

УДК 613:614.3:615.9

ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ КАК ТОКСИКОЛОГО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ

В.А. Тутельян^{1,3}, М.Г. Шандала^{2,3}¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт питания РАМН», 109240, г. Москва, Российская Федерация² ФБУН научно-исследовательский институт дезинфектологии Роспотребнадзора, 117246, г. Москва, Российская Федерация³ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 119991, г. Москва, Российская Федерация

Указываются факторы формирования химической нагрузки человеческой популяции в современных условиях, в том числе продукты питания и дезинфекционные средства эпидемиологического назначения. Отмечается потенциальная возможность их токсикологического воздействия на человека. Рассматриваются вопросы методологии оценки воздействия химической нагрузки в экспериментах на животных на основе установления пороговых величин ее выраженности. Высказывается мнение, что и при подпороговых воздействиях могут иметь место временно скрытые неблагоприятные эффекты, проявление которых в виде соответствующей патологии может обнаруживаться лишь на популяционном уровне. Указывается на необходимость учета при оценке химической нагрузки населения не только индивидуальных, но также и коллективных (популяционных) доз соответствующих токсических воздействий и в связи с этим целесообразность формирования медицинской популяционной токсикологии как раздела токсикологической науки с использованием принципов эпидемиологической науки вообще и ожидаемых достижений эпидемиологии неинфекционных заболеваний в частности.

Ключевые слова: токсикология, эпидемиология, дезинфекционные средства, методология гигиены, оценка риска, популяционные дозы и эффекты, управление эпидемическим процессом.

Химическая безопасность является важной составляющей в проблеме противодействия медико-экологическим опасностям разнообразных физических, химических и биологических патогенов в окружающей природной, производственной, общественной и бытовой среде, в их влиянии на условия жизни, состояние здоровья и заболеваемость людей [1].

Химическая нагрузка человеческой популяции в современных условиях складывается из широкого круга естественных и искусственных источников. Это не только производственные химические факторы, химические загрязнения окружающей среды и пищевых продуктов, но и проникновение во всевозрастающей степени во внутрижилищную среду, в быт широкого арсенала различных искусственных материалов и изделий из них, а также продуктов так называемой бытовой химии и медицинской химии, которые имеют определенную токсикологическую характеристику (табл. 1) [2].

Важную роль в этом отношении могут играть пищевые продукты, их производство, реализация и потребление, поскольку в составе пищевых продуктов могут содержаться различные загрязнители химической и биологической природы достаточно широкого спектра, которые:

- либо являются естественными компонентами продовольственного сырья (токсичные элементы, нитраты, нитриты и т.п.);
- либо целенаправленно привносятся в него при выращивании продукции (пестициды, ветеринарные лекарственные средства, в том числе антибиотики и т.д.);
- либо могут образовываться в пищевых продуктах в процессе технологии приготовления пищи (бензо(а)пирен, нитрозосоединения, акриламид и др.);
- либо мигрируют в пищевые продукты из упаковки [3, 4].

Тутельян Виктор Александрович (Tutelian Viktor Aleksandrovich), доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ питания» РАН, профессор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, 109240, г. Москва, tutelyan@ion.ru
Шандала Михаил Георгиевич (Shandala Mikhail Georgiyevich), доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, профессор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, 117246, г. Москва, info@niid.ru

Таблица 1

Класс опасности вредных веществ (в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76)

Наименование показателя	Норма для класса опасности			
	1-го	2-го	3-го	4-го
Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Менее 0,1	0,1–1,0	1,1–10,0	Более 10,0
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15–150	151–5000	Более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100–500	501–2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м ³	Менее 500	500–5000	5001–50000	Более 50000
Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)	Более 300	300–30	29–3	Менее 3
Зона острого действия	Менее 6,0	6,0–18,0	18,1–54,0	Более 54,0
Зона хронического действия	Более 10,0	10,0–5,0	4,9–2,5	Менее 2,5

Сюда же следует отнести также вещества, содержание которых в пищевых продуктах определяется общим техногенным загрязнением окружающей среды (радионуклиды, полихлорированные бифенилы, диоксины и т.д.), или они синтезируются при определенных природных условиях микроскопическими плесневыми грибами (микотоксины), некоторыми видами микроводорослей и цианобактериями (токсины морепродуктов), или некоторыми другими бактериями (бактериальные токсины) [3, 4]. Некоторые из этих веществ являются канцерогенами (афлатоксины, бензо(а)пирен, отдельные нитрозосоединения и др.).

Важно отметить, что в составе рациона питания отамаинанты пищевых продуктов могут поступать в организм человека в самых различных сочетаниях и количествах, в связи с чем их содержание и регламентируется в продовольственном сырье и пищевых продуктах.

Среди продукции «медицинской химии» специальное место занимают, например, дезинфекционные средства антимикробного, инсектицидного, родентицидного и репеллентного действия, применяемые при проведении противоэпидемических мероприятий. Для придания им необходимой биоцидности в состав таких препаратов вводятся те или иные активные действующие химические вещества, обладающие соответствующими токсическими свойствами, как правило, не только изби-

рательными – специфическими в отношении непосредственно целевых объектов дезинфекции, но также, к сожалению, потенциально токсикологически значимыми в неблагоприятном смысле и для человека (табл. 2) [5].

Решением связанных с этим гигиенических проблем занимается профилактическая токсикология, представляющая важную составляющую профилактической медицины, целями и задачами которой является обеспечение биологической, химической и физической безопасности людей.

Научная методология профилактической токсикологии базируется на широком круге медико-биологических дисциплин, позволяющих оценивать характер и степень токсического воздействия фактора на организм на основе установления в экспериментах на животных основных свойств вещества и ведущих параметров токсичности, а также патогенетической значимости изменений в организме и их оценки [6].

Однако искомые в экспериментах неблагоприятные сдвиги закономерно обнаруживаются лишь при воздействии факторов на уровнях, превышающих пороговые величины выраженности. При подпороговых воздействиях в экспериментах и в наблюдениях на людях соответствующие показатели оказываются статистически неотличимыми по сравнению с контролем как на индивидуальном, так и на групповом уровне.

Таблица 2

Токсикологическая опасность различных дезинфекционных субстанций

Классы опасности химических субстанций	Дезинфицирующие (микробицидные) субстанции	Дезинсекционные (инсектицидные) субстанции	Дератизационные (родентицидные) субстанции
1-й класс (чрезвычайно опасные)	–	– авермектины макролактоны	– производные гидроксикумарина; – производные индандиона; – фтороорганические соединения
2-й класс (высоко опасные)	– пероксиды – галоиды	– фосфоорганические соединения; – карбаматы; – пиретроиды; – диметилфталат; – гексилоксиметил-тетрагидроазепинон	– эргокальциферол; – холикальциферол
2–3-й класс	– четвертичные аммониевые соединения (ЧАС); – соли аминов; – альдегиды	–	–
3-й класс (умеренно опасные)	– гуанидины	– неоникотиноиды; – диэтилтолуамид; – этилбутилацетоамидо-пропионат	–
3–4-й класс	– спирты	–	–
4-й класс (малоопасные)	–	–	–

Тем не менее, и при подпороговых воздействиях могут иметь место до поры до времени скрытые неблагоприятные эффекты, такие как канцерогенные, гонадотоксические, эмбриотоксические и тому подобные последствия, проявление которых в виде соответствующей патологии может обнаруживаться лишь в эпидемиологических исследованиях на популяционном уровне, поскольку количественная выраженность таких событий крайне мала (табл. 3) [7].

К сожалению, профилактическая токсикология пока не заимствует в должной мере полезный опыт популяционных исследований у радиационной гигиены и радиотоксикологии [8].

Правда, фундаментальная токсикология, являющаяся в своей основе наукой экспериментальной, упоминает и использует эпидемиологические подходы для проверки и уточнения экспериментальных доказательств классов опасности мутагенности, канцерогенности, влияния на репродуктивную функцию, а также правильности гигиенической регламентации

химических загрязнений и лекарств с мутагенной активностью [9].

Однако речь идет о возникающей в массовых по количеству вовлекаемых людей и охватываемым территориям событиях химической опасности, необходимости учета и оценки не только индивидуальных, но также и коллективных (популяционных) доз соответствующих токсичных воздействий. Если надпороговые индивидуальные дозы имеют решающее значение в развитии острой или хронической химической болезни (отравлений), то даже индивидуально малые дозы, подпороговые для развития отравления, но массовые, «нагружающие» большую популяцию и формирующие большую коллективную дозу, по-видимому, могут реализовываться в стохастическую (вероятную) патологию – статистическое повышение уровней отдаленного медицинского ущерба, в том числе наследственных, онкологических, иммунных и т.п. заболеваний.

Дело в том, что как в отношении малых доз ионизирующей радиации мутагенные и канце-

Таблица 3

Оценка верхнего предела риска от воздействия предполагаемых канцерогенных загрязняющих веществ в воздухе*

Химическое соединение	Верхний предел риска
Акрилонитрил	$7 \cdot 10^{-5}$
Аллилхлорид	$5 \cdot 10^{-8}$
Бензол	$7 \cdot 10^{-6}$
Бериллий	$6 \cdot 10^{-4}$
Винилхлорид	$4 \cdot 10^{-5}$
Винилиденхлорид	$4 \cdot 10^{-5}$
Диметилнитрозамин (DMN)	$5 \cdot 10^{-3}$
Диоксин (2, 3, 7, 8-тетрахлор)**	1
Диэтилнитрозамин (DEN)	$2 \cdot 10^{-3}$
Марганец	$4 \cdot 10^{-4}$
Мышьяк	$4 \cdot 10^{-3}$
Никель	$6 \cdot 10^{-4}$
N-нитрозо-N-метилмочевина (NRU)	$7 \cdot 10^{-1}$
N-нитрозо-N-этилмочевина (NEU)	$1 \cdot 10^{-2}$
Оксид этилена	$2 \cdot 10^{-4}$
Перхлорэтилен	$2 \cdot 10^{-6}$
Трихлорэтилен	$3 \cdot 10^{-6}$
Формальдегид	$5 \cdot 10^{-5}$
Этилендибромид	$6 \cdot 10^{-5}$
Этилендихлорид	$7 \cdot 10^{-6}$

* Дополнительный пожизненный риск рака для человека массой 70 кг, обусловленный вдыханием $1 \text{ мкг} \cdot \text{м}^{-3}$ химического соединения на протяжении 70 лет жизни.

** Эффективность диоксина почти в 1600 раз превышает активность DEN при малых уровнях воздействия; следовательно, при пожизненном воздействии $1 \text{ мкг} \cdot \text{м}^{-3}$ оценка верхнего предела риска составляет 100% вероятности возникновения рака. Оценка верхнего предела эффективности (наклона кривой) для диоксина равна $33 \text{ мкг} \cdot \text{м}^{-3}$ или $3,3 \cdot 10^{-2} \text{ нг} \cdot \text{м}^{-3}$.

рогенные эффекты имеют стохастический характер и выявляются только на очень большом (популяционном) материале, так и малые, подпороговые индивидуальные дозы химических мутагенов и канцерогенов, интегрированные в огромные популяционные дозы, по-видимому, могут реализовываться в соответствующую патологию [10].

Популяционные подходы к оценке опасности тех или иных уровней и экспозиций потенциально токсичных химических веществ представляются важными также для таких «загрязнителей» окружающей среды, для которых оптимальным является не отсутствие, а некоторое наличие в ней химического агента на уровне, обеспечивающем необходимый це-

левой эффект. К их числу относятся сельскохозяйственные пестициды, дезинфекционные средства, средства бытовой химии и т.п.

В настоящее время безопасность такой продукции оценивается традиционными методами на основе установления и соблюдения подпороговых уровней. По мере вовлечения в оборот все больших объемов такой продукции для все больших масс населения возникает необходимость учета и оценки популяционных эффектов таких «подпороговых» воздействий. Есть основания предполагать, что такие эффекты по «закону больших чисел» могут иметь место в виде эпидемиологически выявляемых эколого-токсикологических проявлений [11].

В связи с этим, по нашему мнению, имеется необходимость в формировании медицинской

популяционной токсикологии как раздела токсикологической науки, разработке ее методологических основ и развертывании соответствующих научных исследований. Пока же токсикологические «показатели популяционного уровня» разрабатываются и учитываются лишь биологами применительно к «экологической токсикологии», т.е. для биоценотического (экосистемного) уровня экотоксикологического ответа, но не в экологии человека [12]. Но ведь именно «экология человека» является центральным, системообразующим звеном «медицинской экологии». Без нее (экологии человека) медицинская экология сводится к экологии природных переносчиков и резервуаров антропо-зоонозных инфекций.

Другим важным принципом, который профилактической токсикологии целесообразно позаимствовать у радиационной гигиены, является концепция «риск – польза», незаслуженно зашлефованная когда-то как «концепция оправданного риска» [13].

Действительно, как при развитии атомной энергетики, так и при производстве и применении пестицидов, дезинфекционных средств, препаратов бытовой химии и других химических продуктов, вероятно, вреду здоровью людей противостоит очевидная общественная польза – не только экономическая, но и социальная, бытовая, медицинская, появляющаяся за счет дополнительных возможностей улучшения питания, бытовых условий, профилактики инфекционных заболеваний, улучшения медицинского обслуживания и медикаментозного обеспечения и т.п. В итоге, вероятно, вреду здоровью противостоит очевидная польза здоровью же. И задача состоит в объективном взвешивании ущерба здоровью от применения той или иной технологии, того или иного средства и т.п. в сравнении с ущербом здоровью же – от их неприменения. И в этом ракурсе сугубо токсикологические оценки должны рассматриваться как важнейшая, но не единственная составляющая гигиенических оценок.

Решение этих вопросов проблемы химической безопасности требует использования принципов эпидемиологической науки [14].

Как имели место в прошлом, так и наблюдаются в наше время вспышки заболеваний людей, напоминающие очаги инфекционных заболеваний, но таковыми не являющиеся и на поверку оказывающиеся групповыми заболеваниями химической этиологии. Сходство во внешних проявлениях, структуре и схеме развития подобных инфекционных и токсикологических «вспышек» позволяет подумать о целесообразности использования блестяще

разработанных теоретически и широко апробированных на практике законов и методологии классической эпидемиологии также и при распознавании, купировании и ликвидации «токсических эпидемий» и их неинфекционных эпидемиологических последствий, проявляющихся в ухудшении показателей общей заболеваемости (как инфекционной, так и психосоматической), в ухудшении общего состояния здоровья в популяциях, подверженным химическим воздействиям [15].

Анализ наблюдающихся как локальных, так и крупномасштабных токсикологических эпидемий может и должен осуществляться на основе классических представлений об эпидемической триаде – основных движущих силах эпидемического процесса: источнике болезнетворного начала (химического патогена); механизме (путях) его распространения; чувствительности (восприимчивости) к нему контингентов населения, зависящей от избирательной токсичности соответствующего патогена [16].

В общей эпидемиологии как важнейшей отрасли профилактической медицины научную основу эпидемиологического анализа составляет системный подход, предполагающий исследование структурной организованности и взаимодействия подсистем и элементов объекта. Необходимость системного подхода диктуется сложностью токсико-эпидемического процесса, его зависимостью от большого числа изменяющихся во времени и в пространстве факторов, характеризующих циркуляцию химических агентов в окружающей среде, динамику поведения и хозяйственной деятельности населения, а также природно-социальную среду его обитания [17].

Анализ на этом уровне должен опираться не только на простейший статистический аппарат, но и на более сложные методы, например, энтропию Шеннона для территориального изучения соответствующей заболеваемости, распределение Пуассона для исследования очаговости и др. [18].

Основной задачей эпидемиологического анализа локальных токсикологических «вспышек» и масштабных «эпидемий» такого рода является оптимизация комплекса реализуемых мер путем оценки их медицинской, социальной и экономической эффективности.

Токсиколого-эпидемиологический анализ призван быть методологическим фундаментом, на котором должна строиться вся система управления в области профилактики, купирования или ликвидации рассматриваемых событий.

Таким образом, представляется важным освоение и использование профилактической токсикологией теоретических и методических

достижений самых разных отраслей профилактической медицины, с одной стороны, и обогащение последней собственными достижениями профилактической токсикологии – с другой. Такая интеграция в нашем общем «деле» – в профилактической медицине полностью отве-

чает духу времени, когда медицинская токсикология приобретает всевозрастающее значение и становится в ряд с ведущими отраслями медицины, определяющими как само здоровье людей, так и пути и средства управления общественным здоровьем нации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Онищенко Г.Г. О санитарно-эпидемиологическом состоянии окружающей среды. Гигиена и санитария, 2013; 2: 4–10.
2. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
3. Тутельян В.А., Монисов А.А., Хотимченко С.А., Терешкова Л.П. Проблемы безопасности пищевых продуктов в России. Вопросы питания. 1994; 3: 33–39.
4. Тутельян В.А. Пища и биобезопасность. Вестник РАМН. 2002; 10: 14–19.
5. Шандала М.Г. Актуальные вопросы общей дезинфектологии. Избранные лекции. М.: ОАО «Издательство Медицина». 2009. 112 с.
6. Гигиена окружающей среды. Под ред. Г.И. Сидоренко; АМН СССР. М.: Медицина. 1985. 304 с.
7. Сравнительная канцерогенная эффективность ионизирующего излучения и химических соединений: Публикация 96 НКРЗ: Пер. с англ. Под. Ред. И.В. Филюшкина. М.: Энергоатомиздат. 1992. 192 с.
8. Радиация. Дозы, эффекты, риск: Пер. с англ. М.: Мир, Р151988 – 79с.
9. Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М.: Медицина. 2002. 608 с.
10. Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А. и др. Количественная оценка неканцерогенного риска для здоровья населения. Гигиена и санитария. 2008. 6: 64–67.
11. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: учебник. М.: Медицина. 1989. 416 с.
12. Безель В.С., Большаков В.Н., Воробейчик Е.Л. Популяционная эко-токсикология. М.: Наука. 1994. 80 с.
13. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.Т. Радиационная гигиена: Учебник. М.: Медицина, 1999. 384 с.
14. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.А. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. М.: ГОЭТАР МЕД. 2003. 816 с.
15. Радиационная медицина. М.: Изд. АТ. 2002. Т.3. 608 с.
16. Шандала М.Г. Вопросы избирательной токсичности в проблеме безопасности дезинфекционных средств. Дезинфекционное дело. 2013; 1: 14–17.
17. Власов В.В. Эпидемиология. Уч. Пос. для ВУЗов. М.: ГОЭТАР МЕД. 2004. 464 с.
18. Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А. и др. Методические подходы к оценке популяционного риска здоровью на основе эволюционных моделей. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 1 (238): 4–6.

REFERENCES:

1. Onishchenko G.G. On sanitary and epidemiological environment. Gigiena i sanitariya, 2013; 2: 4–10 (in Russian).
2. State Standart 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and General safety requirements, 1976 (in Russian).
3. Tutelyan V.A., Monisov A.A., Khotimchenko S.A., Tereshkova L.P. Problems of food safety in Russia. Voprosy pitaniya. 1994; 3: 33–39 (in Russian).
4. Tutelyan V.A. Food and Biosafety. Vestnik RAMN. 2002; 10: 14–19 (in Russian).
5. Shandala M.G. Topical issues of common Disinfectology. Selected lectures. M.: OAO «Izdatel'stvo Meditsina». 2009. 112 (in Russian).
6. Environmental health. G.I. Sidorenko, ed; AMN SSSR. M.: Meditsina. 1985. 304 (in Russian).
7. Comparative carcinogenic effectiveness of ionizing radiation and chemical compounds: Publication 96 NCRP: Filyushkina. M.: Energoatomizdat. 1992. 192 (in Russian).
8. The radiation. Doses, effects, risks. M.: Mir, R151988 – 79 (in Russian).
9. General toxicology. B.A. Kurlyandskiy, V.A. Filov, eds. M.: Meditsina. 2002. 608 (in Russian).
10. Zaytseva N.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A. Quantitative assessment of non-carcinogenic risk to human health. Gigiena i sanitariya. 2008. 6: 64–67 (in Russian).
11. Belyakov V.D., Yafaev R.Kh. Epidemiology: the textbook. M.: Meditsina. 1989. 416 (in Russian).
12. Bezef V.S., Bol'shakov V.N., Vorobeychik E.L. Population-based ecotoxicology. M.: Nauka. 1994. 80 (in Russian).
13. Il'in L.A., Kirillov V.F., Korenkov I.T. Radiation hygiene: the textbook. M.: Meditsina, 1999. 384 (in Russian).
14. Pokrovskiy V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.A. Infectious diseases and epidemiology: the textbook. M.: GOETAR MED. 2003. 816 (in Russian).
15. Radiation medicine. M.: publishing AT. 2002. T.3. 608 (in Russian).
16. Shandala M.G. The issues of selective toxicity in the security problem of disinfectant. Dezinfektsionnoe delo. 2013; 1: 14–17 (in Russian).
17. Vlasov V.V. Epidemiology. Textbook. M.: GOETAR MED. 2004. 464 (in Russian).
18. Zaytseva N.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A. Methodical approaches to the assessment of population health risks based on evolutionary models. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2012; 1 (238): 4–6 (in Russian).

V.A. Tutelian^{1,3}, M.G. Shandala^{2,3}

CHEMICAL SAFETY AS TOXICOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ISSUE IN MEDICAL SCIENCE AND PRACTICE

¹Federal State Budgetary Science Institution «Institute of Nutrition», Russian Academy of Sciences, 109240, Moscow, Russian Federation

²Federal Budgetary Science Institution «Institute of Disinfectology», Rospotrebnadzor 117246, Moscow, Russian Federation

³State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «I.M. Sechenov Moscow State Medical University», 119991, Moscow, Russian Federation

The paper deals with factors of the current chemical burden of human population, including food and epidemiological disinfectants, and their potential toxicological impact. Methods of chemical exposure assessment in animal experiments are discussed on the basis of establishing thresholds of its severity. It was suggested that at the sub-threshold exposure, temporarily hidden health effects can also occur, which may only manifest in the form of relevant pathologies at population level. Not only individual but also collective (population) toxic exposure doses should be taken into account when evaluating chemical burden of human population; therefore it is reasonable to develop medical population toxicology as a special area within the toxicology science based both on epidemiological principles in general and on prognosticated advances in epidemiology of non-communicable diseases, in particular.

Key words: toxicology, epidemiology, disinfectants, hygiene methods, risk assessment, population doses and effects, epidemiologic process monitoring.

Материал поступил в редакцию 09.09.2014 г.