [25,26] за 20-30 років до визнання (1979 р.) і підтвердження (1987 р.) належності ГХБ до канцерогенів для тварин [15,27,28]. Так само на момент затвердження ГДК_{рз} невідомими залишалися типові для впливу ГХБ явища системної токсичності (передовсім порушення порфіринового обміну), а також деякі методичні рішення щодо оцінки токсичності і небезпечності речовин, офіційно узгоджені вперше у 1969 р. [12]. Тим не менше за період існування СРСР норматив не переглядався [8,9], а в сучасній Росії лише додатково до максимальної разової ПДК_{рз} на рівні 0,9 мг/м³ уведено середньозмінний норматив — 0,3 мг/м³ [23]. Проте у США аналог середньозмінної ГДК_{рз} (TWA) вже в 1995 р. становив 0,025 мг/м³ [20], а в останні роки його зменшено аж до 0,002 мг/м³ [17]. Покажемо, що істина пов'язана із нормативною величиною близько TWA "взірця" 1995 р.

Аргументацію на користь зменшення ГДК_{рз} = 0,9 мг/м³ запозичуємо передовсім з оригінальних матеріалів [25,26] та їх викладення у

вітчизняних довідниках [7,22,29-31]. Йдеться про чисельні значення смертельних (ЛК₅₀ — інгаляція, ЛД₅₀ — per os) та порогових (інгаляція) величин (табл. 4) і ретроспективну оцінку кумулятивних властивостей ГХБ на смертельному рівні (за описовою оцінкою автора [25,26] — яскраво виражених). Зауважимо тільки, що до табл. 4 включено обчислені згідно з МВ [5] інгаляційно-оральні коефіцієнти K_{i/o}, які знадобляться у подальшому (за їхнім сенсом інгаляційна токсичність перевищує оральну принаймні у 6 разів).

Токсикометричні параметри ГХБ [25,26]

Показники	Миша	Щур	Кіт	Кріль
ЛК ₅₀ , мг/м ³	4000	3500; 3600*	1600	200; 1800*
Lim _{ac} , мг/м ³	—	100	90	90
Lim _{ch} , мг/м ³	—	—	9	9
ЛД ₅₀ , мг/кг	4000	3500	1700	2600*
K _{i/o}	0,15	0.1-0,15	0,16	0,12-0,13

Примітки: * за [29]; з інших джерел: 50-60% котів і кролів загинуло при концентрації ГХБ у повітрі 1800-2000 мг/м³ [22,31]

Дані про інгаляційну токсичність ГХБ (табл. 4) отримано за умов 6-год запилювання 4 видів тварин, що для мишей утримувалися в 1,5 рази перевищує узгоджені після 1959 р. тривалості стандартних експозицій. Спосіб обчислення середніх смертельних величин не зазначений. Зважаючи на одне і друге, будемо виходити з ЛК₅₀ = 3600 мг/м³ для щурів і 1800 мг/м³ для кролів.

Дані про високу кумулятивну здатність ГХБ отримано у гострих (на кролях і щурах) і хронічних (на щурах) дослідів [25,26]. Зокрема, при інгаляційному надходженні ГХБ а) 4 з 5 кролів загинули після 20 затруєнь концентрацією 1/10 ЛК₅₀ (можливе значення коефіцієнта кумуляції за [32]: K_к < 2); б) у хронічному досліді (4 міс) концентрація 30-50 мг/м³ призвела до загибелі 60% щурів (K_к в межах 0,75-1,5). Подібні результати отримано також при ентеральному введенні ГХБ. Усі можливі значення K_к близькі до 1; за [30] K_к = 1.

Остаточна оцінка кумулятивних властивостей ГХБ за наведеними

даними потребує, однак, урахування результатів гострих дослідів. На рівнях мінімально смертельних концентрацій ГХБ (до 1500 мг/м³) початкові ознаки отруєння мишей і щурів утримувалися перші 2-3 дні, потім тимчасово зникали, але за 10-12 днів (після періоду уявного благополуччя) відновлювалися, а 1 миша і 1 щур загинули відповідно на 17 і на 55 доб [7]. Так само у віддалені терміни загинула частина щурів при концентраціях, близьких до ЛК₅₀ (3400-3600 мг/м³). За таких обставин середній час ET₅₀ загибелі

Таблиця 4

тварин в гострому досліді свідомо перевищує 2 доби, а можливе значення індексу кумуляції I_к ≥ 0,5. Обидві оцінки та особливості розвитку клінічної картини інтоксикації в часі вже самі по собі є ознаками надзвичайно сильної кумуляції [13,33,34]. Окрім того, в разі I_к > 0 оцінку роль K_к виконує стандартизований коефіцієнт кумуляції K^{ст}_к [35], який обчислюється за умовою K^{ст}_к = (1-I_к)·K_к. Відтак, виходячи з K_к = 1, за будь-якого значення I_к > 0 маємо K^{ст}_к < 1. Отже, навіть без посилань на канцерогенність можна стверджувати, що ступінь кумуляції ГХБ надзвичайно сильний.

Звернімося тепер до порогових концентрацій ГХБ (табл. 4), які було встановлено за показниками стану центральної нервової системи, змінами спектру білків сироватки крові, зв'язування амінокислот білками плазми, лужної рівноваги та морфологічного складу крові. Відповідні зони гострої, хронічної та біологічної дії становлять: Z_{ac} ≥ 35; 17,7; ≥ 20 для щурів, котів і кролів; Z_{ch} = Lim_{ac}/Lim_{ch} = 10 та Z_{biol} = 178 і

≥ 200 для котів і кролів. Формально це дозволяє віднести ГХБ до речовин сильного (а не надзвичайно сильного) ступеня кумуляції. Але, ніяким чином не беручи під сумнів безпосередні результати досліджень [25,26], зауважимо, що в світлі сучасних знань наведені у табл. 4 значення Lim_{ac} і Lim_{ch} уявляються завищеними.

Фактично упродовж наступних 30 років було виявлено (і висвітлено у згаданих вище довідниках і посібниках) більш типові характеристики впливу ГХБ (переважно при надходженні через травний канал). Такими виявилися: специфічні прояви отруєння людей у формі шкірної порфірії (зокрема, масові захворювання у Туреччині) та фотодерматозу за типом порфірії, відтворені також в експерименті на тваринах (у тому числі в роботі [36]); певні особливості індукції мікросомальних монооксигеназ печінки [37]; довготривале зв'язування речовини в організмі людини (переважне накопичення у жировій тканині, виділення з жіночим молоком) та в організмі диких і свійських тварин (включаючи перехід через плаценту мишей та щурів і накопичення в тканинах плоду); вочевидь пов'язані з цим явища фетотоксичності та тератогенності, тощо [31].

Услід за авторами праці [31] наголосимо два моменти: 1) період напіввиведення ГХБ у щурів становить 29 днів; 2) у гострому досліді такі показові ефекти, як збільшення активності мікросомальних ферментів печінки або вмісту цитохрому Р-450, викликалися дозою (per os) 10 мг/кг. Перше неминуче зумовлює надзвичайно сильну кумулятивну токсичність (хроноконцентраційну дію) вже за умов гострого досліді і в цьому розумінні прямо засвідчується наведеними вище даними про час загибелі тварин (до речі, у підгострих дослідіах на щурах при концентрації ГХБ у повітрі 400 мг/м³ по 4 год упродовж 30 діб тварини загинули в терміни від 6 до 62 діб від початку дослідіа [25]). Друге призводить до зони $Z_{ac} \geq 350$ (а не ≥ 35) стосовно щурів або $Z_{ac} \geq 200$ (а не ≥ 20) стосовно кролів та, вочевидь, розширює зону Z_{biol} до значень, характерних для речовин надзвичайно сильного ступеня кумуляції.

Таким чином, урахувуючи чи не

ураховуючи канцерогенність ГХБ, його слід віднести до категорії найбільш кумулятивних речовин. Тоді, виходячи з LK_{50} для щурів (3600 мг/м³) і кролів (1800 мг/м³), теоретично належні значення $\text{ГДК}_{рз}$ ГХБ за рівнянням (1) становлять відповідно 0,046 мг/м³ і 0,023 мг/м³. З позицій системного підходу цього достатньо, аби нормативом типу середньозмінної $\text{ГДК}_{рз}$ прийняти 0,03 мг/м³.

Збіжність пропонованої $\text{ГДК}_{рз}$ з американським аналогом 1995 р. (0,025 мг/м³) не є випадковою і з точки зору необхідної надійності нормативів [5] обмежує довіру до токсикологічної виправданості подальшого зменшення TWA до рівня 0,002 мг/м³ [17]. Надійність $\text{ГДК}_{рз} = 0,03$ мг/м³ стосовно зазначених вище LK_{50} (від 1800 до 3600 мг/м³) дорівнює $(1800-3600):0,03 = 60000-120000$ і відповідає надійності найбільш кумулятивних хімічних речовин у повітрі робочої зони та лімітів доз іонізуючої радіації для персоналу категорії А. Аналогічно обчислена надійність TWA = 0,002 мг/м³ сягає 900000-1800000, що характерно вже для нормативів хімічних речовин такого ж ступеня кумуляції або радіонуклідів в атмосферному повітрі, а не в повітрі робочої зони [1,2]. Для порівняння: надійність чисельно найменших з усіх відомих у США [10] сучасних TWA таких доведених канцерогенів для людини, як бензол (PEL TLV REL = 0,32 мг/м³; REL — Recommended Exposure Limits — нормативи, що розробляються US NIOSH [10]) або вінілу хлорид (PEL = TLV = 2,6 мг/м³), виходячи з відповідних $\text{LK}_{50} = 24000$ мг/м³ та 260000 мг/м³ [21], знаходиться в межах 75000-100000.

На відміну від цих двох речовин, ГХБ як канцероген досі залишається в групі 2В [10]. За [17] походження TWA = 0,002 мг/м³ номінально також не пов'язано з його канцерогенністю: в основу нормативу покладені інші критичні ефекти (TLV Basis-Critical Effects) — ураження печінки, метаболічні розлади. Натомість нормативи для населення, запропоновані ФАО/ВООЗ та Агенцією із захисту довкілля США (US EPA) у різні роки після виявлення канцерогенності ГХБ, мають певний зв'язок із тими або іншими

оцінками канцерогенного ризику (прийнятним часто обирається ризик 10^{-5} за розрахункову тривалість життя). Останнє безпосередньо стосується, зокрема, таких нормативів, як аналоги ГДК у воді ($\text{ГДК}_в$, мг/л), але не аналогів допустимої добової дози (ДДД, мг/кг маси тіла людини), котра зазвичай обмежує сумарне надходження конкретної речовини з їжею (переважна частина ДДД), водою та атмосферним повітрям. Цим від самого початку закладається неминуча суперечність поміж нормативами типів $\text{ГДК}_в$ і ДДД, тим більше, що "повышенный риск, связанный с пищевыми продуктами, воздухом, профессией и т.д., является дополнительным к риску, обусловленному питьевой водой" [27, с. 53]. Відповідні нормативи зіставлені у табл. 5, у тому числі — задля подальшого порівняння з вимогами системного підходу за умови [5]: $\lg \text{ДДД} = \lg \text{ГДК}_{рз} - (2,125 \pm 0,35) - \lg K_{i/o}$. (3)

Із даних, наведених у табл. 5, випливає наступне.

1. Оцінки канцерогенного ризику, які за різними математичними моделями можуть призводити до GV від 0,00001 до 0,001 мг/л, потребують, очевидно, критичного ставлення не тільки до вибору моделі, а й до самої ідеї розв'язання токсикологічних задач подібними способами. У цьому розумінні вельми показова позиція експертів US EPA: а) MCL ГХБ встановлено на рівні у 5 разів вищому, ніж це відповідало б їхній власній оцінці ризику на нібито належному рівні 10^{-5} ; б) застосування методології оцінки ризику з метою регламентування канцерогенів в останні роки ними, по суті, практично припинено [16].
2. Сучасна $\text{GV} = 0,001$ мг/л = $\text{ГДК}_в$ = MCL (те саме — новітній російський норматив у воді [42]) хоч і в 100 разів перевищує GV "взірця" 80-х років минулого століття, однак і тепер становить за дозою лише 3,6% RfD або 4,8% від ДДД чи скасованої TDI. Однак дві дози, що різняться між собою "тільки" у 30 разів (зокрема, MCL за дозою і RfD) так само ані теоретично, ані практично не можуть бути прийнятно надійними одночасно (не кажучи вже про різницю у 3000 разів

ГДК_в і ДДД гексахлорбензолу та їхні аналоги за даними
ФАО/ВООЗ та US EPA

Країни	ГДК _в та аналоги		ДДД та аналоги, мг/кг	Джерело	ГДК _в та аналоги (за дозою) у % від RfD
	мг/л	ризик			
Україна	ГДК _в = 0,001	—	ДДД = 0,0006	[24] та попередні нормативні документи	3,6
ФАО/ ВООЗ	GV = 0,00001 (80-ті роки)	10 ⁻⁵	TDI = 0,0006 (скасовано у 80- ті роки) —	[27]	0,036
	GV = 0,001 (90-ті роки)	10 ⁻⁵		[15,38]	3,6
США	MCL = 0,001	0,5·10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ на рівні 0,002 мг/л)	RfD = 0,0008	[39,40]	3,6

Примітки: 1. GV (guideline values) — рекомендовані значення, MCL (maximum contaminant level) — рівень максимальної контамінація для питної води; TDI (tolerable daily intake) — толерантна добова доза; RfD (reference dose) — добова референтна доза;

2. Перерахунок ГДК_в та її аналогів на дозу — стосовно умовної людини масою тіла 70 кг, яка вживає за добу 2 л води [41].

поміж RfD і GV "взірця" 80-х років). Не дивно, що ФАО/ВООЗ загалом уникає, а US EPA, навпаки, часто практикує паралельне встановлення RfD і MCL (resp. TDI та GV) канцерогенних речовин.

3. Практична збіжність TDI = 0,0006 мг/кг = ДДД і RfD = 0,0008 мг/кг наводить на думку, що скасування TDI було такою самою помилкою з боку експертів ФАО/ВООЗ, як і рекомендація GV "взірця" 80-х років. У такому разі тим більш доцільно порівняти RfD із TLV = 0,002 мг/м³.

Зазначений TLV у перерахунку на дозу для умовної людини масою тіла 70 кг, яка вдихує за зміну 10 м³ повітря [41], становить 0,00029 мг/кг, тобто 35,7% від RfD. Проте

RfD розповсюджується на все населення США, а отже, людина, яка у цій країні не має професійного контакту з ГХБ, може щоденно упродовж цілого життя отримувати (у складі RfD) удвічі більшу дозу, ніж практично здорова людина працездатного віку за кожний з п'яти робочих днів на тиждень упродовж трудового стажу. Таке співвідношення TLV/RfD за дозою — очевидний токсикологічний нонсенс, а ГХБ — один із поодиноких подібних винятків у нормативних документах ACGIH та US EPA серед проаналізованих нами TLV і RfD 75-ти речовин.

Згідно з МВ [5], при однаковій інгаляційній та оральній токсичності речовин системно коректне співвідношення за дозою ГДК_{рз}/ДДД = 10-50, за рівнянням

(3) — з поправкою на інгаляційно-оральний коефіцієнт K_{i/o} (для ГХБ K_{i/o} = 0,15, табл. 4). Результати відповідних розрахунків наведені у табл. 6 (стосовно людини масою тіла 60 кг у разі ДДД = 0,0006 мг/кг).

Як бачимо, виходячи із пропонуваної ГДК_{рз} = 0,03 мг/м³, значення ДДД = 0,00067-0,0033 мг/кг. Отже, зважаючи на канцерогенність ГХБ, найжорсткішим результатом (0,00067 мг/кг) обопільно підтверджується правомірність саме такої ГДК_{рз} та офіційно прийнятої ДДД. Щодо трьох чинних нормативів ГХБ у повітрі робочої зони перевищення зазначеної ДДД, навіть хоча б у понад 80 разів (Росія), за зрозумілих причин є так само неприйнятним, як і TLV, що становить лише частину RfD.

Таблиця 6

Пропоновані і чинні нормативи ГХБ у повітрі робочої зони,
їхні фактичні і можливі співвідношення із ДДД

Країна	ГДК _{рз} (аналоги)		ГДК _{рз} /ДДД за дозою	Діапазон теоретично дозволених значень ДДД, мг/кг
	мг/м ³	мг/кг		
Належне значення	0,03	0,005	8,33	0,00067-0,0033
Україна	0,9*	0,15	250,00	0,02-0,1
США	0,002	0,00033	0,55	0,000045-0,00022
Росія	0,3	0,05	83,33	0,0067-0,033

Примітка: * Максимально разова ГДК_{рз} (решта — середньозмінні нормативи).

Гідразин та його похідні

З огляду на існування групового нормативного рішення щодо ГДК_{рз} гідразину та його похідних нижче розглядаються: гідразин (CAS № 302-01-2, молекулярна маса м.м. — 32,05), гідразину гідрат (CAS № 7803-57-8, м.м. — 50,05), метилгідразин (CAS № 60-34-4, м.м. — 46,1), 1,1-диметилгідразин (CAS № 57-14-7, м.м. — 60,1), 1,2-диметилгідразин (CAS № 540-73-8, м.м. — 60,1), фенілгідразин (CAS № 100-63-0, м.м. — 108,1) та ін. Згадані сполуки є доведеними канцерогенами для тварин, а диметилгідразини — ймовірними канцерогенами для людини [10,17,28,43].

Чинна в Україні ГДК_{рз} становить 0,1 мг/м³, є максимальною разовою і розповсюджується на сам гідразин (вільну основу) та будь-які його похідні [9] за винятком хіба що 1,2-диметилгідразину [11]. У Росії цей груповий норматив (ПДК_{рз}) перетворено на середньозмінний, до якого додано максимальний разовий (0,3 мг/м³), але для гідразину сульфату та фенілгідразину гідрохлориду окремо визначені максимальні разові величини на рівні 0,1 мг/м³ [23]. Окрім того, для 1,1-диметилгідразину російськими авторами [43] розроблено ПДК_{рз} = 0,1 мг/м³ (очевидно, як максимальний разовий норматив) та деякі інші його нормативи, що згадуватимуться пізніше. Відомі у США аналоги ГДК_{рз} гідразину і трьох його похідних наведені у табл. 7. У 60-х роках минулого століття, коли в колишньому СРСР приймалося офіційне нормативне рішення щодо ГДК_{рз} = 0,1 мг/м³, середньозмінний TLV (TWA) гідразину дорівнював 1,3 мг/м³ [44,45]. Після 1976 р. TLV був зменшений спочатку в 10 разів [20], пізніше — вдруге ще в 10 разів [17], тобто до 0,013 мг/м³. За цей період істотно зменшені також TLV метил-, 1,1-диметил- та фенілгідразину. При цьому, оминаючи останній, три інші сучасні TLV = 0,01 ppm, що фактично також виступають як груповий норматив (невелика різниця значень у перерахунку на мг/м³ зумовлена різницею у відносній молекулярній масі речовин) та всі три загалом добре узгоджуються з рекомендаціями US NIOSH щодо REL-C на 120 хвилин. Тим не менше, нормативи US OSHA (PEL) все ще залишаються на рівнях TLV "взірця" 1976 р., а ГДК_{рз}

Таблиця 7

Нормативи гідразину та його похідних у повітрі робочої зони за даними ACGIN (TLV) та US NIOSH (REL) [10,17,19]

Речовини	TLV-TWA, мг/м ³		TLV basis-critical effects (2003 р.)	REL-C на 120 хв. (1994 р.)
	1976 р.	2003 р.		
Гідразин	1,3	0,013	irritation, liver	0,04
Метилгідразин	0,35 (C)	0,019	irritation, liver	0,08
(монометилгідразин)	1,0	0,025	irritation	0,15
1,1-Диметилгідразин	22,0	0,44	neoplasia, dermatitis, anemia	0,6
Фенілгідразин				

Примітки: 1. У частинах на мільйон (ppm) значення TLV фенілгідразину — 0,1 ppm, решти речовин — 0,01 ppm (C — рівень, що не може бути перевищений за будь-які 15 хв);

2. Нормативи US OSHA (PEL) станом на 1993 р. тотожні значенням TLV станом на 1976 р. [10].

гідразину 0,1 мг/м³ дорівнює геометричному середньому між значеннями сучасних TLV і PEL.

Таким чином, подальшому сукупному аналізу підлягають PEL = 1,3 мг/м³, ГДК_{рз} = 0,1 мг/м³ і сучасний TLV = 0,013 мг/м³ для гідразину. Покажемо, що найбільш наближеним до рівня мінімальної токсикологічної надійності уявляється саме TLV.

1. За даними US NIOSH [20], концентрації, які в разі гострого отруєння створюють безпосередню загрозу для життя або здоров'я людини (IDLH), становлять: для гідразину — 88 ppm = 104,9 мг/м³, метилгідразину — 50 ppm = 94,3 мг/м³, 1,1-диметилгідразину — 50 ppm = 122,9 мг/м³. Близькими до цього є деякі відомі ЛК₅₀ для щурів за умов 4-годинної експозиції, а саме: гідразину — 156,4 мг/м³ [46] або метилгідразину — 140 мг/м³ [47]. Тоді стосовно гідразину співвідношення IDLH або ЛК₅₀, з одного боку, і PEL, ГДК_{рз} або сучасний TLV, з іншого боку, дорівнюють, відповідно, 81-120; 1049-1564 і 8069-12031. Зрозуміло, що перші два співвідношення абсолютно не сумісні з уявленнями про належну надійність нормативів надзвичайно кумулятивних речовин (канцерогенів і неканцерогенів).

2. У двох різних дослідженнях англо-

мовних авторів за умов 6-місячного інгаляційного надходження гідразину в концентраціях 6 мг/м³ або 6,5 мг/м³ (по 6 год 5 днів на тиждень) констатовано збільшену смертність щурів Wistar та мишей ICP [48]. За такої потужної кумулятивної здатності речовини на смертельному рівні (тим потужнішою, чим чисельно більшим є можливе значення ЛК₅₀) не викликає довіри безпечність не тільки PEL, але й ГДК_{рз}.

3. Безпосередніми контраргументами щодо ГДК_{рз} є фактичні результати наступних досліджень.

3.1. За даними [44], у 7-міс дослідях на щурах і кролях хронічна інтоксикація гідрaziном гідратом виникала під впливом концентрацій 1,5-0,9 мг/м³, а патологічні зрушення у робітників (анемія, гіпохолестеринемія, зміни артеріального тиску тощо) спостерігалися при концентраціях 0,1-0,05 мг/м³ у повітрі робочої зони. Відповідно автори рекомендували ГДК_{рз} = 0,01 мг/м³, проте офіційного перегляду нормативу, на жаль, не відбулося.

3.2. У роботі [45] за умов 7-міс хронічних дослідів на щурах концентрації гідразину 0,1-0,8 мг/м³ (фактично в діапазоні 0,1-1,0 мг/м³) оцінюються в тексті як діючі, у висновках — вже як близькі до порогових, однак із

тим, що "учитывая обратимость возникших хронических нарушений, а также значительный интервал, отделяющий хронически действующие концентрации от смертельно действующих, можно расположить величину допустимой концентрации паров гидразина для производственных помещений в непосредственной близости от порога хронического действия и рекомендовать в качестве предельно допустимой концентрации 0,0001 мг/л" (с. 80) (пізніше концентрація 1 мг/м³ згадується в літературі як безсумнівний Limch, [14]). Цим, власне, й вичерпується мотивація встановлення ГДК_{рз} = 0,1 мг/м³ попри те, що об'єктивно матеріали роботи [45] явно потребували удесятеро меншого нормативного значення.

3.3. За даними [49], за умов інгалаційного надходження гідрозину упродовж усього періоду вагітності щурів порогом його ембріотоксичної дії є 0,1 мг/м³. Автор запропонував зменшити чинну ПДК_{рз} = 0,1 мг/м³ (resp. ГДК_{рз}) з урахуванням специфічної дії гідрозину (офіційно до уваги не прийнято).

3.4. За даними [50], у хронічних дослідках на щурах пороговими і неефективними величинами гідрозину за показниками впливу на генеративну функцію виявилися відповідно: при інгалаційному надходженні (4 міс по 5 год 5 днів на тиждень) — 0,13±0,02 мг/м³ і 0,01±0,002 мг/м³, при надходженні per os із питною водою (6 міс) — 0,018±0,0019 мг/л і 0,002±0,0002 мг/л. Авторами було ще раз піднято (але надалі залишено без офіційних наслідків) питання про доцільність перегляду обох нормативів, чинних і в Україні, і в Росії ще й дотепер (у воді чинна ГДК_в = ПДК_в = 0,01 мг/л, [42,51]).

3.5. За обчисленнями, наведеними в праці [52], канцерогенний ризик на рівні ПДК_{рз}=ГДК_{рз}=0,1 мг/м³ становить: для гідрозину — 9,2·10⁻² (інакше ≈10⁻¹); 1,1-диметилгідрозину — 1,9·10⁻²; 1,2-диметилгідрозину — 2,1·10⁻¹. Відповідно для сучасного TLV гідрозину (0,013 мг/м³) ризик залишається на рівні, близькому

до 10⁻². Подібні розрахунки доповнюють інформацію про неадекватність ГДК_{рз} = 0,1 мг/м³ (resp. усіх чинних у Росії ПДК_{рз} сполук гідрозину) та можливу недостатню надійність сучасного TLV.

Варто додати, що за [52] надто високими виявилися також канцерогенні ризики на рівнях нормативів гідрозину у воді (ПДК_в = 0,01 мг/л, ризик ≈5·10⁻³) та атмосферному повітрі (ПДК_а = 0,001 мг/м³, ризик ≈5·10⁻³), тобто сумарний ризик наближається до 10⁻², як і в разі TLV. Безпосередньо з позицій системного підходу подібна неузгодженість властива також оприлюдненим в останні роки у Росії нормативам 1,1-диметилгідрозину для населення, а саме ПДК_в = 0,02 мг/л (за санітарно-токсикологічною ознакою шкідливості) та ПДК_а = 0,001 мг/м³ (середньодобова і максимальна разова одночасно) за умови, що офіційно прийнята у цій країні допустима добова доза ДСД = 0,0003 мг/кг маси тіла людини призначена для урахування та оцінки фактичного надходження речовини з усіх джерел, включаючи харчові продукти [43]. Адже в перерахунку на дозу 1,1-диметилгідрозину вже сама ця ПДК_а дорівнює цілій ДСД, ПДК_в перевищує її утричі, а разом 4 ДСД = 0,0012 мг/кг, що практично унеможлиблює токсикологічно осмислене зменшення ПДК_{рз} (resp. групової ГДК_{рз}) хоча б до рівня 0,01 мг/м³ за дозою (оскільки 0,01 мг/м³ · 10 м³ : 70 кг = 0,0014 мг/кг) і, вочевидь, потребує корекції всіх трьох нормативів для населення як таких. До того ж згадана ПДК_в 1,1-диметилгідрозину ще й суперечить чинному водно-санітарному законодавству Росії, де фігурує ОДУ = 0,00006 мг/л [42], або — за дозою — лише 1% від ДСД.

Таким чином, є достатні підстави стверджувати, що групова ГДК_{рз} гідрозину та його похідних підлягає істотному зменшенню і в будь-якому разі не повинна перевищувати 0,01 мг/м³, але постають питання щодо її належного конкретного значення (принципово — також і значень нормативів для населення) та правомірності встановлення єдиного групового нормативу для всіх похідних гідрозину у повітрі робочої зони, зважаючи на токсичність різних його сполук.

У табл. 8 і 9 наведені відомі з літератури ЛК₅₀ (інгалація) і ЛД₅₀ (per os) гідрозину та його похідних. Із зіставлення ЛК₅₀ (табл. 8) випливає, що гідрозин насправді належить до потужних хроноконцентраційних (resp. висококумулятивних) речовин. Це засвідчується різним часом загибелі щурів залежно від концентрації гідрозину (можливе значення індексу кумуляції I_к = 1-156,4/750 = 0,79), пізньою загибеллю тварин під впливом гідрозину гідрату та різночасовими ЛК₅₀ метилгідрозину для щурів і мишей і 1,1-диметилгідрозину для щурів і собак. За стандартних умов гострих дослідів (експозиція 4 год для щурів і 2 — для мишей із двотижневим спостереженням за тваринами після експозицій) визначені тільки ЛК₅₀ гідрозину і метилгідрозину, які згадувалися вище, та ЛК₅₀ 1,2-диметилгідрозину для щурів. Порівняно з двома першими 1,2-диметилгідрозин виявився у 5-6 разів менш токсичним. Щоправда, це можна розглядати й як додатковий аргумент на користь групової ГДК_{рз}, орієнтованої на більш токсичні сполуки гідрозину.

Стосовно 1,1-диметилгідрозину, об'єднуючи 4 різночасові ЛК₅₀ для щурів ізоефективною залежністю час t (год) — концентрація C за формулою Габера — Лазарева [53], отримуємо: lg C = -1,69 lg t + 3,39 (коефіцієнт кореляції r = -0,98). Звідси на час t=4 год ЛК₅₀ = 236 мг/м³. Так само об'єднуючи дві ЛК₅₀ метилгідрозину для мишей, отримуємо lg C = -0,56 lg t + 2,38, звідки на час t=2 год ЛК₅₀ = 163 мг/м³. Отже, інгалаційну токсичність гідрозину, метил-, 1,1-диметилгідрозину можна вважати практично збіжною.

На жаль, для дещо більш токсичного гідрозину гідрату, як і для менш токсичного 1,2-диметилгідрозину (табл. 8), відомі лише по одній смертельній концентрації. Тому до гідрозину гідрату повернемося після обговорення оральної токсичності (табл. 9), додатково посилаючись при цьому на наступну оцінку токсичності гідрозину і гідрозину гідрату Спеціальною групою ВООЗ: "Показатели LD₅₀ для крыс и мышей при пероральном, внутривенном и внутрибрюшинном введении существенно не зависели от пути введения и колебались от 55 до 64 мг/кг для крыс и от 57 до 82 мг/кг для мышей (свободное основание или гид-

Інгаляційна токсичність (ЛК₅₀) гідразину та його похідних

Речовина	Вид тварин	Експозиція, год	ЛК ₅₀ , мг/м ³	Джерело
Гідразин	Щури (дорослі)	4	156,4±9,8	[46]
	Щури	4	750* (швидка загибель)	[48]
	Миші	4	330* (швидка загибель)	[48]
Гідразину гідрат	Щури	2	80-100 (загибель на 3-10 доби)	[44]
Метилгідразин (монометил-гідразин)	Щури	1	20000	[47]
	Щури	4	9820	"
	Миші	1	3350	"
	Миші	4	580	"
	Мурчаки	4	420	"
	Собаки	4	100	"
	Мавпи	1	53500	"
1,1-Диметил-гідразин	Щури	0,25 (15 хв)	8700	"
	Щури	0,5 (30 хв)	2400	"
	Щури	1	20000	"
	Щури	2	9820	"
	Миші	4	3350	"
	Мурчаки	4	580	"
	Собаки	4	420	"
	Собаки	0,08 (5 хв)	100	"
	Собаки	0,25 (15 хв)	53500	"
	Собаки	0,25 (15 хв)	8700	"
1,2-Диметил-гідразин	Щури	4	2400	"
1,2-Диметил-гідразин	Щури	4	830	"

Примітка: * за умов 2-год статичного затруювання щурів і мишей смертельними для найменш стійких тварин виявилися початкові концентрації 1000-2000 мг/м³, які зберігалися у камерах упродовж перших 20-30 хв [45].

разина гідрат)" [48, с. 35].

Зауважимо, однак, що у табл. 9 серед значень ЛД₅₀ для щурів знаходимо також ЛД₅₀ гідразину гідрату 129 мг/кг, а ЛД₅₀ інших похідних, виключаючи гідразину сульфат, в межах від 70,7 до 188 мг/кг. Скористаємось цими даними і відповідними ЛК₅₀ (табл. 8) для визначення орієнтовних інгаляційно-оральних коефіцієнтів K_{i/o} для щурів масою тіла 0,2 кг за умови [5]: K_{i/o} = 0,088 ЛК₅₀/ЛД₅₀ (із тим застереженням, що самі ЛК₅₀ і ЛД₅₀ отримані різними авторами у різні роки тощо).

Почнемо з гідразину гідрату, приймаючи, що 4-год ЛК₅₀ приблизно удвічі менша ніж 2-год (80-100 мг/кг), тобто 40-50 мг/м³. Тоді K_{i/o} ≈ 0,088 (40-50)/129 ≈ 0,027-0,034.

Для решти речовин маємо:
гідразин — K_{i/o} = 0,088 · 156,4/(64-60) = 0,22-0,23;
метилгідразин — K_{i/o} = 0,088 · 140/(70,7-33,0) = 0,17-0,37;
1,1-диметилгідразин — K_{i/o} = 0,088 · 237/122 = 0,17;
1,2-диметилгідразин — K_{i/o} = 0,088 · 830/166 = 0,44.

Як бачимо, тільки K_{i/o} гідразину гідрату істотно відхиляється від решти значень. Відтак, очевидно, прийнятною орієнтовною оцінкою групового K_{i/o} уявляється K_{i/o} = 0,2 (інгаляційна токсичність у п'ятеро перевищує оральну). Тоді у сукупності з характеристиками неінгаляційної токсичності гідразину та гідразину гідрату, наведеними Спеціальною групою ВООЗ (55-64 мг/кг для щурів, [48]), інга-

ляційна токсичність обох речовин для щурів за стандартних умов дослідів мала би бути практично збіжною: K_{i/o} = 0,2 = 0,088·ЛК₅₀/(55-64), звідки ЛК₅₀ = 125-145 мг/м³.

Таким чином, операціональним значенням ЛК₅₀ розглянутої групи сполук логічно прийняти ЛК₅₀ = 150 мг/м³ при можливому значенні K_{i/o} = 0,2. Відповідно діапазон можливих системно коректних значень ГДКрз гідразину та його похідних як сполук надзвичайно сильного ступеня кумуляції знаходимо за рівнянням (1), а саме:

$$\lg \text{ГДК}_{\text{рз}} = \lg 150 - (4,54 \pm 0,35), \quad (4)$$

звідки ГДК_{рз} = 0,002-0,01 мг/м³. Верхня межа цього діапазону безпосередньо повертає нас до результатів досліджень вітчизняних авторів

Таблиця 9

Оральна токсичність (ЛД₅₀) гідразину та його похідних

Речовина	Вид тварин	ЛД ₅₀ , мг/кг	Джерело
Гідразин	Миші	80	[29,54]
	Миші	59	"
	Щури	60	"
Гідразину гідрат	Миші	83±3,6	[55]
	Щури	129±6,9	"
	Мурчаки	40	"
	Мурчаки	26	[48]
	Кролі	35	"
	Кролі	55	[55]
Метилгідразин	Щури, миші	33	[56]
	Щури	70,7	[47]
1,1-Диметилгідразин	Миші	265	"
	Щури	122	"
1,2-Диметилгідразин	Миші	36	"
	Щури	166	"
Фенілгідразин	Миші	175±7,6	[55]
	Щури	188±10,2	"
	Мурчаки	80	"
	Кролі	80	"
Гідразину сульфат	Миші	740	[57]
	Щури	670	"

1960-1984 рр. (п.п. 3.1-3.4) і сучасних нормативних рішень ACGIH та US NIOSH (табл. 7). Однак, враховуючи канцерогенність цієї групи сполук, надійність потенційної ГДК_{рз} = 0,01 мг/м³ є недостатньою (ЛК₅₀/ГДК_{рз} = 150/0,01 = 15000). Отже, належним значенням ГДК_{рз} слід вважати 0,002 мг/м³ як середньозмінний норматив при утрічі більшій максимальній разовій ГДК_{рз}.

Далі, виходячи із запропонованої середньозмінної ГДК_{рз} = 0,002 мг/м³ та K_{i/o} = 0,2 для групи сполук гідразину, за рівнянням (3) належне найжорсткіше значення ДДД = 0,00003 мг/кг. Це удесятеро нижче прийнятої у Росії ДСД 1,1-диметилгідразину, але дозволяє зрозуміти правдивий сенс його орієнтовного допустимого рівня у воді: ОДУ = 0,00006 мг/л і становить 10% від запропонованої ДДД = ДСД, що відповідає практиці ФАО/ВООЗ та US EPA, хоч і не спростовує правомірність нормування речовини у кожному позавиробничому середовищі незалежно від можливого одночасного її надходження з усіх джерел. Іншими словами, корекція ГДК_{рз} закономірно вимагатиме адекватної ко-

рекції нормативів для населення.

Наведені матеріали безпосередньо стосуються 5-ти речовин: гідразину, трьох його метильованих сполук та гідразину гідрату, кожна з яких має свій номер CAS. Достатніх підстав розповсюджувати будь-яку групову ГДК_{рз} на всі інші сполуки гідразину поки що не бачимо. Тому у нормативних документах України, очевидно, було б доцільно замість єдиної ГДК_{рз} гідразину та його похідних увести окремими рядками ГДК_{рз} перелічених п'яти речовин.

Висновки

1. Враховуючи властивості 1,3-бутадієну як надзвичайно кумулятивної речовини за показниками системної токсичності та канцерогенності, пропонується зменшити його єдину в цей час максимальну разову ГДК у повітрі робочої зони зі 100 мг/м³ до 10 мг/м³ і водночас увести визначальний середньозмінний норматив на рівні 3 мг/м³. Можливий, хоч і не оптимальний варіант, за аналогією із прийнятим тепер у Росії, залишити єдиний норматив у формі макси-

мально разової ГДК_{рз} на рівні 3 мг/м³.

2. Відомі сучасні нормативи гексахлорбензолу у повітрі робочої зони становлять: в Україні — 0,9 мг/м³ (максимально разовий), у Росії — 0,9/0,3 мг/м³, у США — 0,002 мг/м³ (середньозмінний). За рівнями надійності та за співвідношеннями між нормативами для працівників і для населення всі три не узгоджуються з доступними експериментальними та епідеміологічними даними, суперечать логіці токсикологічних закономірностей та вимогам системного підходу. На підставі аналізу наведених матеріалів згідно з методичними вказівками [5], рекомендовано середньозмінну ГДК_{рз} = 0,03 мг/м³, яку доцільно доповнити утрічі більшою максимально разовою ГДК_{рз} (0,09 мг/м³). У разі орієнтації на збереженні у санітарному законодавстві України тільки максимальної разової нормативу гексахлорбензолу таким слід вважати 0,03 мг/м³.

3. Чинна в Україні ГДК_{рз} гідразину та його похідних (0,1 мг/м³), як і відповідні її російські аналоги, перевищують сучасні американські TLV гідразину (0,013 мг/м³) та його метильованих сполук, причому TLV гідразину фактично відтворює правомірні для свого часу, але офіційно не прийняті до уваги нормативні рекомендації, експериментально обґрунтовані ще у 60-80-х р дослідниками колишнього СРСР. На сьогодні ГДК_{рз} гідразину та його похідних потребує корекції з огляду на надзвичайно високу кумулятивну здатність речовин-канцерогенів. Застосування системного підходу до аналізу наведених матеріалів є достатньою підставою для рекомендації середньозмінної ГДК_{рз} гідразину, гідразину гідрату, метилгідразину, 1,1-диметилгідразину та 1,2-диметилгідразину на рівні 0,002 мг/м³ і максимальних разових ГДК_{рз} на рівні 0,006 мг/м³ (окремо для кожної речовини). Інші сполуки гідразину потребують додаткового вивчення. При традиційній орієнтації переважно на максимальні разові ГДК_{рз} перелічених речовин такими слід обрати 0,002 мг/м³.

1. Гжегоцкий М.Р., Штабский Б.М. Ксенобиотики в окружающей среде: физиолого-токсикологические основы системного подхода к обоснованию нормативов химической безопасности человека // Журн. АМН України. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 575-590.
2. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р. Профилактическая токсикология и прикладная физиология: общность проблем и пути решения. — Львов: Наутилус, 2003. — 342 с.
3. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р., Федоренко В.І. Про шляхи розвитку санітарного законодавства з хімічної безпеки працюючих // Гиг. труда. — К., 2001. — Вып. 32. — С. 198-207.
4. Пластунов Б.А. Про ступінь збіжності та шляхи гармонізації національної нормативної бази ксенобіотиків у повітрі робочої зони зі світовими стандартами // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — № 4. — С. 39-46.
5. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих хімічних речовин у різних середовищах на основі системного підходу. Методичні вказівки МВ 1.1.5.-88-02: Видання офіційне (затв. Постановою Головного державного санітарного лікаря України 12.04.2002 р., № 14). — К., 2002. — 40 с.
6. Тимофиевская Л.А. Принципы обоснования ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны / Профилактическая токсикология: Сборник учебно-методических материалов. — М.: ЦМП ГКНТ, 1984. — Т. 2, ч. 1. — С. 37-51.
7. Вредные вещества в промышленности / Под ред. Н.В.Лазарева. — Л.: Госхимиздат, 1963. — Т. 1. — Органические вещества — 832 с. — Т. 2. — Неорганические и элементоорганические соединения. — 620 с.
8. Санитарные нормы проектирования промышленных предприятий. СН 245-71. — М.: Стройиздат, 1972. — 96 с.
9. ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. — М., 1988. — 76 с.
10. Guide to Occupational Exposure Values. — Cincinnati: ACGIH, 2003. — 158 p. 11. Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини. Гігієнічний норматив, затв. МОЗ України 13.01.2006 р., № 7 / СЕС. Профілактична медицина. — 2006. — № 2. — С. 10-15.
12. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов № 286-69. — К., 1969. — 160 с. — № 4263-87. — К., 1988. — 210 с.
13. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. А.А.Каспарова и И.В.Саноцкого. — М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. — 426 с.
14. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. — М.: Медицина, 1975. — 328 с.
15. Руководство по контролю качества питьевой воды. Рекомендации. — Женева: ВОЗ, 1994. — 2 изд., Т. 1. — 257 с.
16. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. — Екатеринбург: Издательство АМБ, 2001. — 244 с.
17. TLVs and BEIs. Based on the Documentations of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. — Cincinnati: ACGIH, 2000. — 193 p. — 2003. — 202 p.
18. Баткина И.Б. О предельно допустимой концентрации паров дивинила в воздухе рабочих помещений // Гиг. и санитар. — 1966. — № 12. — С. 18-22.
19. TLVs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Workroom Environment with Intended Changes for 1976. — Cincinnati: ACGIH, 1976. — 94 p.
20. Respirator selection guide. — 3M 1995. — 88 p.
21. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенопроизводные углеводородов / Под ред. В.А.Филова. — Л.: Химия, 1990. — 732 с.
22. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества / Под ред. Н.В.Лазарева и Э.Н.Левиной. — Л.: Химия, 1976. — Т. 1. — 592 с.
23. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.1313-03. — М., 2003. — 335 с.
24. 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.
25. Савицкий И.В. Гигиеническая и токсикологическая характеристика новых фунгицидов — гексахлорбензола и пентахлорнитробензола. / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1959. — 19 с.
26. Савицкий И.В. Токсикологическая характеристика нового протравителя гексахлорбензола / В кн.: Гигиена, токсикология и клиника новых инсектофунгицидов (под ред. Л.И.Медведя). — М.: Медгиз, 1959. — С. 272-277.
27. Руководство по контролю качества питьевой воды. Рекомендации. — Женева: ВОЗ, 1986. — Т. 1. — 126 с.
28. Канцерогенные вещества / Материалы Международного агентства по изучению рака. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
29. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. — М.: Медицина, 1977. — 240 с.
30. Справочник по пестицидам: Гигиена применения и токсикология / Под ред. А.В.Павлова. — К.: Урожай, 1986. — 432 с.
31. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения / Под ред. В.А.Филова и Л.А.Тиунова. — Л.: Химия, 1994. — 688 с.
32. Каган Ю.С. Коэффициент кумуляции как количественный показатель кумулятивного действия ядов / Фармакол. и токсикол. — К.: Здоров'я, 1964. — С. 231-237.
33. Штабский Б.М. Количественная оценка явлений кумуляции // Гиг. санитар. — 1973. — № 8. — С. 24-28.
34. Штабский Б.М. О методике определения токсичности и кумулятивности веществ в остром опыте // Гиг. труда проф. заболел. — 1974. — № 2. — С. 26-28.
35. Штабский Б.М., Каган Ю.С. К оценке кумулятивных свойств химических веществ по индексу и стандартизованному коэффициенту кумуляции // Гиг. и санитар. — 1974. — № 3. — С. 65-67.
36. Каган Ю.С., Светлый С.С., Федоренко В.И., Штабский Б.М. Проблема качественного и количественного прогнозирования хронического действия комбинаций химических веществ / Комбинированное и изолированное действие химических веществ на организм. — Ереван, 1989. — С. 10-13.
37. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 280 с.
38. Guidelines for drinking-water quality. Tables of guideline values / From unedited draft manuscript. — Geneva: WHO, 1993. — P. 29-37.
39. Drinking water regulations and health advisories by Office of Water U.S. Environmental Protection Agency. —

- Washington, 1991. — 10 p.
40. National Primary Drinking Water Standards. — Washington: U.S. EPA. Office of water, 2002. — 7 p. (<http://www.epa.gov/safewater>)
 41. Человек. Медико-биологические данные (публикация № 23 Международной комиссии по радиологической защите). — М.: Медицина, 1977. — 496 с.
 42. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Гигиенические нормативы ГН 2.1.5.1315-03; ГН 2.1.5.1316-03. — М., 2003. — 214 с.
 43. Ильин Л.А., Кушнев В.С., Горшкова Р.Б., Селиванова Л.Н. Несимметричный диметилгидразин (гептил) как приоритетный экотоксикант / II-й съезд токсикологов России. Тез. докладов. — М., 2003. — С. 7-8.
 44. Веллинг Е.И., Преображенская А.А. Токсикологическая характеристика гидразин-гидрата // Гиг. труда проф. заболевл. — 1960. — № 8. — С. 27-32.
 45. Кулагина Н.К. Токсикологическая характеристика гидразина / Токсикология новых промышленных химических веществ (под ред. А.А.Летавета и А.А.Канаревской). — М.: Медгиз, 1962. — Вып. 4. — С. 65-81.
 46. Савченков М.Ф., Бенеманский В.В., Бажанов О.В. Токсичность гидразина для животных разного возраста // Гиг. и санитар. — 1975. — № 3. — С. 29-33.
 47. Вредные химические вещества. Азотсодержащие органические соединения / Под ред. Б.А.Курляндского и В.А.Филова. — Л.: Химия, 1992. — 432 с.
 48. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 68. Гидразин. — Женева: ВОЗ, 1991. — 83 с.
 49. Савченков М.Ф. Влияние гидразина на внутриутробное развитие плода // Гиг. и санитар. — 1974. — № 10. — С. 23-25.
 50. Дымин В.В., Денисов В.Л., Андропова С.Н., Малетин В.П. Влияние гидразина на генеративную функцию животных при различных путях поступления в организм // Гиг. и санитар. — 1984. — № 9. — С. 25-28.
 51. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН 4630-88. — М., 1988. — 69 с.
 52. Новиков С.В., Румянцев Г.И., Жолдакова З.И. Проблема оценки канцерогенного риска воздействия химических загрязнений окружающей среды // Гиг. и санитар. — 1998. — № 1. — С. 29-34.
 53. Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии. — М.: Медгиз, 1938. — 338 с.
 54. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп / Под ред. В.А.Филова. — Л.: Химия, 1989. — 592 с.
 55. Экштат Б.Я. Материалы к гигиеническому нормированию гидразин-гидрата и фенилгидразина в воде водоемов // Гиг. и санитар. — 1965. — № 8. — С. 21-26.
 56. Вредные вещества в промышленности. Неорганические и элементоорганические соединения / Под ред. Н.В.Лазарева и И.Д.Гадаскиной. — Л.: Химия, 1977. — Т. 3. — 608 с.
 57. Филон В.А., Стуков А.Н., Бланк М.А., Нейштадт Э.Л. Экспериментальные данные о токсическом действии гидразинсульфата на организм и опухоль // Фармакол. и токсикол. — 1978. — Т. 41, № 2. — С. 203-205.

М.Р.Гжегоцкий, Б.А.Пластун, Б.М.Штабский

О НЕОБХОДИМОСТИ КОРРЕКЦИИ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ 1,3-БУТАДИЕНА, ГЕКСАХЛОРБЕНЗОЛА, ГИДРАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

На основе системного подхода к обоснованию гигиенических нормативов ксенобиотиков и сравнительного анализа национальных и зарубежных регламентов показана необходимость уменьшения действующих в Украине ПДК 1,3-бутадиена (до 10/3 мг/м³), гексахлорбензола (0,09/0,03 мг/м³), гидразина и его производных (0,006/0,002 мг/м³) в воздухе рабочей зоны, а также возможного введения в нормативные документы отдельных ПДК_р гидразина, гидразина гидрата, метилгидразина, 1,1-диметилгидразина и 1,2-диметилгидразина.

M. Gzhegotsky, B. Plastunov, B. Shtabsky

ABOUT THE NECESSITY OF CORRECTING OF MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATION OF 1,3-BUTADIENE, HEXACHLOROBENZENE, HYDRAZINE AND ITS DERIVATIVES IN THE WORKING ZONE

The necessity of lessening of maximum allowable concentration in working zone of 1,3-butadiene (10/3 mg/m³), hexachlorobenzene (0,09/0,03 mg/m³) and hydrazine and its derivatives (0,006/0,002 mg/m³), which acting in Ukraine and possible standardizations of separate MAC_{wz} hydrazine, hydrazine hydrate, methylhydrazine, 1,1-dimethylhydrazine, 1,2-dimethylhydrazine is proved according to the system approach of hygienic standards substantiation of xenobiotics and comparative analysis of national and foreign requirements.