

АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ ОПАСНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ (КЛАССИФИКАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ)

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины

Опасны ли пестициды? Ответ зависит от того, как их оценивать: изолировано или системно.

Найти и разложить "по полочкам" негативные проявления вредного действия химических веществ и затем интегрировать их в едином критерии — такова важнейшая задача профилактической токсикологии. Отсюда одним из основных таких критериев является — класс опасности.

Анализ структуры и функции различных классификаций показывает, что количество показателей, включенных в классификации, исчисляется от единиц до многих десятков тестов, что отражает состояние науки на данном отрезке времени. Особенно это проявилось в последние десятилетия в связи с выраженной тенденцией роста количества показателей, характеризующих процесс взаимодействия ксенобиотиков и организма человека.

В структуре классификаций важнейшее значение имеют:

- информативность тестов;
- подход к ранжированию показателей;
- принцип оценки класса опасности.

Эволюция в подходе к определению класса опасности связана с принятым сегодня системным принципом при описании функционирования сложного многофакторного процесса, включающего элементы подсистем, внешние и внутренние связи между ними и разработку оптимальной стратегии управления.

Количество химических веществ, используемых в мировой практике, исчисляется более 35 млн. наименований. Продолжается неп-

рерывный рост их применения. Характер действия ксенобиотиков на организм многообразен.

При синтезе химических веществ разного назначения подбирается структура соединения и другие параметры, определяющие свойства данного вещества, учитываются специфические показатели, отражающие реакции организма и прогнозируется ожидаемый эффект действия.

По мере развития науки углубляется и усложняется механизм их воздействия на организм человека. Учитывая огромное разнообразие влияния химических веществ на организм, различное действие на многочисленные органы и системы, определение степени опасности представляет сложную задачу. Анализ показывает, что она должна решаться с учетом характера многопараметрического взаимодействия в системе ксенобиотик — человек.

Уже более столетия осуществляются попытки выявления этих зависимостей для определения степени опасности ксенобиотиков для человека. Это положение отражают сотни классификаций, предложенных токсикологами, фармакологами, гомеопатами и др., используемых специалистами в области диагностики и лечения интоксикаций.

Различают классификации, основанные на существенных признаках действующих факторов. К ним следует отнести периодическую систему химических элементов Д.И.Менделеева, систему растительного и животного мира Карла Линнея, распределение химических веществ по происхождению из растительного, животного и минерального царства природы. Почти сто

лет тому назад в основу классификации Гендерсона и Хагарда (1930) положено деление всех летучих промышленных веществ на 4 группы: удушающие, раздражающие, летучие наркотики, неорганические и металлоорганические соединения (протоплазматические яды).

Многочисленные классификации предложены в профилактической токсикологии. Н.В. Лазарев [1] разработал биолого-физико-химическую классификацию ксенобиотиков. Устанавливается связь между физико-химическими характеристиками веществ с их биологической активностью. Учитывают химический состав, физико-химические и другие свойства.

Разработана классификация по интегральным токсиметрическим показателям [2], предусматривающая 4 класса опасности: чрезвычайно опасные (1 класс), высокоопасные (2 класс), умеренно опасные (3 класс) и малоопасные (4 класс).

Предлагаются классификации в зависимости от величин средне- смертельных доз при разных путях поступления: пероральном, ингаляционном и кожном [3, 4].

В гомеопатии созданы классификации, отражающие типологические особенности организма человека, а также характеризующие его реакции на воздействие разных веществ [5]. В. Швабе [5] предлагает распределение гомеопатических лекарств согласно характеру действия: сильнодействующие (список А), токсические (список Б). Учитывается сфера действия: органотропные, политропные и конституциональные. Штигель [5] сделал попытку классифицировать лекарства, действующие преимущественно на артериальную систему, венозную систему, нейтротропную группу, антиревматическую и др.

Классификация опасности пестицидов, рекомендуемая ВОЗ, включает критерии острой токсичности (LD_{50}), учитывающие оральные и кожные значения для твердых и жидких форм пестицидов, предусматривает две категории опасности [6].

В фармакотерапии представлено деление на два класса — отражающие разовые и суточные дозы [7].

По мере роста знаний появляются новые показатели, освещающие вредное действие химических веществ на организм человека.

Особенностями классификаций отдаленных эффектов действия химических веществ являются разделение веществ на 4 класса опасности и отнесение вещества к 1 классу опасности при наличии доказательства вредного эффекта вещества для человека. В качестве примеров можно привести разработанные классификации канцерогенности веществ [8].

Опубликованы классы опасности, сочетающие несколько направлений. Так, в Болгарии действует классификация, включающая токсикологические критерии, некоторые гигиенические показатели, а также отдаленные последствия.

В связи с ростом загрязнения ксенобиотиками природной среды, что в последние десятилетия именуется "экологической катастрофой", разработан ряд гигиенических критериев, характеризующих состояние наземных и водных объектов, продукции растениеводства и животноводства, почвы, показатели, отображающие стабильность химикатов в природной среде и способность к миграции по воздух-почва-пищевым и водным экосистемам. Это представлено в эколого-гигиенической классификации опасности пестицидов [9], где наряду с гигиеническими показателями использованы токсикологические тесты. Предложено 4 класса опасности.

В последние годы в свете принятого системного мышления значительно расширен перечень критериев, отражающих негативное действие пестицидов [10]. Именно эта идея заложена в классификацию [10], включающую 21 показатель, характеризующий токсикометрические параметры, с учетом агрегатного состояния пестицида, кумулятивных свойств препарата, стабильности в воде, растениях, почве, миграции в почвенно-пищевых и водных экоцепях, аллергенность, мутагенность, тератогенность и канцерогенность. Все показатели ранжированы по 4 классам опасности, включая отдаленные и побочные последствия. Классификация законодательно утверждена и широко используется в Украине.

На международном уровне опубликована "Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС)" [11]. Предполагается, что классифика-

ция послужит основой разработки всесторонней международной системы информирования об опасности, разработки национальных программ для обеспечения безопасности производства, транспортировки, применения и удаления (утилизации) химической продукции и последующего создания общей инфраструктуры по контролю за воздействием химической продукции и защите населения и окружающей среды. Основные критерии, используемые при классификации включают: параметры токсичности при однократном поступлении с учетом агрегатного состояния вещества; раздражающее действие на кожу; хронические последствия действия на здоровье человека; респираторная и кожная сенсibilизация; раздражающее воздействие на глаза; канцерогенные последствия; тератогенные и мутагенные эффекты; влияние на репродуктивную систему; способность к биоразложению и влияние на водную экосистему. Предлагается ранжирование по 5 классам и подклассам опасности в зависимости от разных критериев. Важно, что по отдельным критериям учитывают материалы, полученные не только в опытах на животных, но и при исследовании здоровья людей. Названную систему рекомендуют использовать при применении пестицидов, торговле, оценке риска, защите работающих и широких слоев населения, а также окружающей среды. Акцент сделан на маркировке химической продукции.

Наряду с частно-гигиеническими и частно-токсикометрическими критериями в 60-ые годы [12] были разработаны интегральные критерии, позволяющие оценить опасность реальной химической нагрузки при комплексном поступлении с пищей, водой и воздухом. К ним отнесены величина допустимой суточной дозы (ДСД) и фактическая нагрузка пестицидом (ФНП). Разработаны классификации опасности по величине этих показателей. Показатели ранжированы на 4 класса опасности [13].

Как было показано выше, за последнее столетие опубликовано множество классификаций.

Проведенные нами расчеты показали, что один и тот же пестицид попадает в разные классы опасности в зависимости от используемой

классификации. Такое разночтение недопустимо, учитывая важное практическое значение класса опасности.

Расчеты показывают, что в зависимости от количества показателей и классов в данной категории, методики ранжирования критериев и принципа оценки, значение класса резко колеблется.

В поисках методологической модели для совершенствования классификации ксенобиотиков обсудим ряд дискуссионных вопросов. Какова должна быть структура модели — в частности количество показателей, их ранжирование и, что особенно важно — принцип, положенный в основу оценки класса опасности.

Специалисты считают, что с позиций системного анализа в структуре классификации необходимо учитывать максимальное количество показателей, характеризующих взаимодействие химического вещества, организма и окружающей среды. Очевидно, что по мере роста наших знаний, количество показателей будет увеличиваться. Где предел, где границы? Вопрос о критериях, необходимых для распознавания того или иного объекта, имеет общенаучный, философский смысл. При расширении диагностики надо учитывать и экономические затраты. В разных отраслях знаний сложились определенные подходы.

Полагаем, что один из возможных критериев, — это сравнительная оценка класса опасности, полученного в экспериментальной модели, с материалами клинических и эпидемиологических исследований. Критерием могут стать достоверные изменения заболеваемости с временной утратой трудоспособности у людей, подвергшихся воздействию заданного соединения, клиническая картина интоксикаций. Важен также учет экспертных оценок класса опасности, опирающийся на опыт и эрудицию специалистов.

Каков количественный критерий для оценки класса опасности? Напомним, что сегодня принято определение по лимитирующему показателю.

Условно можно выделить четыре направления, отражающих негативные действия пестицидов. К ним относятся:

- токсикометрические показатели, отражающие острую токсич-

ность при различных путях воздействия, параметры кумулятивности, способность вызывать раздражающий эффект;

- специфические характеристики воздействия — мутации, опухоли, действие на развитие плода, нарушение функции размножения;
- параметры стойкости в загрязненных средах, миграции по почво-пищевым и водным экоцепям;
- состояние здоровья людей, подвергающихся воздействию ксенобиотика при контакте с окружающей средой.

Полагаем, что для отнесения к классу опасности, эти показатели для каждого из вышеназванных критериев должны быть представлены.

Второй вопрос — каков принцип определения класса опасности?

В настоящее время принят алгоритм определения по лимитирующему критерию. Расчет ведется исходя из величины наиболее чувствительного теста, а также качественного учета других показателей. Такой подход близок к позиции изолированной оценки.

Предлагается альтернативный принцип на базе системного анализа, позволяющий учитывать на количественном уровне все используемые в классификации тесты [14]. Определяют интегральный вектор, отражающий значение всех используемых показателей с учетом лимитирующего. Расчет проводят путем использования геометрического

сложения (метод аксонометрии).

Как первый, так и второй принцип, основаны, главным образом, на экспертных оценках. Речь идет о делении на классы, ранжировании показателей, выборе наиболее информативных тестов. При этом первый подход (изолированная оценка) целиком зиждется на суждении эксперта, тогда как второй (системный принцип) основывается как на экспертных анализах, так и на расчетных данных. Сравним эти подходы на примере оценки по лимитирующему и интегральным принципам. Так, например, сопоставление и расчеты категорий опасности ряда стойких и кумулятивных соединений показывает, что они более опасны, чем некоторые препараты, отнесенные только по лимитирующему критерию также к высоко опасным (например, сравнение персистентных и кумулятивных производных диоксинового ряда, хлорорганических соединений с фосфорорганическими пестицидами). Накопление базы данных позволит оценить рассматриваемые 2 принципа.

Подчеркнем, что установление класса опасности наряду с теоретическим значением имеет четко выраженный прикладной характер. Это необходимо при решении вопроса о регистрации пестицида в стране, ограничениях при его применении, установлении гигиенических нормативов, определении величины ДСД и ряда других регламен-

тов. Это позволяет оптимизировать управление в системе пестицид — окружающая среда — человек.

Целесообразно не ограничиваться анализом рассматриваемого вопроса только по разделу пестицидов, а развить его на примере других классов соединений.

Предлагается открыть дискуссию по вышеназванным направлениям с целью определения путей совершенствования методологии гигиенического регламентирования ксенобиотиков. Особое внимание следует уделить методологии установления и использования лимитирующих и интегральных критериев опасности, применения классификации для определения необходимости и приоритетности обоснования гигиенических нормативов и регламентов пестицидов и агрохимикатов, приоритетности осуществления санитарно-эпидемиологического надзора в сферах производства, транспортировки, хранения, применения пестицидов и агрохимикатов, последующего использования сельскохозяйственной продукции и объектов окружающей среды, а также вопросам гармонизации классификации вредных веществ и обозначения их опасности. Полезно участие в дискуссии не только представителей профилактической медицины, а и других отраслей, а также философов, кибернетиков, биологов, химиков и физиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарев Н.В. Неэлектролиты / Н.В. Лазарев. — Л., 1944.
2. Уланова И.П. Оценка токсичности и опасности химических соединений при гигиеническом нормировании их содержания в объектах внешней среды / И.П. Уланова, М.А. Пинигин. // Журн. Всесоюзного хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. — 1974. — № 2. — С. 135 — 142.
3. Саноцкий И.В. К истории гигиенического нормирования в СССР / И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров. // Гиг. труда. — 1973. — № 9. — С. 11 — 16.
4. Заугольников С.Д. К вопросу о классификации токсических веществ / Общие вопросы промышленной токсикологии / С.Д. Заугольников, А.О. Лойт, А.М. Иваницкий. — М., 1967. — С. 46 — 49.
5. Попова Т.Д. Размышления. (Гомеопатия: теория, практика и жизнь) / Т.Д. Попова. — Киев, 2005.
6. International Hazard Classification Systems for Crop Protection Products. — Global Crop Protection Federation. — Brussels, 1998. — P. 3.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — Новая Волна, 2005.
8. Шабад Л.М. К вопросу о гигиеническом нормировании канцерогенных веществ / Л.М. Шабад // Гиг. и сан. — 1966. — № 11. — С. 18 — 24.
9. Спыну Е.И. Эколого-гигиеническая классификация пестицидов / Е.И. Спыну, Р.Е. Сова, Е.Г. Моложанова // Гиг. и сан. — 1989. — № 2. — С. 23 — 26.
10. Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 8.8.1.2.002-98 "Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності" // Збірник основних законодавчих та нормативних документів "Організація і здійснення державного санітарно-епідеміологічного нагляду за використанням пестицидів і агрохімікатів". -Київ, 1999. -С. 249-267.
11. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Второе пересмотренное издание. Организация Объединенных Наций. Нью-Йорк и Женева, 2007.
12. Медведь Л.И. Пестициды и проблемы здравоохранения / Л.И. Медведь, Ю.С. Каган, Е.И. Спыну // Журн. Всесоюзного хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. — 1968. — № 3. — С. 236 — 261.
13. Спыну Е.И. Экоотоксикологические принципы в проблеме ДСД / Е.И. Спыну, Р.Е. Сова // Тез. доп. I з'їзду токсикологів України, 11-13 жовтня 2001 р., Київ.-Київ, 2001. -С. 31.
14. Проданчук Н.Г. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук и др. // Современные проблемы токсикологии. — 2003. — № 4. — С. 4 — 9.

М.Г.Проданчук, Є.І.Спину, І.В.Лепіошкін, С.Г.Сергеев

**АЛГОРИТМИ ОЦІНКИ НЕБЕЗПЕЧНОСТІ
ПЕСТИЦИДІВ (КЛАСИФІКАЦІЯ
ТА КЕРУВАННЯ)**

Проведено аналіз структури і функції різних класифікацій небезпечних (біологічно активних) речовин. Показані можливості оцінки небезпечності пестицидів за лімітуючим критерієм та інтегральною оцінкою за всіма критеріями гігієнічної класифікації. Запропоновано дискусію з питань удосконалення методології оцінки небезпечності, регламентації пестицидів і агрохімікатів, санітарно-епідеміологічного нагляду у сфері пестицидів і агрохімікатів, гармонізації класифікацій шкідливих речовин і визначення їх небезпечності.

Ключові слова: класифікації небезпечних речовин, оцінка небезпечності пестицидів, методологія оцінки, удосконалення, гармонізація.

M.G. Prodanchuk, Y.I. Spynu, I.V. Lepioshkin, S.G. Sergeyev

**ASSESSMENT ALGORITHMS OF PESTICIDES
HAZARD (CLASSIFICATION AND MANAGE-
MENT)**

The structure and function of different hazardous chemicals classifications are analyzed. Assessment possibilities of pesticides hazard according to the limit criterion and integral estimation according to all criteria of hygienic classification are shown. The discussion on the questions of perfection methodology of hazard assessment, pesticides and agrochemicals regulation, prophylactic supervision in pesticides and agrochemicals field, harmonization of classification and labelling of chemicals is proposed.

Key words: hazardous chemicals classifications, assessment of pesticide hazard, methodology of assessment, perfection, harmonization.