

ментом в обосновании принятия решений по финансированию мероприятий, направленных на снижение риска для жизни и здоровья населения. Основным отличием рассмотренного подхода является то, что оценивается стоимостной эквивалент не самого здоровья, а сокращения периода экономической активности; его применение позволяет рассчитать, сколько было (будет) потеряно (недополучено) денежных средств государством (и иными участниками экономических отношений).

Литература

1. Зайцева Н.В., Шур П.З., Голева О.И. Экономическая оценка риска для жизни и здоровья населения региона. Экономика региона. 2012; 2: 178–86.
2. Голева О.И. Оценка изменений денежных потоков по бюджетам РФ в экономической оценке сокращения периода экономической активности населения, связанной с риском для здоровья населения. В кн.: Современные проблемы управления риском: Материалы Международной заочной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Пермь, 20 октября 2010 г. Пермь; 2010.
3. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru> (дата обращения: 22.12.2012)
4. Алтайский край в цифрах. URL: <http://ak.gks.ru> (дата обращения: 24.12.2012)

5. Статистический ежегодник Алтайского края. URL: <http://ak.gks.ru> (дата обращения: 24.12.2012).
6. Отчеты о поступлении налоговых платежей в бюджетную систему РФ по основным видам экономической деятельности по годам (по форме № 1-НОМ). URL: <http://www.r22.nalog.ru> (дата обращения: 13.12.2012).

References

1. Zaytseva N.V., Shur P.Z., Goleva O.I. An economic assessment of population health risk in region. *Ekonomika regiona*. 2012; 2 (in Russian).
2. Goleva O.I. Assessment of changes in the budgets cash flows of the Russian Federation in the economic assessment of the population economic activity reduction, associated with the risk for the health of the population. In: *Modern problems of risk management: Symp. Perm, 2010* (in Russian).
3. Official site of the Federal State Statistics Service. Available at: <http://www.gks.ru> (accessed 22 December 2012).
4. Altay region in figures. Available at: <http://ak.gks.ru> (accessed 24 December 2012).
5. Statistical pocketbook of the Altay region. Available at: <http://ak.gks.ru> (accessed 24 December 2012).
6. Reports on the tax payments receipt to the Russian Federation budget system in main type of economic activity year by year (by the form # 1-НОМ.). Available at: <http://www.r22.nalog.ru> (accessed 13 December 2012).

Поступила 22.02.13

© С.М. НОВИКОВ, Т.А. ШАШИНА, 2013

УДК 614.72-074

С.М. Новиков, Т.А. Шашина

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СООТНОШЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОКСИЧЕСКОГО И СЕНСОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина» Минздрава России, 119121, Москва

В статье приводятся результаты анализа количественных соотношений между параметрами токсикометрии и показателями сенсорного действия химических веществ, позволяющих повысить точность прогноза референтных концентраций.

Ключевые слова: токсическое действие; сенсорное действие; регрессионные зависимости

S.M. Novikov, T.A. Shashina – RESULTS OF ANALYSIS OF RATIOS OF INDICES OF TOXIC AND SENSORY EFFECT OF CHEMICALS

A. N. Sysin Research Institute of Human Ecology and Environmental Health, 119121, Moscow, Russian Federation

In the article there are presented results of the analysis of the quantitative relations between the parameters of toxicometry and indices of sensory effect of chemicals permitting to improve the accuracy of prediction of reference concentrations.

Key words: toxic effect; sensory effect; regression relationships

Одним из перспективных направлений оценки риска острого, в том числе аварийного, ингаляционного воздействия химических веществ является прогнозирование регламентированных показателей сенсорных раздражителей на здоровье населения.

Сенсорный раздражитель – химическое вещество, которое при ингаляции через нос вызывает стимуляцию

окончаний тройничного нерва с ощущением жжения в носовых путях и затруднением дыхания, а также кашлем в результате стимуляции ларингеального нерва и лакричным эффектом.

В последние десятилетия в качестве одного из информативных и прогностически полезных показателей силы действия сенсорных раздражителей признана величина RD50, концентрация, снижающая частоту дыхания у мышей на 50% при воздействии в течение 5 мин [1, 2]. Данный метод стандартизован, проведено сопоставление у мышей, крыс разных линий, а также морских

Для корреспонденции: Шашина Татьяна Александровна, sta05@mail.ru

свинок, показавшее большую чувствительность мышей. В настоящее время этот метод компьютеризирован и используется во многих странах для прогноза стандартов в воздухе рабочей зоны, порогов раздражающего действия для человека, референтных концентраций для атмосферного воздуха, оценки безопасных доз лекарственных средств при внутриназальном применении, показателей качества воздуха в офисах или жилых помещениях и герметично замкнутых объемах. В частности, для воздуха рабочей зоны рядом исследователей установлено соотношение $\log(0,03RD50) = -0,68 + 0,99 \log TLV$ [3].

Для хронических респираторных токсикантов выявлено соотношение: $TLV = RD50/1000$ (альдегиды, изоцианаты, нитрилы). В ряде стран около 40% TLV установлено по величине RD50 и 66% имеют пометку о раздражающем действии [2, 4].

В наших предыдущих исследованиях [5] были установлены точные и надежные соотношения между ПДКр.з. и различными параметрам токсикометрии: порогами острого токсического действия, порогами раздражающего действия для крыс [6], кошек и кроликов, а также человека, CL50, RD50. В процессе разработки сотен расчетных формул было установлено, что для получения надежных зависимостей необходимо удалять из общей анализируемой совокупности вещества с выраженным раздражающим действием, канцерогены, аллергены и др., а при прогнозе среднесуточной ПДК исключать соединения с избирательным выраженным ольфакторным действием. От порога запаха зависят как пороги хронического круглосуточного воздействия, так и ПДКс.с. [7]. При отношении порога запаха к порогу острого токсического действия (Limac) более 1000 ПДКс.с. наиболее тесно связана с порогом запаха ($r = 0,93$; $n = 36$). Если это соотношение не превышает 200, то: $\lg ПДКр.з. = 0,45 \lg ПДКс.с. + 0,56 \lg Limac + 0,22$ ($R = 0,94$; $S = 0,36$; $n = 41$). Причины подобных достоверных зависимостей не до конца ясны, но очевидно, что конечное вредное действие нередко носит сложный характер и связано с взаимодействием между тригеминальными, назальными, окулярными, ларингеальными эффектами или реакцией с рецепторами обонятельного эпителия. Возможна и «субъективная реализация прогноза», обусловленная получением конечного результата исследователем на основе его убеждений, устоявшихся ложных научных воззрений, авторитета руководителя и т. д. [8].

В настоящей работе с применением разрабатываемой нами на протяжении более 25 лет и постоянно поддерживаемой компьютерной системы TERA, в многочисленных базах которой содержатся идентификаторы, химические структуры, физико-химические свойства, стандарты и параметры токсикометрии более 17 000 химических соединений, был проведен анализ таких показателей хемосенсорного и хеозстетического действия, как RD50 ($n = 293$), пороговая концентрация по раздражению глаз EIT ($n = 122$), порог появления острого ощущения в носу у anosмиков NPT ($n = 43$), пороги раздражающего Limig ($n = 241$) и системного Limac ($n = 1492$) действия у крыс. В качестве прогнозируемых (зависимых) параметров в регрессионном анализе использованы: ПДКс.с. (MACDA, $n = 587$) и ПДКм.р. (MACST, $n = 650$), референтные концентрации при остром (1 ч) воздействии (AREL, $n = 1548$), максимально разовые и среднесменные стандарты США (TLV-ST, TLV-TWA) и российские ПДК для воздуха рабочей зоны (ПДКр.з. – MACO), референтные концентрации при хроническом воздействии (RFC, $n = 1464$), пороги раздражающего

действия для человека (IRCH, $n = 442$), уровни острого воздействия на население в чрезвычайных ситуациях (AEGL, $n = 108$), пороги запаха (ODT) для более 700 веществ. В общей сложности были проанализированы все авторитетные справочники и обзоры [9–13 и др.] и получено более 8000 значений ODT (ODT50, ODT16, ODT84), а также порогов различения запаха. Для пересчета порогов запаха в воде или воздухе необходимо применять законы физической химии, в частности константу закона Генри и его безразмерную величину (коэффициент распределения вода/воздух). Однако этот метод должен с осторожностью использоваться для ионизированных веществ – сильных кислот и оснований [12].

На данном этапе исследований анализ связей референтных (установленных по прямым вредным эффектам на здоровье) концентраций с хеозстетическими показателями не проводился, так как нами была установлена очень слабая корреляция: $\lg ODT = -1,21 + 0,275 \lg RD50$ ($r = 0,348$; $S = 0,195$; $n = 148$). Необходимо продолжение исследований с учетом высокой вариабельности порогов запаха (1,5–2 порядка) и наличия разных методов и протоколов их определения. В ряде случаев (сероводород, метилмеркаптан и др.) запах имеет несомненную значимость не только как критерий санитарного благополучия населения, хотя пороги, установленные в лаборатории и на открытой местности, различаются по данным немецких исследователей в 1000 раз [14, 15], но и как сигнал возможной в некоторых случаях опасности или даже тревоги. Так, Евросоюз в проекте ACUTEX и U.S.EPA ввели понятия об уровнях сенсорного распознавания опасности (The level of distinct sensory awareness) – LDSA, LDOA (level of distinct odor awareness), LOA (level of odor awareness), достижение которых требует принятия незамедлительных действий и извещения соседних областей и даже стран, так как отдельные запаховые вещества способны вызывать выраженные субъективные реакции у человека. Отметим, что для ряда соединений действующие российские ПДКм.р. (например, триметиламина, метилмеркаптана и др.) находятся на уровне или выше LDSA.

При проведении последующего анализа каких-либо неожиданностей не встретилось, все зависимые переменные имели тесные и надежные связи с RD50:

$$\lg TLV = -1,07 + 0,88 \lg RD50 \quad (r = 0,93; S_{xy} = 0,11; n = 106),$$

$$\lg AREL = -2,69 + 0,89 \lg RD50 \quad (r = 0,915; S_{xy} = 0,139; n = 76),$$

$$\lg IRCH = -0,36 + 0,78 \lg RD50 \quad (r = 0,885; S_{xy} = 0,121, n = 105),$$

$$\lg MACO = -1,08 + 0,65 \lg RD50 \quad (r = 0,85; S_{xy} = 0,105; n = 130),$$

$$\lg MACDA = -2,13 + 0,27 \lg RD50 \quad (r = 0,488; S_{xy} = 0,169; n = 89),$$

$$\lg MACST = -2,014 + 2,251 \lg RD50 \quad (r = 0,419; S_{xy} = 0,179; n = 92).$$

Среди отклоняющихся от общих зависимостей соединений преобладали вещества, у которых раздражающее действие проявлялось на фоне системных эффектов, бронхоспазма или других специфических эффектов.

Задачей последующих исследований, кроме тщательного и всестороннего анализа хеозстетических и хемосенсорных свойств химических веществ, по нашему мнению, являются подразделение общей совокупности веществ на сенсорные раздражители, системные токсиканты, канцерогены, аллергены и т. д., а также учет особенностей механизма их токсического действия, что,

несомненно, позволит повысить точность прогноза референтных концентраций, необходимых для оценки риска здоровью разных групп населения.

Литература

1. *Alarie Y., Kane L., Barrow C.* Sensory irritation: the use of an animal model to establish acceptable exposure to airborne chemical irritants. In: Reeves A.L., ed. *Toxicology: Principles and practices*. New York: John Wiley and Sons; 1980: 48–92.
2. *Alarie Y.* A bioassay for evaluating the potency of airborne sensory irritants and predicting acceptable levels of exposure in man. *Food Cosmet. Toxicol.* 1981; 19: 623–6.
3. *Schaper M.* Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1993; 54(9): 488–544.
4. *Kupczewska-Dobecka M., Socko R., Czerczak S.* RD50 value as the criterion for setting maximum admissible levels of occupational exposure to irritants in Poland. *Int. J. Occup. Saf. Ergon.* 2006; 12(1): 95–9.
5. *Новиков С.М., Нургабылова А.Б., Филимонов Д.А., Порошков В.В.* Прогнозирование гигиенических регламентов промышленных веществ, обладающих раздражающим действием. *Гигиена и санитария.* 1995; 6: 16–20.
6. *Иванов Н.Г.* К вопросу об ускоренном гигиеническом нормировании промышленных веществ, обладающим раздражающим действием. *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* 1978; 6: 50–2.
7. *Новиков С.М.* Анализ количественных соотношений между химической структурой и предельно допустимой концентрацией вредных веществ в атмосферном воздухе. *Гигиена и санитария.* 1986; 3: 16–20.
8. *Румянцев Г.И., Новиков С.М.* Современные принципы обоснования ориентировочных безопасных уровней воздействия на организм химических веществ. *Гигиена и санитария.* 1976; 11: 3–7.
9. U.S.EPA. Reference guide to odor thresholds for hazardous air pollutants listed in the clean air act amendments of 1990. U.S.EPA. EPA/600/R-92/047. Washington; 1992.
10. ACGIH. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the thresholds limit values and biological exposure indices. 6th ed. vol.1–3. Cincinnati, OH: ACGIH; 1991.
11. AIHA. American Industrial Hygiene Association. Odor thresholds for chemicals with established occupational health standards. Akron, OH: AIHA; 1989.
12. *Amoore J.E., Hautala E.* Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 1983; 3(6): 272–90.
13. *Van Gemert L.J.* Odour thresholds: Compilations of odour threshold values in air, water and other media. Utrecht, Netherlands: Oliemans Punter & Partners BV; 2003.
14. *Hill V.E.* Bestehen Beziehungen zwischen den geruchsschwellenwerten und den immissionsgrenzwerten chemischer Substanzen. *Staub. Reinhalt. Luft.* 1977; 37(5): 199–201.
15. *May J.* Geruchsschwellen von Iosemitteln zur Bewertung von Iosemittelgeruchen in der Luft. *Staub. Reinhalt. Luft.* 1966; 26(9): 385–9.

References

1. *Alarie Y., Kane L., Barrow C.* Sensory irritation: the use of an animal model to establish acceptable exposure to airborne chemical irritants. In: Reeves A.L., ed. *Toxicology: Principles and practices*. New York: John Wiley and Sons; 1980: 48–92.
2. *Alarie Y.* A bioassay for evaluating the potency of airborne sensory irritants and predicting acceptable levels of exposure in man. *Food Cosmet. Toxicol.* 1981; 19: 623–6.
3. *Schaper M.* Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1993; 54(9): 488–544.
4. *Kupczewska-Dobecka M., Socko R., Czerczak S.* RD50 value as the criterion for setting maximum admissible levels of occupational exposure to irritants in Poland. *Int. J. Occup. Saf. Ergon.* 2006; 12(1): 95–9.
5. *Novikov S.M., Nurgabylova A.B., Filimonov D.A., Poroykov V.V.* Hygienic regulations forecasting of the industrial substances possessing an irritant action. *Gigiena i sanitariya.* 1995; 6: 16–20. (in Russian)
6. *Ivanov N.G.* On the accelerated hygienic regulation of industrial substances, an irritant. *Gigiena truda i professional'nye zabgol-evaniya.* 1978; 6: 50–2. (in Russian)
7. *Novikov S.M.* The analysis of quantitative ratios between chemical structure and maximum permissible concentration of harmful substances in atmospheric air. *Gigiena i sanitariya.* 1986; 3: 16–20. (in Russian)
8. *Rumyantsev G.I., Novikov S.M.* Modern principles of justification of approximate safe levels of chemicals exposure on an organism. *Gigiena i sanitariya.* 1976; 11: 3–7. (in Russian)
9. U.S.EPA. Reference guide to odor thresholds for hazardous air pollutants listed in the clean air act amendments of 1990. U.S.EPA. EPA/600/R-92/047. Washington; 1992.
10. ACGIH. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. vol.1–3. Cincinnati, OH: ACGIH; 1991.
11. AIHA. American Industrial Hygiene Association. Odor thresholds for chemicals with established occupational health standards. Akron, OH: AIHA; 1989.
12. *Amoore J.E., Hautala E.* Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 1983; 3(6): 272–90.
13. *Van Gemert L.J.* Odour thresholds: Compilations of odour threshold values in air, water and other media. Utrecht, Netherlands: Oliemans Punter & Partners BV; 2003.
14. *Hill V.E.* Bestehen Beziehungen zwischen den geruchsschwellenwerten und den immissionsgrenzwerten chemischer Substanzen. *Staub. Reinhalt. Luft.* 1977; 37(5): 199–201.
15. *May J.* Geruchsschwellen von Iosemitteln zur Bewertung von Iosemittelgeruchen in der Luft. *Staub. Reinhalt. Luft.* 1966; 26(9): 385–9.

Поступила 19.02.13