

**ОЦЕНКА КОЛЛЕКТИВНОГО И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО РИСКА
ЗДОРОВЬЮ ЛИЦ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ХИМИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ**

Луковникова Л.В.¹, Сидорин Г.И.¹, Аликбаева Л.А.², Дьякова Л.И.¹, Галошина А.В.¹

*1- Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
токсикологии Федерального медико-биологического агентства»*

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1,

Тел/факс: (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru

*2- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.
Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации*

195015, г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Тел/факс: (812) 303-5000, e-mail: rectorat@szgmu.ru

Резюме

В статье приводятся сведения о формировании биомониторинга как научного направления в отечественных и зарубежных исследованиях для оценки коллективного и индивидуального риска здоровью человека в результате химического воздействия. Подчеркивается необходимость выполнения биомониторинговых исследований для объективной оценки качества среды обитания человека, условий труда, диагностики профессиональных заболеваний, выявления групп повышенного риска среди персонала предприятий и населения, подверженного высокой химической нагрузке.

Ключевые слова: биомониторинг, риск химического воздействия здоровью человека

EVALUATION OF COMMUNITY HEALTH RISK AND PERSONALIZED PEOPLE EXPOSED TO CHEMICAL EXPOSURE

Lukovnikova L.V.¹, Sidorin G.I.¹, Alikbaeva L.A.², Dyakova L.I.¹, Galochina A.V.¹

1- «Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency,

1, Bekhtereva street, Saint-Petersburg, 192019

Tel: (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru

2- North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

41, Kirochnaya street, Russia, Saint-Petersburg, 191015

Tel: (812) 303-5000, e-mail: rectorat@szgmu.ru

Abstract

The article provides information on the formation of biomonitoring as a scientific direction in domestic (native) and foreign studies to assess the collective and individual risk to human health as a result of chemical exposure. It emphasizes the need to perform biomonitoring research for an objective assessment of the quality of the environment, working conditions, diagnosis of occupational diseases, identification of high-risk groups among personnel of enterprises and the population exposed to high chemical exposure is emphasized.

Keywords: biomonitoring, the risk of chemical exposure to human health

В государственной программе «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» подчеркивается необходимость изучения причин ухудшения состояния здоровья населения Российской Федерации под воздействием факторов среды обитания как природного, так и антропогенного характера. В этой связи, мониторинг состояния здоровья профессионально занятого населения и лиц, проживающих на территориях, подверженных химическому воздействию является актуальной медико-социальной проблемой, решение которой направлено на реализацию государственной политики по химической безопасности страны.

Одним из важнейших условий успешности оценки риска воздействия химических веществ, является максимально эффективное использование биологического мониторинга при проведении токсиколого-гигиенических исследований. Применительно к производственным условиям наиболее распространена оценка воздуха рабочей зоны, результаты которой сравниваются с известными нормативами. Однако определение химических веществ в воздухе рабочей зоны позволяет оценить их концентрацию в

конкретное время и на конкретном месте и не дает исчерпывающего представления о количестве вещества, фактически поступившего в организм, особенно в тех случаях, когда поступление химических веществ, помимо ингаляционного, возможно другими путями: через кожу, желудочно-кишечный тракт и при комплексном воздействии.

Начало исследований в этой области профилактической медицины относится к 30-м годам прошлого столетия и продолжается до настоящего времени. Одними из первых, кто отстаивал выполнение биологического контроля в качестве необходимого элемента токсиколого-гигиенических исследований на производстве, считаются Н.В. Elkins и J. Teisinger. Им принадлежат первые изыскания по выявлению корреляций между уровнем воздействия промышленных веществ и их содержанием в биологических средах организма человека [1, 2].

Особо важную роль в этой области исследований сыграли работы, проводимые J. Teisinger его коллегами в Чехословакии [2]. Они впервые в широких масштабах начали экспериментальные исследования на людях-добровольцах. В нашей стране под руководством И.Д.Гадаскиной уже в 60-х годах прошлого столетия проводились исследования по изучению «судьбы» ядов в организме и определению органических и неорганических соединений в биосредах [3, 4]. Эти исследования явились, фактически, первой попыткой обоснования биологических индексов экспозиции в России.

Тогда же в практику гигиенического контроля, основанного на химическом мониторинге (по величинам ПДК, ОБУВ), стали вводить новое понятие - максимально допустимой биологической дозы, которое было принято в 1959 году на Международном Симпозиуме в Праге и получило название «Предельно допустимая биологическая концентрация» (БПДК). Одновременно получает распространение термин - экспозиционная проба, предназначенный для суждения о критической границе (пределе), характеризующей безвредное содержание яда или его метаболитов, в биосредах, превышение которой является индикатором неблагополучия производственной среды и может сопровождаться появлением признаков интоксикаций. Если первоначально обоснование БПДК предполагало равноценную замену ПДКр.з., то в настоящее время для объективной оценки риска химического воздействия на производстве предлагается применение как химического, так и биологического мониторинга [5,6,7,8].

Наибольшее развитие для оценки риска химического фактора биологический мониторинг приобрел в США и странах Европейского Союза. Согласно официальным документам Американской конференции правительственных промышленных гигиенистов

(ACGIH) значения БИЭ являются существенным дополнением к химическому контролю за воздушной средой производственных помещений [7,8,9].

Количественными выражениями результатов биомониторинга являются биологические индексы экспозиции **БИЭ (BEIs)**. Биологические индексы экспозиции (БИЭ) Biological Exposure Indices (BEIs) по терминологии Американской конференции правительственных промышленных гигиенистов – American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) предназначены для оценки потенциальной опасности химических веществ для здоровья персонала в производственных условиях. Биологические индексы экспозиции (БИЭ) представляют собой уровни содержания исходных химических соединений и (или) их метаболитов в биосредах, которые определяются у лиц, имеющих профессиональный контакт на производстве с химическим веществом *на уровне соответствующих гигиенических регламентов (TLV, TWA)*, но практически здоровых.

В последнее время для оценки риска химического воздействия стали использовать термины – биологические маркеры (**Biomarkers**), среди которых различают **биомаркеры экспозиции** (воздействия) и **биомаркеры ответа** (эффекта и повреждения). Биомаркеры эффекта представляют собой изменения биохимических, физиологических, иммунологических и показателей других систем, отражающих ответную реакцию организма на вредное действие химического вещества, например, образование метгемоглобина, карбоксигемоглобина, активность ацетилхолинэстеразы. Биологические **маркеры экспозиции** по своему смыслу приближаются к понятию биологический индекс экспозиции (БИЭ), поскольку основаны на определении самого вещества или его метаболитов в биосредах. [7,8,9].

В Российской Федерации биомониторинг как система оценки потенциальной опасности действия токсиканта для здоровья работающих до настоящего времени не имеет должного распространения и по выражению академика Николая Федотовича Измерова «...остается предметом обсуждения лишь в научных кругах», несмотря на то, что именно биомониторинг как научное направление отечественной токсикологии имеет давнюю историю, прославленную такими именами как И.Д. Гадаскина, В.А. Филов, И.М. Трахтенберг [3,4,10,11].

Более 40 лет назад были опубликованы первые отечественные монографии, в которых впервые были изложены количественные подходы по обоснованию биологических индексов экспозиции при действии органических и неорганических

веществ. [3,4]. Современные публикации по использованию кинетических и метаболических критериев действия химических веществ появились значительно позднее [6,12,13, 14, 15].

При всей кажущейся простоте определения количественных критериев биомониторинга выявлены многочисленные факторы, влияющие на величины индексов экспозиции. Среди этих факторов немаловажное значение имеют параметры легочной вентиляции, особенности гемодинамики, конституции индивидумов, состояние функции почек, активность ферментов метаболизирующих систем, а также различия в степени физической нагрузки. Изменять показатели биологического мониторинга могут вредные привычки (алкоголь, курение, прием лекарственных препаратов), социально-бытовые условия проживания работающих, качество потребляемых продуктов питания, питьевой воды. Перечисленные факторы, способны изменить величины биологических индексов экспозиции и исказить представление о степени опасности химического загрязнения производственной среды.

При всем обилии регламентированных веществ для воздуха рабочей зоны (более 3000 регламентов в Российской Федерации, используемых в промышленности) биологические индексы экспозиции разработаны далеко не для всех промышленных веществ. Прежде всего, это может быть объяснено тем, что необходимая информация для обоснования индексов экспозиции, основанная на изучении процессов поступления, распределения, накопления, биотрансформации и выведении химического вещества, зачастую отсутствует. Сложна и недостаточна оценка взаимосвязи между интенсивностью внешнего воздействия и концентрациями химических веществ в биосредах, а также между величинами БИЭ и состоянием здоровья работающих. Помимо этого существуют другие обстоятельства, которые могут влиять на трактовку результатов при определении биологических индексов экспозиции. Например, металлы практически всегда определяются в биосредах и определяют естественный фон содержания многих микро- и макроэлементов в организме [7,8, 16, 17]. Многие органические соединения такие, как естественные продукты метаболизма - конъюгаты с глюкуроновой, серной, аминокислотами обнаруживаются в биосредах. Поэтому, как правило, при разработке биологических индексов экспозиции учитываются фоновые содержания, как самих химических веществ, так и их метаболитов, присутствующих в биосредах лиц, никогда не подвергавшихся профессиональному воздействию. В связи с этим Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов в трактовке значений

биологических индексов экспозиции (BEIs) внесла ряд поясняющих символов:

B- указывает, что определяемые вещества обычно присутствуют в биоматериале людей, никогда не подвергавшихся профессиональному воздействию, поэтому величина BEI для этих веществ отражает их фоновое содержание в биоматериале.

Ns- символ, указывает на неспецифичность экспозиционного теста, т.е. определение самого вещества или его метаболита неспецифично, поскольку само вещество или его метаболиты определяются при действии многих химических веществ.

Sg- экспозиционный тест не имеет количественной характеристики и является лишь индикатором воздействия химического вещества; используется как скрининговый тест.

Ng – символ, предупреждающий о недостаточной обоснованности величины биологического индекса экспозиции.

Sc- символ, указывающий на то, что величина биологического индекса экспозиции не защищает лиц с повышенной чувствительностью.

В зависимости от токсико-кинетических характеристик вещества материалом для биомониторинга могут служить моча, кровь, содержимое кишечника, выдыхаемый воздух. Для специальных исследований используют такой биоматериал как: слюна, грудное молоко, волосы, ногти, зубы, жировая ткань, потовая и спинномозговая жидкости. Очень важно понимать, что не все биосреды в равной степени достаточно информативны для обнаружения органических и/или неорганических веществ.

Иллюстрацией сказанного служат результаты оценки информативности различных биосубстратов по данным И.М. Трахтенберга [11].

Таблица

Информативность различных биосубстратов для оценки действия
неорганических химических веществ

Название элемента	биосреды					
	кровь	моча	волосы	ногти	зубы	слюна
свинец	++	+	++	+	++	-
ртуть	+	+	+	+	-	-
кадмий	x	++	+	+	+	-
мышьяк	x	+	++	+	-	-
фтор	-	++	++	+	++	++
хром	+	+	+	+	+	-
никель	x	+	x	-	-	-
кобальт	+	-	x	+	-	-

марганец	+	+	+	-	-	-
цинк	-	+	x	+	+	-
сурьма	-	-	+	-	-	-
селен	-	+	+	+	-	-
медь	x	+	x	x	+	+

Обозначения:

+ содержание элемента в биосубстрате изменяется

++ содержание элемента в данном биосубстрате обнаруживается раньше, чем в других

x содержание элемента обнаруживается только при высоких уровнях

? данные об обнаружении элемента в биосредах противоречивы

— данные отсутствуют

Следует обратить внимание на то, что каждая биологическая среда имеет свою особенность и может повлиять на вариабельность конечного результата. Немаловажен временной фактор, который указывает на время отбора биоматериала, и зависит от токсикокинетических характеристик вещества.

В 80-е годы прошлого столетия Американская конференция правительственных промышленных гигиенистов (American Conference of Governmental Industrial Hygienists – ACGIH) включила в свои перечни химических веществ, помимо величин порогового предела (TLV), значения биологических индексов экспозиции (BEI), которые постоянно пополняются. В издании ACGIH 2011 года содержится 50 значений BEI более чем для 80 химических веществ [7,8].

Учитывая большую трудоемкость и все возрастающую необходимость разработки биологических индексов экспозиции, рекомендуется проведение ранжирования промышленных химических веществ по определенным критериям, что может в значительной степени ликвидировать разрыв между наличием и потребностью в индексах экспозиции и ускорить формирование отечественного банка данных биологического мониторинга органических и неорганических соединений. В первую очередь проведение биомониторинга необходимо для веществ, проникающих через кожу, для которых оценка вредного действия, основанная на химическом анализе воздуха рабочей зоны, недостаточна (их число составляет примерно одну четверть всех регламентированных химических соединений). Следующей группой веществ, для которых показана разработка индексов экспозиции, являются промышленные яды, вызывающие серьезные последствия

для организма: изменения в кроветворной системе (бензол, нитротолуол и др.) и выраженный специфический эффект (канцерогенный, аллергенный, влияние на репродуктивное здоровье и др.), среди них могут быть вещества не только 1-2 класса опасности, но и 3 класса опасности. Большую группу соединений, для которых необходима разработка биологических индексов экспозиции, представляют вещества, широко используемые в промышленности, со значительным количеством контактирующих с ними лиц. Примерами таких промышленных ядов являются ртуть, толуол, трихлорэтилен, сероуглерод и др.

К сожалению, в отечественной практике данные биомониторинга впервые были утверждены при пересмотре ПДКр.з. свинца, когда на уровне ПДКр.з. стало обязательным определение свинца в крови с указанием величин, превышение которых недопустимо [5,13,18, 19].

Еще реже биомониторинг, как система оценки потенциальной опасности токсикантов, используется для анализа состояния здоровья неработающего населения, хотя именно биомониторинг обеспечивает гигиенистов и клиницистов объективными данными о количестве поступившего в организм химического вещества, включая все пути: через легкие, кожу, с продуктами питания и позволяет наиболее полно представить суммарную дозу токсиканта, поступившую в организм. Европейский центр ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья координирует разработку показателей на основе биомониторинга для эффективного обследования населения регионов, в которых существуют проблемы с химическим загрязнением. В качестве примера можно привести отчет Европейского центра ВОЗ «Показатели экспозиции к химическим веществам на основе биомониторинга». Анализируя экологическую ситуацию, одного из регионов Италии (Сицилия, Катанья), эксперты ВОЗ разработали список приоритетных загрязнителей, биомаркеров экспозиции для обследования населения и выделили наиболее уязвимые контингенты – беременные женщины и дети [16]. В качестве биомаркеров экспозиции ртутью рекомендованы: определение ртути в волосах, в пуповинной крови, в крови, в моче.

Используя рекомендации ВОЗ по применению методов биомониторинга И.Н.Ильченко, А.И. Егоров предлагают проводить регулярные национальные исследования по оценке содержания ртути в организме человека [12,14]. В качестве биосред экспозиции рекомендуется проводить анализ пуповинной крови, определение содержания ртути в крови, моче, волосах обследуемых и в продуктах питания (прежде

всего в рыбе как источнике метилртути), что позволяет составить представление об уровне ртутной экспозиции в различных регионах и выделить группы риска среди населения наиболее подверженного действию ртути [14].

По данным многолетних исследований сотрудников ФГБУН ИТ ФМБА России среднее значение содержания ртути в крови взрослых жителей Санкт-Петербурга составляет $1,79 \pm 0,32$ мкг/дм³ (n=53), в крови детей содержание ртути определялось на уровне $1,82 \pm 0,42$ мкг/дм³, (n=31), среднее значение ртути в крови беременных женщин оказалось равным $1,25 \pm 0,33$ мкг/дм³, (n=47) [20]. В норме у лиц, без признаков интоксикации по данным отечественных и зарубежных авторов количество ртути в крови допускается от 5 до 12 мкг/ дм³. [14, 20, 21]. Полученные результаты позволяют высказать мнение, о том, что в организме обследованных содержание ртути не превышает допустимых уровней, т.е. из объектов окружающей среды (воды, воздуха, пищевых продуктов) не поступает опасных для их здоровья количеств ртути. Безусловно, приведенный пример, не отражает общей токсиколого-гигиенической ситуации в Санкт-Петербурге, однако для обследованных лиц при диагностике интоксикации имеет вполне конкретное значение.

Полностью токсиколого-гигиеническую ситуацию на производстве, в отдельном регионе или мегаполисе, невозможно оценить только на основе данных биомониторинга. Необходимо применение междисциплинарного подхода с привлечением гигиенистов, токсикологов, клиницистов, выполнения необходимых химико-аналитических и биохимических исследований, отражающих не только наличие токсиканта в биосредах, но и ответную реакцию организма [5, 18, 19, 21].

Заключение

Суммируя изложенное можно сделать заключение о современном состоянии биомониторинга как методологии оценки коллективного и индивидуального риска здоровью человека в результате химического воздействия:

1. Результаты биологического мониторинга в сочетании с гигиенической оценкой окружающей среды, позволяют объективно оценить качество среды обитания человека, гигиенические условия труда, повысить качество диагностики профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний, сформулировать программы дополнительного обследования для выявления групп повышенного риска среди персонала предприятия и населения, подверженного высокой химической нагрузке.

2. Несмотря на очевидную необходимость и информативность биомониторинговых

исследований биологические индексы экспозиции в настоящее время, практически, не разрабатываются.

3. В основном интересы исследователей сосредоточены на поисках биомаркеров экспозиции [12, 14, 20, 22].

4. Наиболее сложной представляется ситуация с обоснованием биомаркеров эффекта, поскольку требуется объединение усилий разных специалистов: токсикологов, химиков, гигиенистов, клиницистов.

Литература

1. Elkins H.B. Analyses of biological materials as indices of exposure to organic solvents. // Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. – 1954. -№9. – P.212-221.
2. Teisinger J. et al. Chemical methods for the evaluation of biological material in industrial toxicology. – SZN, Prague, 1956. – P 1-128.
3. Гадаскина И.Д., Гадаскина Н.Д., Филов В.А. Определение промышленных неорганических ядов в организме. – Ленинград: Медицина, 1975. – 287с.
4. Гадаскина И.Д., Филов В.А. Превращения и определение промышленных органических ядов в организме. – Ленинград: Медицина, 1971. – 303с.
5. Российская энциклопедия по медицине труда / гл. редактор академик РАМН Н.Ф.Измеров. М.: Медицина; 2005. - 656 с.
6. Ткачева Т.А. Биомаркеры в токсикологии и оценке риска // Тезисы докладов 2-го съезда токсикологов России. – М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России, 2003. – 2003. –С.256-258.
7. TLVs and BEIs Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents Biological Exposure Indices. ACGIH. WORLDWIDE. - 1999. –184 p.
8. TLVs and BEIs Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents Biological Exposure Indices. ACGIH. WORLDWIDE; 2011. – 196 p.
9. Biological Monitoring of Chemical Exposure in Workplace. Guidelines. Geneva: WHO, 1996. –V.1. – 300p.
10. Трахтенберг И.М. Книга о ядах и отравлениях. Очерки токсикологии – Киев: Наукова думка, 2000.- 366с.
11. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде. Минск: Навука и Тэхника; 1994. - 280 с.
12. Егоров А.И. Применение стандартизованной методологии биомониторинга человека для оценки пренатальной экспозиции к ртути / А.И.Егоров, И.Н. Ильченко, С.М.Ляпунов, Е.Б.Марочкина, О.И.Окина, Б.В.Ермолаев, Т.В.Карамышева // Гигиена и санитария. – 2014. -№5. –С.10-18.
13. Измеров Н.Ф., Корбакова А.И., Молодкина Н.Н. и др. Новые подходы к регламентации свинца в воздухе рабочей зоны (по вопросам дискуссии на страницах журнала "Токсикологический вестник" // Гигиена и санитария. – 2000. - №5. – С.37-40.

14. Ильченко И.Н. Обзор исследований по оценке воздействия ртути на население в постсоветских странах с использованием данных биомониторинга человека //Здравоохранение Российской Федерации. 2015, 59(1). – С.48-53.
15. Уланова И.П. Кинетические и метаболические критерии в токсикологической оценке химических соединений // Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – Центр международных проектов ГКНТ: Москва1986. – С.188-216.
16. Показатели экспозиции к химическим веществам на основе биомониторинга. Отчет о совещании в Катаньи, Италия, 19-20 апреля 2012 г. ВОЗ; 2012.
17. Луковникова Л.В., Фролова А.Д., Чекунова М.П. Металлы в окружающей среде: проблемы мониторинга// Эфферентная терапия. – 2004. - №1. – С.74-79.
18. Методические рекомендации «Биологический контроль производственного воздействия вредных веществ», Москва, 1990 г. утв. 07.12.1990. № 5205-90.
19. Профессиональный риск для здоровья работающих (руководство) под редакцией Н.Ф. Измерова, Н.И.Денисова. – М.: Тровант, 2003. - 448 с.
20. Малов А.М., Карпова Л.С., Петров А.Н., Семенов Е.В. Содержание ртути в крови женщин с различными сроками беременности г. Санкт-Петербурга. Токсикологический вестник. - 2001, № 5. - С. 5 – 11.
21. Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А., Галошина А.В. О роли биомониторинга при оценке состояния здоровья населения, подверженного экспозиции ртути // Токсикологический вестник. – 2017. № 5. – С 2-7.
22. Уколов А.И., Сорокоумов П.М., Уколова Е.С., Савельевой Е.И., Радилов А.С. Определение дихлофоса, диметоата, хлорпирифоса, фозалона, диазинона и метилпаратиона в крови и моче методом газовой хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием // Аналитика и контроль. – 2014. – Т.18, № 3. – С.1-6.