

УДК 613.155.3

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ: НОВЫЕ ИДЕИ И СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Штабский Б.М.

Львовский национальный мединверситет им. Данилы Галицкого

Ключевые слова: Гигиеническое нормирование ксенобиотиков

Гигиеническое нормирование ксенобиотиков – это, вероятно, не лучшее изобретение человеческого ума. Правда, похоже, что выбора у человечества все равно нет. В условиях химически измененной среды отсутствие нормативов означало бы ничем не ограниченное и никак не контролируемое поступление вредных веществ в организм человека через органы дыхания и пищевой канал, а нередко – еще и через кожные покровы. Остается, следовательно, количественное ограничение экзохимического воздействия какими-то уровнями, которые можно считать безопасными для человека. Это и есть, так сказать, идеологически выдержанная чистая теория.

В этой чистой теории лучше всех разобрался Михаил Жванецкий. Он сформулировал три положения, которые, судя по всему, имеют такое же значение для медицины, в особенности для гигиены и профилактической токсикологии, как законы Ньютона для классической физики. Назовем их законами Жванецкого и убедимся, что они-то и образуют фундамент общей теории действия ядов и профилактической медицины вообще.

Первый закон Жванецкого по сути представляет собой закон адаптации. Он гласит: **«Что наша жизнь: не привыкнешь – подохнешь, не подохнешь – привыкнешь».**

Совершенно очевидно, что закон охватывает теорию Г.Селье о стрессе (1960), адаптационную медицину Ф.З.Меерсона (1993) и, конечно же, фазовость развития токсического процесса, которую еще

Н.С.Правдин (1934) называл общим законом токсикодинамики. Нужно только не забывать, что по счету адаптации платит жизнеспособность организма. В общей патологии этим подразумевается структурная цена адаптации по Ф.З. Меерсону (1993), в токсикологии – геро-эффект по Б.М.Штабскому (1971, 1975), т.е. необратимо-кумулятивное геронтогенное действие ядов. Это означает, что если «НЕ ПОДОХНЕТЬ» относится к острой фазе хронического воздействия – до развития стадии резистентности по Г.Селье или стадии компенсации по И.В.Саноцкому (1970), то в дальнейшем в зависимости от дозы и длительности воздействия может наступить или НЕ наступить срыв адаптации (Е.И.Люблина и соавт., 1971). Важно, следовательно, чтобы плата за адаптацию не оказалась чрезмерной. Это и устанавливает второй закон Жванецкого.

В отличие от второго закона термодинамики, который хоть и в отдаленном будущем, но ничего хорошего человечеству не сулит, второй закон Жванецкого – это (все) ОБЩИЙ закон профилактики, и надежду он все-таки оставляет. Звучит он так: **«Главное – не перейти улицу на тот свет».**

С позиций клинициста закон велит не отступать от древней, но никогда не стареющей формулы *primum non nocere* (прежде всего не навредить!), фармакологу и токсикологу он подсказывает решения, как можно более далекие от смертельных доз, а от токсикологов гигиенического «разлива» требует еще и дополнительной осторожности при разработке особых

нормативов на время работы некоторых категорий специалистов (спасателей, пожарных, медиков) в экстремальных условиях или же на период вынужденного временного пребывания населения в зонах химических аварий.

Наконец, третий закон Жванецкого – это СПЕЦИАЛЬНЫЙ закон профилактики, или, если хотите, квинтэссенция всей теории гигиенического нормирования ксенобиотиков. Согласно этому закону, который как бы безотносительно к токсикологии давно уже стал одним из самых популярных на планете Земля, **«Алкоголь в малых дозах безвреден в любом количестве»**. Согласитесь, что, кроме обсуждаемой теории, нет и, вероятно, не может быть никакой другой, столь глубоко и точно связанной с данным законом.

Такова в основных своих чертах существующая теория, которая на академическом сленге имеет, правда, несколько иную аранжировку, но, тем не менее, оставляет открытым главный вопрос или главную серию вопросов: что такое «малые дозы», как их выявить, да еще и определить, какие из них можно считать безвредными? Этот главный вопрос никогда не решался и, скорее всего, еще долго не будет решаться иначе, как эмпирически, на полусвободном (от чистой науки) нормативном рынке. Таким образом, мы переходим от теории к практике.

Теоретически идея безвредности нормативов исключает двойные стандарты типа численно разных ПДК конкретного вещества в одной и той среде. Практически в этом смысле некоторые излишки, по-видимому, неизбежны. Соответственно какой-то выбор все-таки имеется, - вот только сделать его, руководствуясь одними законами Жванецкого, трудно. Психологически, оставляя в стороне ту или иную мотивацию, среди множества нормативных решений, пред-

ложенных на Земном Шаре, одни нормативы внушают доверие (таких большинство), а другие, наоборот, вызывают сомнения. К этой второй группе можно смело отнести, например, однородные нормативы, принятые в разных странах, когда они плохо согласуются друг с другом, или же когда национальные нормативы конкретной страны расходятся с рекомендациями ВОЗ. В частности, это касается примерно 30% нормативов советского периода и их зарубежных аналогов. Они и нуждаются в обоюдной ревизии, в том числе в целях гармонизации (Б.М.Штабский и М.Р.Гжегоцкий, 2003; Б.А.Пластунов, 2005; Г.Н.Красовский и др., 2006, 2009). Трудность состоит в том, что в таких ситуациях из любой пары сравниваемых нормативов неверными могут оказаться оба, а справедливым – в лучшем случае – один, но, к сожалению, неизвестно, какой именно (в скобках заметим, что юрисдикция здесь ни при чем, - имеется в виду лишь некая объективная научная истина).

В табл. 1 представлены ПДКр и их аналоги пяти веществ, названия которых начинаются с буквы «А», если мышьяк писать по-украински или по-английски (мр – максимальные разовые, остальные ПДКр – среднесменные). Три варианта американских нормативов подтверждают, что проблема существует и носит не только международный характер. В США обычно применяются TLV — рекомендательные нормативы Американской конференции правительственных промышленных гигиенистов (ACGIH), PEL — это официальные нормативы Администрации профессиональной безопасности и здоровья (OSHA),

Таблица 1

НОРМАТИВЫ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ (мг/м³)

Страна, норматив	Вещество				
	Аммиак	Мышьяк	Аспирин	Ацетон	Альдрин
УКРАИНА (ГДКр)	20 мр	0,01	0,5 мр	200 мр	(0,01)
РФ (ПДКр)	20 мр	0,01	0,5 мр	200	0,01
ФРГ (МАК)	14	-	-	1200	0,25
США:					
1) ACGIH (TLV)	17	0,01	5	1188	0,25
2) OSHA (PEL)	35	0,01	-	2400	0,25
3) NIOSH (REL)	18	0,002 мр	5	590	0,25
Max/Min	2,5	5	10	12	25

Таблица 2

Нормативы ГХБ и гептахлора для населения

Страна, показатель	ГХБ (группа 2B)		Гептахлор (группа 2B)	
	ДСД, мг/кг	ПДКв, мг/л	ДСД, мг/кг	ПДКв, мг/л
СССР (М., 1988)	(0,0025)	0,05	(0,0025)	0,05 (100%)
РФ (2003)	(0,00005)	0,001	(0,0025)	0,05
СССР (К., 1991)	0,0006	0,001	0,0005	0,001 (10%)
Украина (2001)	0,0006	0,001	0,0005	0,001
США (1991-2002)	0,0008	0,001	0,0005	0,0004
ВОЗ (1986)	Отменена (0,0006)	0,00001	0,0005	0,0001
		(риск 1:100000)		
ВОЗ (1994)	-	0,001 (риск 1:100000)	0,0001	0,00003 (1%)
Max/Min	50	500	25	1667
Гармонизированный вариант	-	0,001	-	?

REL — рекомендательные нормативы Национального института с таким же названием (NIOSH).

Все 6 нормативов аммиака, по-видимому, нужно считать практически совпадающими и, стало быть, безвредными, хотя и с оговоркой в отношении REL, т.к. имеются данные, что в концентрации выше 20 мг/м³ аммиак оказывает раздражающее действие на человека (В.А.Филов, 1988). По мышьяку картину нарушает REL, причем пятикратное различие приходится рассматривать уже какстораживающее, а расхождения в 10 и более раз (аспирин, ацетон, альдрин) — это, можно думать, и есть тот случай, когда неверными являются либо оба норматива, либо один, но неизвестно какой.

В этой связи, во-первых, учитывая прямое назначение аспирина, неплохо бы, наверное, перенять опыт коллег-фармакологов, у которых почему-то не случается, чтобы высшие суточные дозы лекарственных веществ были для американцев в 10 раз выше, чем для европейцев, или в 10 раз ниже, чем для японцев. Во-вторых, к наиболее весомым причинам несогласованности нормативов относится, очевидно, различие методических подходов к регламентированию веществ. Тем не менее, наших западных коллег никакие аспекты гармонизации почему-то не беспокоят. Однако они, скажем так, тоже люди и тоже могут ошибаться.

Вероятно, лучший способ минимизировать ошибки по любую сторону государственных границ — признать необходимость и преимущества теоретических ре-

шений, способных дисциплинировать практику (прежде всего экспериментальную) какими-то границами требуемой точности нормативов. Имею в виду теории в строгом понимании этого термина, т.е. такие, которые позволяют ПРЕДСКАЗАТЬ новые факты, допускающие последующую экспериментальную проверку. К таковым относятся аллометрическая (коррелирующая с массой тела млекопитающих) теория экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека (Г.Н.Красовский, 1973, 1976; Г.Н.Красовский и др., 2009) и теория системного нормирования веществ в различных средах (М.Р.Гжегоцкий, 1998; совместно с Б.М.Штабским, 1999, 2003, и Л.М.Шафраном, 2002). Обе теории построены на основе мета-анализа громадного фактического материала по соответствующей проблеме и отражают выявленные токсикологические закономерности, аппроксимированные степенной функцией (в логарифмах – прямой), — подобно известным формулам Габера-Лазарева (Н.В.Лазарев, 1938) в общей токсикологии, Н. Druckrey (1943) или Н.Я.Янышевой и Ю.Г.Антомонова (1975) в онкотоксикологии.

Согласно аллометрической теории токсикологические параметры веществ, как и биологические константы млекопитающих, находятся в линейной логарифмической зависимости от массы их тела, причем параметры от ЛД-50 до ПДК относятся к таксономическим (видовым) характеристикам млекопитающих. Поэтому коэффициенты экстраполяции нужно определять индивидуально для каждого веще-

ства и выбранного вида животных (необходимые исходные данные: ЛД-50 для 4-х видов лабораторных животных). Чаще всего человек чувствительнее животных, но не более чем в 5-10 раз, иногда – до 25-ти и редко – в сотни раз. Примерно к 20% веществ человек, наоборот, менее чувствителен, и никакие коэффициенты экстраполяции вовсе не нужны. С позиций системного подхода таксономичность параметров одновременно подтверждает приоритетную значимость соотношения средне-смертельных и нормативных величин как хорошо известного прямого показателя надежности нормативов, а тем самым – еще и как обратного показателя токсигенного риска из условия: чем больше надежность, тем меньше риск, и наоборот. Соответственно не остается препятствий для применения обеих теорий к регламентации любых ксенобиотиков, включая генотоксичные канцерогены.

Конкретнее о системном подходе – позднее, а возвращаясь к практике, нужно признать, что в Украине и России еще с советских времен накапливались, разумеется, собственные ошибки. Представление о них, а заодно и о проблемах гармонизации, можно получить по данным табл. 2. В ней указаны ПДК в воде (ПДКв) и их аналоги ГХБ и гептахлора, а также допустимые суточные дозы (ДСД) и их аналоги, которые либо целиком (первые две строки), либо после деления на водную, пищевую и воздушную части соответственно пересчитываются на концентрацию в воде (в приведенных примерах на водную часть приходится от 1% до 10% ДСД). Кроме того, когда нормативы в воде рассчитываются по моделям канцерогенного риска, то эксперты ВОЗ (в отличие от US EPA) отказываются от ДСД и идеи комплексного нормирования вообще. Поэтому примем, что все правы по-своему, но гармонизировать ПДКв гептахлора пока не удалось, а чтобы гармонизировать ПДКв ГХБ, россиянам пришлось снизить свой предыдущий норматив в 50 раз, а экспертам ВОЗ, наоборот, повысить свой предыдущий норматив в 100 раз.

Вообще говоря, в проблеме гармонизации приходится различать задачи собственно токсикологические и задачи, выходящие за пределы токсикологической компетенции. Но если оценки разных групп токсикологов и гигиенистов существенно расходятся, то уловить момент истины могут и должны только сами токсикологи, причем никак не иначе, как способом взаимной научной критики. Ошибки, хотя бы и собственные, нужно, конечно, исправлять. Но это вовсе не означает, что вместо ошибок по собственному разумению мы теперь обязаны ошибаться по рекомендациям ВОЗ или US EPA, потому что иначе страну не принимают в ВТО или ЕС.

Прошу понять меня правильно. Упомянутые рекомендации – от методических документов по принципам токсикологической и в совокупности эпидемиологической оценки вредных веществ до банков данных и правил хорошей практики (хотя бы и GLP) – это, вне всякого сомнения, незаменимые для специалистов солидные и высокоавторитетные материалы по идеологии и методологии гигиенического нормирования веществ. Тем не менее, в позициях трех причастных авторских коллективов обнаруживается не только общность взглядов, но и заметные противоречия (табл. 3). Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA – главенствующая инстанция ВОЗ по нормированию веществ) устанавливает аналоги ДСД (переносимые суточные дозы TDI) и рекомендует их в качестве общего (суммарного) допустимого предела для пищи, воды и воздуха, включая воздух рабочей зоны. Объединенное совещание ФАО/ВОЗ по остаткам пестицидов (JMPPR) использует свои TDI как сугубо пищевой норматив (отсюда и вынужденные нормативы гептахлора и ряда других пестицидов в воде на уровнях 1% TDI). Наконец, эксперты US EPA устанавливают собственные аналоги ДСД (референтные дозы RfD), которые часто существенно превышают переносимые дозы ВОЗ, но всегда заведомо НИЖЕ, чем взятые в сопоставимых единицах

Таблица 3

Решения ВОЗ (TDI), США (RfD, TLV) и РФ (ПДКр) по некоторым канцерогенам
(оценки риска – исходя из данных US EPA, 1991)

	Дихлорметан (группа 2B)	Стирол (группа 2B)	Эпихлоргидрин (группа 2A)
TDI, мг/кг	(NOAEL/1000) 0,006	(NOAEL/1000) 0,0077	(LOAEL/10000) 0,000143
RfD, мг/кг	0,06 (риск 42:100000)	0,2	0,002 (риск 1,75:100000)
RfD/TDI	10	26	14
TLV, мг/м ³	174	85	1,9
TLV/RfD по дозе	414	61	136
TLV/TDI по дозе	4140	1577	1898
ПДКр, мг/м ³	50	10	1
ПДКр/RfD по дозе	119	7	71
ПДКр/TDI по дозе	1190	185	999

нормативы профессионального воздействия в самих США или же в других странах.

В первой строке табл. 3 – примеры экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека через произвольные коэффициенты неопределенности («запаса») порядка 1000 и даже 10000, в четвертой – отвергаемые ВОЗ оценки риска. Еще интереснее, что RfD дихлорметана, стирола и эпихлоргидрина превышают TDI от 10 до 26 раз, а их американские и слегка гармонизированные российские среднесменные нормативы в воздухе рабочей зоны превышают даже и RfD соответственно от 61 до 414 и от 7 до 119 раз. Тем более показательны соотношения, указанные в нижней и четвертой снизу строках табл.3. Если справедливы TDI, то нормативы в воздухе рабочей зоны, превышающие их по дозе в сотни и тысячи раз, никак не могут оказаться безвредными для работников. Если же, напротив, справедливы, напр., TLV, то тогда в плане нормативов для населения, очевидно, токсикологически не оправданы ни коэффициенты неопределенности, ни оценки канцерогенного риска (в том числе приемлемого) по математическим моделям US EPA, тем более, что само US EPA от них уже, по сути, отказалось (ср. Б.А.Кацнельсон и др., 2001).

Таким образом, реально ПРАКТИКА подсказывает только то, что верхний предел вообще допустимого для человека – это нормативы гигиены труда, а нормативы трех других областей гигиены в сопоставимом пересчете на дозу в пищевом

рационе, воде и атмосферном воздухе должны быть существенно ниже и укладываться в какую-то ДСД либо все вместе, либо каждый в отдельности. Остается принять во внимание возможные различия в ингаляционной и оральной токсичности веществ и в значениях ДСД при поступлении с водой и пищей, чтобы предпочесть раздельное нормирование в каждой среде. С учетом «законов Жванецкого» в переводе на привычный язык гигиены и профилактической токсикологии это означает, что приемлемая для всех теория гигиенического нормирования может быть построена как теория соотношений нормативов различного назначения между собой и со смертельными концентрациями и дозами веществ. Эта идея и положена в основу системного подхода, в том числе в официальных методических указаниях Минздрава Украины (2002).

Предложенная теория распространяется на нормативы при ингаляционном и энтеральном поступлении веществ как систему взаимосвязанных величин и позволяет рассчитать диапазоны разрешенных значений нормативов, исходя из ЛК-50, ЛД-50 и комплексной оценки кумулятивного действия веществ по совокупности результатов адекватно спланированных острых и подострых (субхронических) опытов и/или по факту канцерогенности вещества. В пределах подразумеваемых диапазонов находятся ДОЛЖНЫЕ значения нормативов, причем эти теоретически надлежащие значения, как и значения большинства действующих в Украине и России нормативов, согласуются с международ-

ной практикой, а в отношении наиболее кумулятивных веществ (тяжелые металлы, канцерогены) – также и с нормативами радиационной безопасности. Тем самым одновременно дана возможность гармонизации нормативов на единообразной теоретической основе.

Такая возможность использована, в частности, в работе М.Р.Гжегоцкого, Б.А.-Пластунова и Б.М.Штабского (2008) по коррекции ПДКр 1,3-бутадиена, ГХБ и гидразина (табл. 4). Приведено уравнение надежности, по которому рассчитаны диапазоны разрешенных значений таких веществ. По форме наши уравнения подобны своим прототипам - уравнениям регрессии, но построены иначе, исходя из логики выявленных токсикологических закономерностей, и их не следует смешивать ни с какими известными методами расчетов, хотя бы и из арсенала ВОЗ или ЕРА. Сведения о бензоле и винилхлориде привлечены для справки: выделенные жирным шрифтом американские нормативы обоих, а также 1,3-бутадиена и гидразина иллюстрируют мощь системного подхода. Вместе с тем TLV гидразина, совпадающий с верхней границей дозволенного, составляет примерно 1/10000 ЛК-50, так что его PEL на уровне 1/100 ЛК-50 откровенно завышен, а TLV ГХБ на уровне миллионной доли ЛК-50, наоборот, занижен.

Оставляя американцам их проблемы, наши итоговые решения указывают на

необходимость внести соответствующие коррективы в санитарное законодательство Украины по всем трем веществам (в России - исключая 1,3-бутадиен), а затем рассмотреть вопрос о нормативах для населения (ДСД ГХБ соответствует требованиям системности). Нельзя, однако, обойти стороной историю вопроса.

Предложение снизить ПДКр 1,3-бутадиена до 10 мг/м³ было аргументировано И.Б.Баткиной еще в 1966 г., но оставлено без внимания. ГХБ нормирован И.В.Савицким (1959) в безукоризненно выполненных по тому времени исследованиях, но задолго до выявления канцерогенности ГХБ и специфики его влияния на порфириновый обмен (в связи со вспышкой кожной порфирии в Турции). Автор, однако, выявил чрезвычайно сильную кумулятивность ГХБ, когда еще не существовало понятия даже о коэффициенте кумуляции, а в промышленной токсикологии 60-70-х годов нормативы на уровне тысячных долей ЛК-50 считались достаточно надежными. Последнее относится также к работе Н.К.Кулагинной (1962) по гидразину, где прямо сказано, что норматив рекомендуется на уровне порога хронического действия, хотя объективно материалы работы требовали вдесятеро меньшей величины. Это же было позднее показано в работах М.Ф.Савченкова (1974) и В.В.Дымина и др. (1984), но также осталось без последствий. В этом, очевидно, и состоит одна из важ-

Таблица 4

Токсичность и нормативы некоторых канцерогенов в воздухе рабочей зоны (мг/м³)

	1,3-Бутадиен (гр. 2А)	ГХБ (гр. 2В)	Гидразин (гр. 2В)	Бензол (гр. 1)	Винилхлорид (гр. 1)
ЛК ₅₀	259000	3600 (кошка-1800)	156,4	24000	260000
УКРАИНА					
(ГДКр)	100 мр	0,9 мр	0,1 мр	15/5	5/1
РФ: (ПДКр)	3	0,9/0,3	0,3/0,1	15/5	5/1
США: (TLV)	(22)/ 4,4	(0,01)/0,002	(0,065)/ 0,013	8/1,6	(13)/ 2,6
(PEL)	(11)/ 2,2	-	(6,5)/1,3	15/3	13/ 2,6
(REL)	минимум (>=0,4)	-	0,04 (на 120 мин)	3,2/0,32	-
ГДКр/TLV (среднесменные)	23	450	8	3	0,4
Диапазон разрешенных значений	3,3...16,7	0,046...0,23 (0,023...0,12)	0,002...0,01	0,31...1,55	3,3...16,7
Итоговое решение	10/3	0,09/0,03	0,006/0,002	-	-

$$\lg(\text{ПДКр}) = \lg(\text{ЛК50}) - (4,54 \pm 0,35)$$

нейших причин, порождающих проблемы гармонизации в отсутствие эффективного механизма периодической проверки качества гигиенических нормативов.

Закончу тем, что все мыслимые теории и методические подходы к регламентированию ксенобиотиков равно справедливы настолько, насколько они приводят к одинаковым или близким нормативным решениям. Такими решениями являются примерно 70% «наших» и «не наших» нормативов типа ПДКр и ДСД. На фоне существующей методологической разногласицы - это весьма неплохой результат, в том числе – как фундамент очередного этапа развития национального санитарного законодательства на его собственной основе, а значит, и на основе практического преломления перспективных теорий и новых идей. Но чтобы прогрессивная сама по себе идея гармонизации не привела к параличу живой токсикологической мысли, гармонизация национальных нормативов с международными и инациональными стандартами должна быть понята как обоюдный процесс, направленный прежде всего на устранение внутренних противоречий как в оригинальных нормативных базах различных стран, так и в международных рекомендациях. Будем, однако, реалистами и позаботимся о порядке в собственном доме, памятуя, что, как писали Ильф и Петров, нужно поменьше бороться за чистоту и почаще подметать.

Литература

1. Баткина И.Б.// Гигиена и санитария.- 1966. - № 12. – С. 18-22.
2. Вредные химические вещества. Неорганические соединения У-УШ групп: Справочник/ Под ред. В.А.Филова. – Л., Химия, 1988. – 512 с.
3. Гжегоцький М.Р. Фізіолого-гігієнічні основи хімічної безпеки людини у звичайних та екстремальних умовах: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.02.01/ Інститут медицини праці АМН України.- К., 1998. – 33 с.
4. Гжегоцький М.Р., Пластунов Б.А., Штабський Б.М.// Сучасні проблеми токсикології. – 2008. - № 2.- С.28-39.
5. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 70. Принципы оценки безопасности пищевых добавок и контаминантов в продуктах питания. – Женева. ВОЗ, 1991.- 159 с.
6. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 104. Принципы токсикологической оценки остаточных количеств пестицидов в пище. – Женева. ВОЗ, 1992. – 141 с.
7. Гігієнічний норматив «Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини // СЕС. Профілактична медицина.- 2006 .- № 2.- С.10-15.
8. ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. М., Госстандарт, 1988. – 76 с.
9. 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.
10. Дымин В.В., Денисов В.Л., Андропова С.Н., Малетин В.П.// Гиг. и сан.- 1984.- № 9.- С.25-28.
11. 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.
12. Красовский Г.Н. Моделирование интоксикаций и обоснование условий экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека при решении задач гигиенического нормирования. Автореф. Дисс... д-ра мед.-наук.- 14.756//1 Моск. мед. ин-т им. И.М.Сеченова.- М., 1973.- 45 с.
13. (Красовский Г.Н.) Krasovskii G.N.// Environmental health perspectives. – 1976. – Vol. 13. – P. 51-58.
14. Красовский Г.Н.// Вестник Российской

- АМН. – 2006. - № 4. – С.32-36.
15. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2009. – 208 с.
 16. Кулагина Н.К.// Токсикология новых промышленных химических веществ . – М.: Медгиз, 1962. – Вып.4. - С. 65- 81.
 17. Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии. – М. – Л.: Медгиз, 1938. -338 с.
 18. Люблина Е.И., Минкина Н.А., Рылова М.Л. Адаптация к промышленным ядам как фаза интоксикации. – Л.: Медицина, 1971. – 207 с.
 19. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – Россия, М.: Нурохіа medical LTD, 1993. – 332 с.
 20. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих хімічних речовин у різних середовищах на основі системного підходу. Методичні вказівки МВ 1.1.5.-88-02 (затв. Постановою Головного державного санітарного лікаря України 12.04.2002 р., № 14). – К., 2002. – 40 с.
 21. Пластунов Б.А. // Счасні проблеми токсикології. – 2005.- № 4.- С.39-46.
 22. Правдин Н.С. Руководство промышленной токсикологии. – М.-Л.: Биомедгиз, 1934.- 258 с.
 23. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Гиг. нормативы ГН 2.1.5.1315-03. Ориентировочные... ГН 2.1.5.1316-03. – Издание офиц.- Минздрав России.- М., 2003. – 214 с.
 24. Руководство по контролю качества питьевой воды. Рекомендации. – Т. 1.- Женева: ВОЗ, 1986. – 126 с.
 25. Руководство по контролю качества питьевой воды. Рекомендации. – 2 изд.- Т.1. – Женева: ВОЗ, 1994. – 257 с.
 26. Савицкий И.В. Гигиеническая и токсикологическая характеристика новых фунгицидов – гексахлорбензола и пентахлорнитробензола /Автореф. Дисс... канд.мед. наук. – К., 1959. -19 с.
 27. Савченков М.Ф. // Гиг. и сан., 1974.- № 10. – С. 23-25.
 28. Санитарно-гигиенические нормы и правила «Допустимые уровни содержания пестицидов в объектах окружающей среды» (перечень). СанПиН 42-123-5317-91. – К., 1991. – 95 с.
 29. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН № 4630-88. – Минздрав СССР.- М., 1988. – 69 с.
 30. Саноцкий И.В. (ред.) Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М.: Медицина, 1970. – 343 с.
 31. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме/ Пер. с англ. – М.:Медгиз, 1960. – 254 с.
 32. Штабский Б.М.// Научные основы современных методов гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде /Материалы Всесоюзной конф. – М., 1971. – С. 76-83.
 33. Штабский Б.М. Методические основы изучения кумуляции в токсиколого-гигиенических исследованиях: Автореф. дисс... д-ра мед наук: 14.00.07/ Львовский гос. Мед. ин-т. – Львов, 1975. – 30 с.
 34. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини.- Львів: Видавничий Дім «НАУТИЛУС», 1999. – 308 с.
 35. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р. Профилактическая токсикология и прикладная физиология: общность проблем и пути решения. – Львов: Издательский Дом «НАУТИЛУС», 2003. - 342 с.
 36. Янышева Н.Я., Антомонов Ю.Г.// Советско-американский симпозиум по проблеме «Гигиена окружающей среды». 1. Материалы. – М., 1975. – С.126-131.
 37. Drinking water regulations and health advisories by Office of water U.S.

- Environmental Protection Agency. – Washington, 1991. – 10 p.
38. Druckrey H.// Klinische Wochenschrift. – 1943. – Vol. 22. - S. 532 – 534.
39. Guide to occupational exposure values/ Compiled by ACGIH. – Cincinnati, 2003. – 158 p.
40. National primary drinking water standards. – Washington: U.S.EPA. Office of water, 2002. – 7 p. (<http://www.epa.gov/safewater>).

Резюме

ТЕОРИЯ І ПРАКТИКА ГІГІЄНИЧНОГО НОРМУВАННЯ КСЕНОБІОТИКІВ: НОВІ ІДЕЇ І СТАРІ ПРОБЛЕМИ

Штабський Б.М.

Сформульовані основні принципи гігієнічного нормування шкідливих речовин. Показані особливості реалізації цих

принципів в практиці вітчизняної і зарубіжної профілактичної токсикології.

Ключові слова: гігієнічне нормування шкідливих речовин

Summary

THE THEORY AND PRACTICE OF HYGIENIC RATIONING OF XENOBIOTICS: NEW IDEAS AND OLD PROBLEMS

Shtabsky B.M.

Main principles of hygienic rationing of harmful substances are formulated. Features of realisation of these principles in practice of domestic and foreign preventive toxicology are shown.

Keywords: hygienic rationing of harmful substances

Впервые поступила в редакцию 22.08.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.917+615.916/616-092.19

ИММУННАЯ СИСТЕМА КАК МИШЕНЬ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Жминько П.Г.

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя

Ключевые слова: иммунная система химические вещества, токсичность

Стремительное развитие химической, фармацевтической, металлургической, машиностроительной промышленности, интенсивная химизация сельского хозяйства, использование большого ассортимента химических средств в быту создает угрозу глобального загрязнения внешней среды химическими веществами, среди которых встречаются соединения, представляющие как потенциальную, так и реальную опасность для здоровья населения.

Большую часть химических веществ, которые попадают во внешнюю среду и оказывают неблагоприятное воздействие на организм, составляют пестициды, широко используемые во всем мире для защиты растений от вредителей, болезней и сорняков. Ежегодно

только в странах Центральной Европы и СНГ используется около 80000 тонн пестицидов разных химических групп в пересчете на действующее вещество. Значительное количество от общего объема пестицидов составляют гербициды, фунгициды и инсектоакарициды [1].

Механизм токсического действия многих химических веществ, в том числе и пестицидов, в большей или меньшей степени изучен на основании чего базируется современная регламентация их в объектах окружающей среды, разрабатываются профилактические мероприятия направленные на предупреждение негативного влияния их на организм человека [2-6]. Однако, влияние химических веществ, в частности пестицидов, на иммунную систему, как одну из защитных