

Environmental Health Perspectives

том 105 приложение 1 стр. 105-115 1997г



Показатели биологического воздействия при биомониторинге: важные слагаемые успешной защиты рабочих от вредных веществ

*The Biological Exposure Indices: A Key Component in Protecting Workers
from Toxic Chemicals*

Michael S. Morgan

Публикации в журнале являются общественным достоянием

Permissions and Copyright: Publication of *EHP* lies in the public domain and is therefore without copyright. All text from *EHP* may be reprinted freely. Use of materials published in *EHP* should be acknowledged (for example, "Reproduced with permission from *Environmental Health Perspectives*"); pertinent reference information should be provided for the article from which the material was reproduced. Articles from *EHP*, especially the News section, may contain photographs or illustrations copyrighted by other commercial organizations or individuals that may not be used without obtaining prior approval from the holder of the copyright

<http://www.ehponline.org/>

Показатели биологического воздействия при биомониторинге: важные слагаемые успешной защиты рабочих от вредных веществ

The Biological Exposure Indices: A Key Component in Protecting Workers from Toxic Chemicals

Майкл Морган (*Michael S. Morgan*)

Department of Environmental Health, University of Washington, Seattle, Washington

Address correspondence to Dr. M.S. Morgan, Department of Environmental Health, P.O. Box 357234, Seattle, WA 98195-7234. Telephone: (206) 685-3221. Fax: (206) 616-2687. E-mail: mmorgan@u.washington.edu

При оценке воздействия вредных веществ на рабочих и профилактике повреждения их здоровья важную роль играет биомониторинг. Он должен использоваться вместе с измерением загрязнённости воздуха для определения дозы вредных веществ, попавших в организм, и путей их поступления. Для оценки того, приемлемо ли количество попавших вредных веществ или продуктов их разложения, используют "базовые" значения, сравнивая с ними результаты измерений. Американская ассоциация государственных промышленных гигиенистов ACGIN (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) разработала ряд таких значений — "базовых" показателей (*Biological Exposure Indices* - BEI). В этой статье сделан обзор истории разработки таких величин и их пригодность для использования специалистами в области медицины труда. Описаны проблемы и причины, побуждающие продолжать разрабатывать и улучшать эти показатели, и сделана оценка влияния на них новых достижений в области макромолекулярной биологии.

Введение

Обычно биомониторинг описывают как плановые повторяющиеся получения образцов жидкостей или тканей тела для определения содержания в них химических веществ. Имеет значение повторяемость, и измерение содержания химических веществ в жидкостях или тканях, а также их концентрация. Результаты биомониторинга важны для клинической медицины, судебной медицины и медицины труда. В медицине используют анализы периферической крови для определения концентрации лекарств, используемых для обнаружения или лечения заболевания. Эти измерения дают информацию, необходимую для учёта индивидуальных особенностей при дозировке лекарств. В судебной медицине главным применением биомониторинга является периодический анализ образцов мочи сотрудников, занимающих ответственные должности, для анализа с целью доказательства использования лекарств, делающих нетрудоспособными, или запрещённых лекарств / наркотиков, или других веществ. Нужно заметить, что отбор проб выдыхаемого воздуха у водителя, подозреваемого в употреблении алкоголя, соответствует получению анализа, но не соответствует биомониторингу. В медицине труда биомониторинг используется как одно из средств для определения риска повреждения здоровья при воздействии вредных химических веществ, и биомониторинг особенно ценен, когда он используется для определения воздействия потенциально вредных веществ в условиях, когда можно эффективно уменьшить или устранить опасность.

Производственный биомониторинг нужно считать дополнением, а не заменителем традиционных измерений загрязнённости воздуха (1). Биомониторинг даёт дополнительную информацию, которая очень важна для оценки риска вредного воздействия и его регулирования. Преимущества биомониторинга описаны в (2-4), и не будут описываться подробно. Этот способ определения воздействия связан с выполнением дополнительных требований, одно из которых - наличие "базовых" показателей, с которыми можно сравнивать результаты измерений, чтобы сделать заключение — приемлемы ли условия работы, или нет.

Один из больших и обоснованных списков таких базовых значений для биомониторинга в производственных условиях — это Biological Exposure Indices (BEI), публикуемые ACGIH. Организации, подобные ACGIH, вместе с регулируемыми государственными органами, играют важную роль в практическом применении достижений науки для охраны здоровья. В идеале, они должны использовать лучшие научные и технические результаты для установления ограничений так, чтобы свести к минимуму риск повреждения здоровья, и получить максимальную выгоду для общества и для экономики.

В этом обзоре показатели воздействия BEI описаны в отношении того, как они определяются / устанавливаются; и той роли, которую они играют в промышленной гигиене и в медицине труда. Описано то, в какой степени показатели (BEI) соответствуют ожиданиям учёных, инспекторов и контролирующих организаций, и специалистов по охране труда на предприятиях. Описаны достоинства и ограничения BEI. Интенсивное развитие науки даёт удобную возможность обсудить направления разработки или пересмотра BEI и других базовых величин при использовании биомониторинга в следующем десятилетии.

Определение свойств BEI

BEI — это базовые значения, предназначенные для использования при оценке риска для здоровья в области промышленной гигиены (5). Промышленная гигиена должна предсказывать, выявлять, оценивать и регулировать воздействия вредных веществ в производственных условиях, чтобы — в целом — предотвратить или свести к минимуму повреждение здоровья. BEI используются врачами, инженерами и промышленными гигиенистами главным образом для предупреждения чрезмерного воздействия на рабочих.

Значения BEI — это рекомендации сообщества специалистов (ACGIH), которое также разрабатывает значения максимально допустимых концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны (TLV / ПДК).

Стр. 106 -----

При работе в атмосфере, в которой концентрация вредных веществ в течение всего трудового стажа равна ПДК (TLV), почти у всех рабочих не будет повреждения здоровья. Нужно отметить, что ACGIH — частная организация, не имеющая права устанавливать законодательные ограничения, и значения TLV являются рекомендациями. Нет гарантий, что они являются точной границей между опасными и безопасными условиями. Выполнение требований в отношении BEI и TLV является добровольным. Но TLV, и (в меньшей степени) BEI использовались и используются государственными организациями во всём мире для установления ПДК и разработке санитарных правил или стандартов по охране труда, регулирующих работу с вредными веществами.

Разработкой BEI в ACGIH занимается комитет по BEI. Он состоит из добровольцев-учёных, профессионалов в области медицины труда, токсикологии, промышленной гигиены, аналитической химии, биостатистики и эпидемиологии. Сейчас комитет объединяет учёных из США, Японии, ФРГ, Швейцарии и Великобритании, работающих в научных и государственных организациях, а также в промышленности. Последние не имеют права голоса при принятии решений, но также участвуют в процессе работы. Члены комитета встречаются 2 раза в год для разработки новых BEI и для пересмотра уже установленных (если получена новая информация). В результате таких пересмотров несколько значений сильно изменились (ниже приводятся примеры).

Показатели (BEI), предназначенные для использования при биомониторинге рабочих, разрабатываются для определения дозы вредного вещества, попавшего в организм — или биологически эффективной дозы. Для этого измеряется или концентрация самого вредного вещества, или концентрация продуктов его разложения в организме, или изменение биологических показателей (обратимое), которое произошло из-за попадания в организм этого вредного вещества. А BEI являются такими значениями, которые соответствуют показателям у рабочего, который подвергался воздействию, равному ПДК (TLV) (5). Поэтому большинство BEI тесно связаны с ПДК, и они предназначены для повреждения здоровья, которое происходит при воздействии, превышающем ПДК. Но это не означает, что загрязнённость воздуха и показатели воздействия у рабочих всегда взаимосвязаны — вредные вещества могут попадать в организм не только при вдыхании. Если это происходит, то сравнение показателей воздействия с BEI становится особенно важным, так как BEI позволяют оценить — насколько велико отравление организма без учёта того, как оно произошло.

История разработки BEI

Биомониторинг используется более 60 лет (6) как дополнительное средство для оценки вредного воздействия на рабочего, и в Европе более широко, чем в США (7). Современная концепция базовых значений при биомониторинге берёт начало с работ Elkins (8,9), начатых в 1954г. Он отметил, что для правильной оценки результатов измерений (концентраций вредных веществ в организме) нужно знать — как они участвуют в обмене веществ, и как происходит их удаление из организма. Он также предложил ряд BEI для растворителей.

Комитет ACGIN по BEI

В начале 1970-х ACGIN признал важность биомониторинга, и в 1973г впервые в ежегодном выпуске (публикации) ПДК начал обсуждение максимальных биологических показателей (10), хотя в то время такие значения не были установлены. В течение следующих 10 лет в ACGIN серьёзно обсуждалось — как их организация должна заниматься биомониторингом и медобследованиями. В результате в 1982г решили заниматься параллельно биомониторингом и TLV, но не ввязываться в медобследования. ACGIN рассматривала биомониторинг как способ оценки поглощения, разложения в организме и выделения используемых в промышленности вредных веществ, но не как средство определения токсичности или воздействия на здоровье. Это сделали, чтобы не "связываться" с медобследованиями (11).

Создание комитета по BEI

В 1982 руководство ACGIN создало новый комитет, разрабатывавший базовые значения для биомониторинга. Использовались принципы, описанные выше. Перед комитетом ставилась задача — изучать научную литературу, и при наличии достаточного количества опубликованной информации рекомендовать значения BEI. Кроме того, для тех веществ, для которых было недостаточно данных, или способов, предлагалось устанавливать "пробные" BEI, чтобы стимулировать получение дополнительной информации о них.

Комитет по BEI был организован в 1983 г., и он состоял из 5 членов и 2 консультантов с коммерческих организаций. Группа разработала письменное описание определения и интерпретации базовых значений, и к 1984 г. определила 6 рекомендованных значений (для монооксида углерода, этилбензола, стирола, толуола, трихлорэтилена и изомеров ксилола). В соответствии с процедурами, установленными для ПДК, эти значения были предложены членам ACGIN с помощью официального способа получения комментариев (см. раздел Процедуры), и в 1986 г. были приняты первые BEI. Затем были разработаны BEI ещё для 29 веществ или групп веществ, а 7 из них из-за появления новой дополнительной информации - пересмотрели.

Нынешнее состояние: Процедуры установления BEI

С момента основания комитета по BEI, установление этих величин происходило в несколько этапов:

- a) Анализировали - возможно ли установление этого BEI.
- b) Разрабатывали предлагаемый BEI.
- c) Официально публиковали BEI, и предлагали его обсудить.
- d) Изучали полученные комментарии.
- e) Окончательно одобряли путём голосования членов ACGIN.

В этом процессе одним из важных моментов было определение того, возможно ли установить BEI. При принятии этого решения комитет рассматривал несколько критериев, письменное обсуждение которых готовилось одним-двумя членами комитета. Эти критерии приводятся ниже.

Степень поглощения и распределение

Поглощённые вредные вещества должны содержаться в анализируемых жидкостях или тканях в такой степени, чтобы это количество можно было измерить. Поэтому те вредные вещества, которые оказывают вредные воздействия только в месте попадания в организм, не подходят для биомониторинга — маловероятно, что он сможет дать информацию, полезную для предотвращения или уменьшения воздействия.

Численность рабочих, подвергающихся вредному воздействию

Хотя в отношении этого критерия нет точных количественных оценок, но нужна информация о числе рабочих, для которых получены сведения. В общем, воздействие на рабочих должно происходить более чем на одном предприятии, и желательно, чтобы предприятия принадлежали разным компаниям. Также важны недавние изменения этих данных, так как те вещества, использование которых в промышленности уменьшается, менее интересны, чем вещества, производство и использование которых растёт. Влияние этого фактора у веществ с очень большой потенциальной токсичностью, у которых другие критерии пригодности особенно убедительны, может быть иным. Пример — эфиры гликоля, которые могут попадать в организм через кожу в значительных количествах.

Существование ПДК для этого вещества

Большинство BEI прямо связаны с ПДК. Они относятся к тем же самым последствиям для здоровья, и соответствуют той (ожидаемой) дозе вредного вещества, попавшего в организм, которая попадает при вдыхании воздуха с загрязнённостью 1 ПДК (1 TLV). В прошлом из этого критерия делали исключения, и были установлены прецеденты для схожих исключений в будущем — если BEI можно будет устанавливать по другим критериям. Сейчас исключения сделаны у BEI для классов соединений, вызывающий метгемоглобинемию, и для тех, которые используют для ингибирования ацетилхолинэстеразы.

Наличие доступных данных по токсикологии у людей

Должно быть достаточное количество данных высокого качества, описывающих поглощение, распределение и разложение при обмене веществ, хранение и выделение самих вредных веществ и продуктов их разложения (это необходимо для обоснования выбора того параметра, той жидкости или ткани, которые будут анализироваться, и подходящего времени отбора жидкости и т. п.). Комитет требовал, чтобы токсикокинетические исследования были опубликованы в рецензируемой научной литературе так, чтобы их качество могли оценить все стороны. В некоторых случаях, когда было недостаточно экспериментальных исследований людей, использовали проверенные токсикокинетические модели. Наконец, в тех случаях, когда ожидаемые BEI должны были быть прямо связаны с воздействием на здоровье в большей степени, чем загрязнённость воздуха, токсикокинетические сведения также могли оказаться подходящими. Это особенно подходит для разработки BEI, которые на сегодняшний день редко используют.

Наличие доступных методов аналитической химии

Данные, опубликованные в рецензируемой литературе, должны показать, что существует способ определения требуемого показателя, и что у него достаточная точность, чувствительность и правильность. Эти показатели должны позволять проводить анализ выбранной ткани или жидкости при концентрациях, больших и меньших BEI. Отсутствие подходящего способа анализа препятствует разработке базового значения BEI.

Если получен положительный результат в отношении критериев возможности разработки BEI, то разработка начинается. Это делают 1-2 члена комитета. Написанное предложение включает в себя определённое вредное вещество, используемое в промышленности, или категорию веществ, номер CAS и химическую формулу. Рекомендованные BEI включают в себя все (исходные) вредные вещества, продукты их разложения в организме, биохимические изменения, отбираемую для анализа среду, время отбора (по отношению к времени вредного воздействия), и численное значение показателя, выраженное как концентрация, или как доля (%) от нормального (значения). Во многих случаях также делают замечания, в которых отмечают более конкретные особенности BEI — необходимость учитывать фоновый уровень у рабочих, подвергающихся воздействию вне производственных условий, и др. В таблице 1 показан пример сведений о BEI.

Предложенные BEI подкрепляются документом, в котором сделан обзор научных данных, использованных при разработке базовых значений (BEI) и который содержит обзорное (synoptic) обоснование выбранного значения. Этот документ должен соответствовать стандарту, включать физические и химические свойства вредных веществ, токсикокинетическую информацию, обсуждение возможного воздействия в не производственных условиях, значение и обоснование

соответствующих ПДК, обсуждение отбора образцов жидкости или тканей, и аналитических методов, ожидаемые биологические уровни (концентрации) при отсутствии производственных воздействий, выбор времени отбора образцов жидкости или тканей; факторов, влияющих на интерпретацию результатов; обоснованность рекомендованного BEI и критическая оценка доступной информации и, наконец, описания базовых значений, которые предложили или установили другие организации. Цитируется вся литература, использовавшаяся при подготовке документа, и для архивирования прилагаются копии каждого документа.

Затем комитет по BEI проводит тщательный анализ предложенных значений BEI и документации. Этот обзор делают те члены комитета, которые не готовили документы. Они уделяют особое внимание взаимосвязи между BEI и ПДК (если используется этот подход), или взаимосвязи BEI со здоровьем. Рассматривается доказанность возможности (применения предложенной) оценки BEI, и изучаются практические стороны вопроса — отбор образцов тканей или жидкости, анализ и интерпретация результатов. Этот обзор является научной оценкой, учитывающей обоснованность доступных доказательств, и не учитывающий количественную оценку риска. В большинстве случаев этот подход используется для выбора значений измеряемого показателя, который наиболее вероятен при вдыхании вредного вещества при концентрации 1 ПДК. При принятии решения учитывается характер типичной деятельности рабочих при таком вредном воздействии, и особое внимание уделяется экспериментальным или эпидемиологическим сведениям о токсикокинетике вредного вещества. Окончательное решение принимается при достижении единого мнения членов комитета, имеющих право голоса. На этом этапе часто происходит пересмотр документов — как реакция на комментарии членов комитета.

Затем значения BEI, рекомендованные членами комитета, изучаются руководством ACGIN и — при их одобрении — выносятся на повестку дня ежегодной встречи членов ACGIN, чтобы поставить на голосование принятие BEI. Одобренные BEI публикуются в Уведомлении о намерениях изменить или создать "*Notice of Intent to Establish or Change.*" Эта информация помещается в буклет (5), который ежегодно публикует ACGIN. Там приводятся все принятые и предложенные значения ПДК и BEI, и это является формальным приглашением обсудить и покритиковать (эти значения) для всех заинтересованных сторон. Этот буклет издаётся тиражом ~100 000 экземпляров, и расходится по всему миру.

Таблица 1. Пример содержания каждого BEI

Монооксид углерода CAS: 630-08-0 CO			
Рекомендуемые показатели	Время проведения измерений	BEI	Замечания*А
Карбоксигемоглобин в крови	Конец смены	3.5% гемоглобина	B, Ns
Монооксид углерода в конечном выдыхаемом воздухе	Конец смены	20 ppm	B, NS

B — в настоящее время воздействию этого вещества подвергается большое число людей,
Ns — показатель не специфичный, так как он присутствует после воздействия других веществ.
В значения BEI включили фоновые значения.

Стр. 108 -----

Документация о предложенных BEI может быть предоставлена ACGIN по запросу.

В течение не менее года предложенные BEI считаются "предложенными новыми, или предложенными для изменения". После этого комитет изучает все поступившие комментарии (и новую научную информацию). Может быть проведён пересмотр BEI и относящейся к нему документации, и затем (участники обсуждения) снова приходят к единому мнению о принятии BEI. Если на этом этапе значение BEI было пересмотрено, то в списке "предложенных новых и предложенных для пересмотра" это новое значение остаётся ещё на год. Затем, после периода, отведённого на извещение, рекомендации по принятию снова изучаются руководителями ACGIN и его членами. ACGIN публикует окончательно принятые значения в виде буклета, и включает новую документацию в публикуемый ACGIN трёхтомник (12), в котором содержатся все сведения о ПДК и BEI.

При разработке ПДК и ВЕИ важным моментом является периодическая перепроверка предложенных (базовых) значений. Обычно ожидается, что те, кто предлагал и обосновывал ВЕИ, будут следить за новыми публикациями, которые могут повлиять на ВЕИ. Предложение о пересмотре может быть сделано в любое время, и оно действует в течение года (с момента заявления). Это позволяет обеспечить соответствие ВЕИ современной научной информации, и это наиболее полезно для тех, кто работает в области медицины труда. Ежегодная публикация ПДК и ВЕИ привела к ряду пересмотров в результате продолжения изучения научной информации. Частые обновления базовых значений, устанавливаемых ACGIN, непохожи на медленный процесс установления законодательных ограничений Управлением по охране труда в Минтруда США (OSHA), и их пересмотр — в отношении одних и тех же веществ.

Примеры современных ВЕИ

Чтобы показать, как принимаются решения комитетом ВЕИ, ниже приводятся примеры недавно принятых или пересмотренных ВЕИ, и основания для предложенных значений.

Свинец

Значение ВЕИ принимали на основе такой концентрации, которая — как считается — предотвращает стойкое функциональное ухудшение состояния здоровья рабочего или его потомков. Некоторые эффекты могут обнаружиться при содержании свинца в крови $< \text{ВЕИ} = 30$ мкг/дл. Эти последствия, как считают, не являются значительными — или из-за их обратимости, или из-за временности, и непохоже, что они приведут к стойкому ухудшению здоровья, так как резервные способности организма поддерживают его нормальное функционирование несмотря на небольшой недостаток активности ферментов. Рекомендуемые ВЕИ предназначены для предотвращения или сведения к минимуму:

- * Физиологических и физиомоторных эффектов, которые возникают при концентрации свинца в крови > 30 мкг/дл, но не превышающей базовых значений методов проверки (13).
- * Изменений скорости нервной проводимости и интервалов задержки, которые также проявляются при концентрации свинца в крови > 30 мкг/дл, но не имеют точной, конкретной взаимосвязи с ухудшением состояния здоровья рабочего (14).
- * В одном исследовании обнаружилось ухудшение резервной гематологической способности (*hematological reserve capacity*) при концентрации свинца в крови выше 40 мкг/дл (15).
- * Почечную недостаточность, измеренную по клиренсу креатинина и протеинурии. Сообщали, что небольшие изменения, которые не (являются признаками) функциональных ухудшений, обнаружались при концентрации свинца в крови < 30 мкг/дл; и повышенная концентрация протеинурии в моче при концентрации свинца в крови больше 40 мкг/дл (16,17).
- * Случаи спонтанных аборт и воздействия на мужскую фертильность. В некоторых исследованиях (но не во всех) сообщалось о положительной взаимосвязи таких случаев с концентрацией свинца в крови > 30 мкг/дл (18,19).
- * Снижение длительности беременности и веса новорождённого у женщин, подвергавшихся воздействию свинца. Результаты исследований были смешанными (*are mixed*), и использованные методы не являлись общепринятыми в научном сообществе. Оценки экспертов показали, что если имеется взаимосвязь, то это происходит при концентрации свинца в крови > 30 мкг/дл (20).

Клинические эффекты (функции почек, костного мозга и центральной нервной системы) проявляются при концентрации в крови 50 мкг/дл и большей (12).

Действующее сейчас значение ВЕИ для свинца было принято в 1995 г., и является отклонением от стандартной практики, так как оно основано не на концентрации свинца в воздухе, а на результатах прямых эпидемиологических исследований. Предыдущее значение ВЕИ для свинца было разработано в 1987 г., и оно было связано с действовавшими тогда ПДК. В связи с поступлением большого объёма эпидемиологических данных о воздействии свинца на здоровье и у рабочих, и у населения, комитет по ВЕИ сделал вывод, что надёжнее использовать разные подходы. Это был первый случай, когда при пересмотре ВЕИ не использовали ПДК, и это может стать прецедентом — хотя немного веществ изучены так же тщательно.

Толуол

Действующий BEI для толуола установлен в 1986 г. Измерялась концентрация гиппуровой кислоты в моче, толуола в венозной крови и в выдыхаемом воздухе. Базовое значение концентрации для гиппуровой кислоты наиболее обосновано (экспериментальными и эпидемиологическими результатами), и оно установлено на основе ПДК (21). Эта проверка — не точная, и на содержание гиппуровой кислоты влияет диета и другие химические прекурсоры. Поэтому для подтверждения результатов проверки рекомендуется измерять концентрацию толуола в крови. Хотя концентрация толуола в крови или в воздухе является точным показателем, но токсикокинетические данные показывают, что время отбора проб по отношению ко времени конца смены является очень важным. И поэтому одних этих измерений (концентрации в крови и воздухе) недостаточно для количественной оценки вредного воздействия (2,22)

Недавно ПДК толуола уменьшили в 2 раза - из-за новой информации о взаимосвязи воздействия с нарушениями работы центральной нервной системы. Теперь BEI активно обсуждается в связи с этим изменением, но в отношении значений индекса гиппуровой кислоты возникли практические затруднения. Ожидается, что при воздействии толуола при концентрации, равной новой ПДК, концентрация гиппуровой кислоты в моче будет на уровне, или ниже уровня, который считается фоновым у людей, на которых не воздействует толуол (этот уровень определили при обследовании населения США) (23). Но обследование населения азиатских стран показало, что у них фоновая концентрация значительно ниже — вероятно, из-за отличий в питании (24,25). Использование показателя гиппуровой кислоты (в моче) в западных странах может потребовать очень точного измерения фоновой концентрации, и может оказаться неподходящим для некоторых групп рабочих. В других регионах эти проблемы могут отсутствовать, и там можно будет использовать прямую взаимосвязь BEI и ПДК. Чтобы решить эту проблему, идёт поиск других биомаркеров толуола.

2-метоксиэтанол и его ацетат

Этот недавно предложенный BEI находится в списке "на утверждение". При анализе пригодности этого набора веществ было видно, что токсикокинетических и токсикодинамических данных недостаточно для обоснования BEI. Решение о предложении BEI было связано с важностью этих веществ для промышленности, и с их вредным воздействием на здоровье (26), а также тем, что анализ для обнаружения продуктов их разложения нетрудно провести (27). Поэтому комитет рекомендовал измерять концентрацию 2-метоксиуксусной кислоты в моче, взятой в конце последней смены недели, как показатель воздействия 2-метоксиэтанола или его ацетата. Из-за недостаточности токсикокинетической информации никаких количественных показателей не установлено.

Стр. 109 -----

Но эти вещества легко абсорбируются через кожу, и проникание через кожу может стать главным путём попадания в организм в производственных условиях (28). Из-за опасности для репродуктивного здоровья контакт с кожей должен быть сведён к минимуму, или предотвращён, и измерение концентрации метаболитов даёт ценную информацию о эффективности выполненных защитных мероприятий. Так как у рабочих, которые не подвергаются воздействию толуола, метаболиты в моче отсутствуют, их обнаружение является доказательством воздействия на кожу и вдыхания (29).

При разработке этого обоснования комитет также сделал специальную отметку — Nq (не количественные), чтобы показать условия, в которых предложенный BEI не связан с уровнем воздействия. Предварительными критериями для использования такой отметки являются:

a) наличие адекватных аналитических методов и информации о риске для здоровья, **b)** то, что это вещество широко используется, и что может произойти воздействие на большое число рабочих, **c)** основным путём попадания в организм может быть адсорбция через кожу, **d)** фоновая концентрация — низкая.

Эти два эфира гликоля соответствуют всем критериям, кроме второго. Есть сомнения, что большое число рабочих может подвергаться воздействию толуола, так как в авиационной и других отраслях его заменяют другими веществами. Но сейчас предложение использовать не-количественный BEI является достаточно обоснованным.

Таблица 2. Действующие ВЕИ, а также их даты принятия и пересмотра

Вещество	ВЕИ	Базовое значение	Принят впервые	Последний пересмотр
Ацетон	Ацетон в моче	100 мг/л	1994	
Анилин	p-аминофенол в моче Метгемоглобин в крови	50 мг/1 г креатинина 1.5%	1991	
Мышьяк и растворимые соединения, включая арсин	Неорганические метаболиты мышьяка в моче	50 мкг/1 г креатинина	1993	
Бензол	Фенол в моче Бензол в выдыхаемом воздухе	50 мг/1 г креатинина 0.12 ppm	1987	Ожидается 1997
Кадмий и неорганические компоненты	Кадмий в моче Кадмий в крови	5 мкг/1 г креатинина 5 мкг/л	1988	1993
Сероуглерод	2-Thiothiazolidine-4-карбоновой кислоты в моче	5 мг/1 г креатинина	1988	
Монооксид углерода	Карбоксигемоглобин в крови Монооксид углерода в выдыхаемом воздухе	3.5% 20 ppm	1986	1993
Хлорбензол	4-Chlorocatechol в моче p-Chlorophenol в моче	150 мг/1 г креатинина 25 мг/1 г креатинина	1992	
Хром (VI)	Хром в моче	30 мкг/1 г креатинина	1990	
Кобальт	Кобальт в моче Кобальт в крови	15 мкг/л 1 мкг/л	1995	
N,N-Диметилацетамид	N-метилацетамид в моче	30 мг/1 г креатинина	1995	
N,N-Диметилформамид	N-метилформамид в моче	40 мг/1 г креатинина	1988	1996
2-Этоксиэтанол и 2-этоксиэтилацетат	2-этоксиуксусная кислота в моче	100 мг/1 г креатинина	1994	
Этилбензол	Миндальная кислота в моче Этилбензол в выдыхаемом воздухе	1.5 г/1 г креатинина	1986	
Фториды	Фториды в моче	10 мг/г креатинина	1990	
Фурфурол	Фурфуроловая кислота в моче	200 мг/г креатинина	1991	
Н-гексан	2,5-гександион в моче Н-гексан в выдыхаемом воздухе	5 мг/г креатинина	1987	
Свинец	Свинец в крови	30 мкг/дл (30 µg/dl)	1987	1995
Ртуть	Неорганическая ртуть в моче неорганическая ртуть в крови	35 мкг/1г креатинина 15 мкг/л	1993	
Метанол	Метанол в моче	15 мг/л	1991	1995
Индукторы Methemoglobin	Метгемоглобин в крови	1.5%	1990	
Метилхлороформ	Метилхлороформ в выдыхаемом воздухе Трихлоруксусная кислота в моче Трихлорэтанол в моче Трихлорэтанол в крови	40 ppm 10 мг/л 30 мг/л 1 мг/л	1989	
Метилэтилкетон	Метилэтилкетон в моче	2 мг/л	1988	
Метилизобутилкетон	Метилизобутилкетон в моче	2 мг/л	1993	
Нитробензол	p-Нитрофенол в моче Метгемоглобин в крови	5 мг/г креатинина 1.5%	1991	
Фосфорорганические ингибиторы холинэстеразы	Фосфорорганические ингибиторы холинэстеразы	70% от индивидуального базового значения	1989	
Паратион	p-нитрофенол в моче Активность холинэстеразы в эритроцитах	0.5 мг/1 г креатинина 70% от базовой	1989	
Пентахлорфенол	Пентахлорфенол в моче Пентахлорфенол в плазме	2 мг/1 г креатинина 5 мг/л	1988	
Перхлорэтилен	Перхлорэтилен в выдыхаемом воздухе Перхлорэтилен в крови Трихлоруксусная кислота в моче	10 ppm 1 мг/л 7 мг/л	1989	1996

Фенол	Фенол в моче	250 мг/1 г креатинина	1987	
Стирол	Миндальная кислота в моче	300 мг/1 г креатинина	1986	
	Фенилглиоксиловая кислота в моче	100 мг/1 г креатинина		
	Стирол в венозной крови	0,02 мг/л		
Толуол	Гиппуровая кислота в моче	2,5 г/1 г креатинина	1986	
	Толуол в венозной крови	1 мг/л		
	Толуол в выдыхаемом воздухе			
Трихлорэтилен	Трихлоруксусная кислота в моче	100 мг/1 г креатинина	1986	
	Трихлоруксусная кислота и трихлорэтанол в моче	300 мг/1 г креатинина		
	Свободный трихлорэтанол в крови	4 мг/л		
	Трихлорэтилен в крови			
Пятиокис ванадия	Трихлорэтилен в выдыхаемом воздухе		1995	
	Ванадий в моче	50 мкг/1 г креатинина		
Ксилолы	Метилгиппуровая кислота в моче	1,5 г/1 г креатинина	1986	

ppm — частей на миллион

В таблице 2 приводится список принятых ВЕІ. Чтобы узнать подробности (рекомендуемое время взятия проб/образцов, указания по интерпретации результатов, и др), нужно обратиться к документам (12).

Роль ВЕІ в медицине труда

Биоиндикаторы воздействия, эффекта (воздействия) и чувствительности

При установлении этих значений для биомониторинга было ясно, что АСГИН решил ограничить их применение начальными этапами (вредного воздействия), приводящими к профзаболеваниям. На Фиг. 1 показана диаграмма взаимосвязи вредного воздействия в производственных условиях с *host factors* (восприимчивостью рабочего) при определении индивидуальной чувствительности рабочего к заболеваниям. Переход от вредного воздействия к клиническому заболеванию включает токсикокинетические процессы, которые влияют на концентрацию вредного вещества или продуктов его разложения в организме, и биологически-эффективную концентрацию в выбранной ткани или клетках (31).

Стр. 110 -----

Фиг. 1. Взаимовлияние факторов, которые приводят к заболеванию при воздействии химических веществ — включая влияние чувствительности. Схема взята из Van Damme et al. (30)/

→ токсикокинетические или токсикодинамические взаимосвязи, ↑ или ↓ — изменение эффектов.

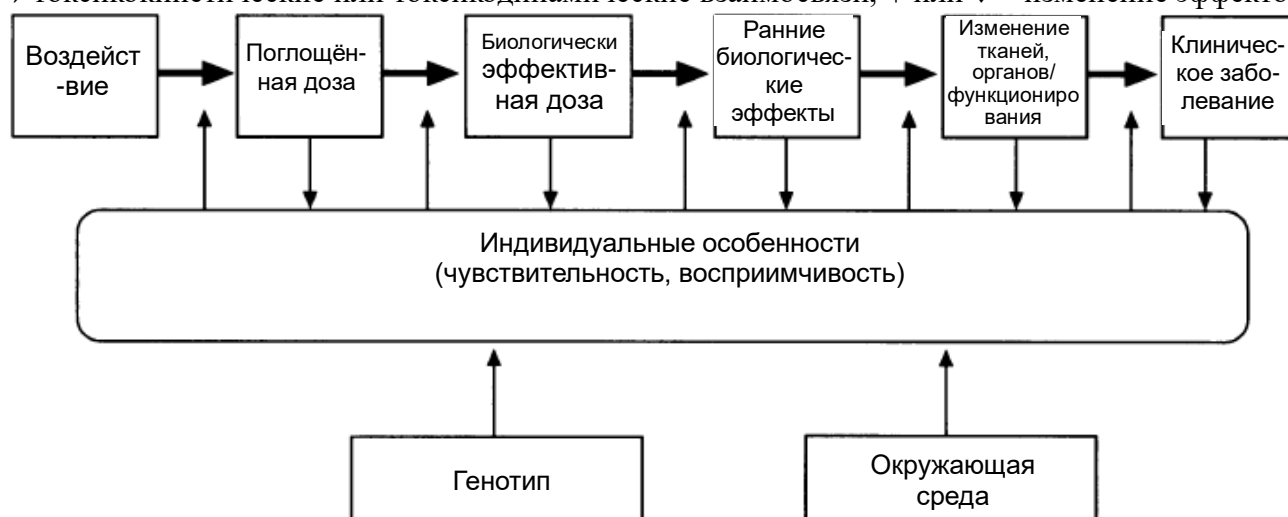


Figure 1. Interaction of factors leading from chemical exposure to disease, including the effects of susceptibility. Adapted from Van Damme et al. (30). →, toxicokinetic or toxicodynamic relationships; ↑ or ↓, modifying effects.

Затем биологические процессы приводят к начальным изменениям, приводящим к изменению тканей или изменению работы органов, которые могут быть обнаружены клинически, и являются признаками заболевания, возникающего впоследствии (11). Индивидуальные особенности организма (восприимчивость, чувствительность) изменяют этот процесс на всех этапах, и

суммарное влияние этих индивидуальных особенностей (чувствительности) называют восприимчивостью. Непостоянство индивидуальной чувствительности зависит и от наследственности, и от других внешних воздействий.

На основе этой общей схемы биологические индикаторы или биомаркеры (31) часто классифицируют по тому, для оценки чего они предназначены — вредного воздействия, его последствий или чувствительности. Использование базовых значений ВЕИ ограничивается начальными этапами процесса — поглощённой дозой, биологически эффективной дозой и в некоторых случаях — начальным биологическим эффектом. Поэтому показатели, используемые в ВЕИ, лучше всего считать биологическими показателями воздействия, и признать, что их значения у конкретного сотрудника зависят от его индивидуальных особенностей. Кроме того, так как несколько ВЕИ связаны с обнаружением ранних биологических эффектов, их использование можно рассматривать как биомониторинг реакции организма. Чёткое различение маркеров воздействия и наблюдения за биологическим эффектом — невозможно.

Использование предупредительных защитных мероприятий

Вне зависимости от того, какой термин используется для биомониторинга (когда используются ВЕИ как базовые граничные значения), главным свойством такого мониторинга является то, что он входит в состав мероприятий, проводимых для предотвращения чрезмерного вредного воздействия, способного вызвать профзаболевания. Поэтому ВЕИ не подходит для выявления людей с повышенной чувствительностью, и для обнаружения доклинических или клинических заболеваний. Для оценок последних стадий профзаболевания, безусловно, требуется использование других видов биомониторинга — оценки мутаций, кластрогенных эффектов, или наличия маркеров заболеваний — таких, как β_2 -микроглобулин, поскольку последние стадии заболевания не имеют значения для предотвращения заболевания (11,32).

Так как главная задача, которую должна решать промышленная гигиена — предотвращение или минимизация профзаболеваний, возникающих при воздействии вредных химических веществ (за счёт уменьшения их воздействия), то ограничения, используемые ACGIH для ВЕИ — приемлемы. Биомониторинг вредного воздействия с помощью этих значений дополняет измерение вредного воздействия в производственных условиях, давая дополнительную информацию о вредном воздействии, которую нельзя получить с помощью измерения загрязнённости воздуха: попадание вредных веществ в организм через кожу, влияние тяжести выполняемой работы на попадание вредных веществ в организм через органы дыхания и реальная эффективность СИЗОД, и др. Нужно подчеркнуть, что биомониторинг не может заменить измерения загрязнённости воздуха с целью предотвращения вредного воздействия: измеренное биологическое воздействие (само по себе) не даёт никакой информации о путях попадания вредных веществ в организм и причинах этого. А для адекватного реагирования на опасность требуется дополнительная информация — помимо биомониторинга (7).

Наиболее важные свойства, которые должны быть у биомаркеров

Считая, что главным применением биомониторинга и ВЕИ является предотвращение вредного воздействия на рабочих, при разработке новых методов и ВЕИ следующие критерии можно определить как наиболее важные. Такими свойствами должен обладать любой биомаркер, который предлагается применять для профилактики профзаболеваний.

Взаимосвязь с вредным воздействием

Значение показателя-биомаркера должно иметь сильную взаимосвязь с интенсивностью и длительностью вредного воздействия на людей (33). Такая взаимосвязь должна быть показана при интенсивности воздействия, которая имеется (или может иметься) в производственных условиях. Чувствительность и диапазон количественного аналитического измерения должны охватывать диапазон (возможных) воздействий в производственных условиях.

Взаимосвязь с дозой вредного вещества в выбранных тканях

Так как редко бывает, что выбранные (важные с точки зрения здоровья) ткани могут использоваться для отбора проб, то для биомониторинга должны использоваться жидкости или (другие) ткани — "заменители". Наиболее важными являются периферийная кровь, моча,

выдыхаемый воздух. В зависимости от важных для здоровья тканей, эти "заменители" будут показывать реальную биологическую дозу с разной точностью (33-36). Очень нужна достоверная информация о взаимосвязи между дозой вредного вещества в важной для здоровья ткани, и измеренной в крови, моче, выдыхаемом воздухе показателе вредного воздействия.

Изменение значений показателя должно быть обратимо

Обратимость изменения показателя биологического мониторинга может быть самым важным отличием биомониторинга, используемого в промышленной гигиене, от других видов биомониторинга (34,37,38). Так как целью является предотвращение (профзаболевания), то промышленному гигиенисту нужны такие показатели воздействия, которые позволяли бы определить эффективность мер профилактики и уменьшения вредного воздействия (после того, как было выявлено чрезмерное воздействие). Если же изменение необратимо, то такой индикатор предупредит о чрезмерном воздействии, но не покажет — эффективны ли проведённые мероприятия.

Влияние факторов, влияющих на измеряемый параметр, должно быть хорошо известно

Чтобы правильно определить, что означают полученные результаты биомониторинга, нужно знать, как влияют на BEI другие факторы — кроме вредного воздействия в производственных условиях. Такими факторами могут быть вредное воздействие в не производственных условиях; индивидуальные особенности организма, влияющие на его реакцию; воздействие других вредных веществ (до или после изучаемого воздействия); и общее влияние изменчивости внешних условий и индивидуальной реакции (36).

Пригодность для использования среди рабочих

Некоторые способы получения анализов слишком сложны или опасны для использования в производственных условиях, другие по разным причинам отвергаются рабочими. К числу последних относится взятие образцов жировой ткани, печени или костного мозга.

Стр. III -----

При любом успешном применении биомониторинга должно быть обеспечено содействие рабочих. Например, если для правильности оценки результатов измерений их нужно проводить в течение нескольких часов после окончания смены (39), то очевидно, что те процедуры, которые будут восприниматься сотрудниками как неприятные или неподходящие, не будут выполняться (32,40).

Современные вопросы разработки и пересмотра BEI

При пересмотре установленных BEI и разработке новых значений BEI в течение следующего десятилетия появятся новые проблемы и стимулы. Сюда входят новые научные достижения в области биомаркеров, и их взаимосвязи с заболеваемостью, и технические вопросы, относящиеся к интерпретации результатов измерений у отдельных рабочих. Кроме того, есть некоторые не научные препятствия, которые могут замедлить процесс разработки BEI.

Разработка новых методов для маркеров начального проявления биологического воздействия и чувствительности

ДНК и белковые аддукты

С большой скоростью возрастает способность (науки) определять взаимосвязь между воздействием вредных веществ и биологическими макромолекулами — такими, как ДНК и белки. Как маркеры биологически-эффективной дозы или начального проявления биологического воздействия предложили использовать появление аддуктов ДНК в лимфоцитах крови периферийной системы кровообращения и аддуктов гемоглобина в крови. Также описаны более приемлемые методы получения анализов (41), использующие покровные клетки мочевого пузыря, находящиеся в моче. Было показано, что в некоторых случаях эти аддукты чувствительны к воздействию вредных веществ или групп веществ, но в других случаях это не обнаружилось (37). Кроме того, остаются вопросы о взаимосвязи между этими аддуктами в периферийной крови и генетическими повреждениями клеток, которые (как предполагается) происходят в (важных для здоровья) тканях (40,42).

Хромосомные нарушения, обмен (*Exchange*) сестринских хроматид и микроядра

Возможными кандидатами в методы биомониторинга являются структурные изменения в хромосомах и другие микроскопические свидетельства повреждения хромосом, включая появление микроядер. Этот вид мониторинга чаще всего относят к показателям изменения структуры или функций, и иногда — к показателям начального проявления биологического воздействия. В любом случае, обратимость маркера является важной характеристикой, которая повлияет на использование показателя при разработке BEI. Сейчас недостаточно информации о точности и чувствительности этих методов при вредных воздействиях, встречающихся в производственных условиях (43).

Генетические маркеры воздействия и чувствительности

Другой областью исследований макромолекулярной биологии является анализ генетического материала как показателя активности или индуцибельности ферментов у отдельного человека (37). Изменчивость активности ферментов в посреднических фазах I и II метаболизма поглощённых химических веществ будет влиять на индивидуальные особенности реакции (на воздействие этих вредных веществ) так, что это можно будет предсказать. Проявление активности ферментов регулируется генетически. Гены также отвечают за изменение активности ферментов при внешних воздействиях химических веществ (42). Изучение генотипа сотрудников может позволить определить маркеры воздействия вредных веществ, или маркеры его индивидуальной чувствительности к вредному воздействию.

Не научные ограничения применения биомониторинга

На применение биомониторинга в США влияют социальные, политические и законодательные факторы (44), многие из которых сохранили своё влияние и по сей день. Сотрудники не верят администрации, когда та пытается использовать биомониторинг в широких масштабах. Они подозревают, что биомониторинг будет использоваться администрацией для вторжения в личную жизнь, или для выявления злоупотребления наркотиками — и использования этого против рабочих. А администрация возражает против использования биомониторинга, так как законодательство (сейчас) редко требует его обязательного применения, и поскольку негативные результаты могут побудить сотрудников подать в суд на работодателя.

Кроме того, персональные результаты биомониторинга могут привести к дискриминации рабочих - например, если будет выявлена повышенная чувствительность у последних к вредным производственным воздействиям (45). Кроме того, сейчас не регулируются мероприятия, который должен проводить работодатель в отношении рабочего, у которого обнаружена повышенная чувствительность к вредному воздействию (наследственная изменчивость обмена веществ или экологически обусловленное изменение токсикокинетических процессов) - финансовая компенсация за прекращение работы, или изменение места работы редко планируются работодателем.

Иногда принципы хранения и обработки результатов медобследования (конфиденциальность) не согласуются с требованиями использования результатов биомониторинга в промышленной гигиене. Чтобы предотвратить или минимизировать вредное воздействие нужно, чтобы специалист по промышленной гигиене имел доступ к таким сведениям - чтобы правильно определить вредное воздействие. В то же время рабочие имеют право на сохранение в тайне медицинской информации, и нужно разработать способ обработки информации так, чтобы выполнять эти противоречивые требования.

Научные ограничения: нестабильность и фоновые значения показателей

В тех случаях, когда широкомасштабное использование биомониторинга в производственных условиях может дать ценную информацию, есть ряд научных и технических проблем, мешающих его применению (34). Они относятся к двусмысленности толкования BEI и общей тенденции снижения вредного воздействия с течением времени. Непостоянство значений биологических показателей - и у отдельного рабочего с течением времени, и у разных рабочих — может объясняться непостоянством внешнего воздействия. Но измеренная изменчивость может быть вызвана непостоянством токсикокинетики и у одного рабочего с течением времени, и у разных рабочих (46,47). Это мешает разобраться в результатах отдельных измерений при их сравнении с BEI: если ограничение превышено, то доказывает ли это наличие чрезмерного

воздействия? В этом случае общая рекомендация (комитета по BEI) заключается в том, чтобы считать, что из-за биологической изменчивости результаты отдельных измерений могут превышать BEI без повышенной опасности для здоровья. Но если результаты у одного рабочего стабильно превышают BEI, или если у большинства рабочих, которые работают на одном месте, результаты превышают BEI, то нужно определить причину такого чрезмерного воздействия, и принять меры для его устранения. Это означает, что в некоторых случаях с BEI нужно сравнивать среднее значение для группы измерений, а не результаты одного замера, и что может потребоваться неоднократное измерение. Пока недостаточно информации, чтобы установить более точные ограничения для допустимых превышений BEI. Но недавно было опубликовано несколько методов, предсказывающих распределение значений биологических показателей у нормальных рабочих при реалистичной изменчивости токсикокинетических параметров (48,49). При улучшении этих методов можно будет описывать BEI как "эталонное распределение" (37,50), а не устанавливать отдельные значения. Это позволит предсказывать вероятность получения определённого значения биологического показателя у рабочего, подвергающегося воздействию, большему или меньшему ПДК.

Стр. 112 -----

При использовании этого подхода можно будет определить доверительные интервалы для рабочих или группы рабочих, что повысит полезность биомониторинга и рекомендуемых значений BEI.

Во многих западных странах, особенно на больших предприятиях за счёт улучшения технологии и проведения гигиенических мероприятий с течением времени происходит неуклонное уменьшение вредного воздействия. Важным последствием этого является то, что значения биологических показателей у рабочих таких предприятий также снижаются, и в некоторых случаях становятся сравнимы с показателями у людей, не подвергающихся такому вредному воздействию в производственных условиях (32). Примером этого могут быть многие предприятия, использующие свинец и толуол. Эта тенденция отчасти вызвана снижением ПДК. Если снижать значения BEI в соответствии со снижением ПДК, то они станут чаще перекрывать "фоновые" значения. Кроме того, изменчивость фоновых значений может привести к тому, что результаты отдельных измерений у рабочих превысят BEI, и будет сделан вывод о чрезмерном внешнем воздействии. Если значение BEI устанавливалось на основе прямой взаимосвязи с появлением заболевания (а сейчас это так в отношении лишь нескольких вредных веществ), то такой вывод будет правильным — даже если вредное воздействие произошло не на рабочем месте. Но если BEI устанавливали на основании реакции организма на вдыхание вредных веществ при концентрации, равной ПДК, то оценка будет неоднозначной. Если возможно попадание вредных веществ в организм, то одновременное измерение загрязнённости воздуха в производственных условиях проблему не решит (полностью). Прояснение этой неясности в толковании остаётся одной из обязанностей комитетов, которые должны устанавливать ПДК и BEI. Например, вместо указания фонового значения показателя, можно описать BEI как прибавку, увеличение значения показателя (при воздействии, равном ПДК) по отношению к фоновому. Это важное предложение было сделано, но ограничения по его применимости пока не проверены.

Перспективы на следующее десятилетие

Нормативно-правовая среда

В США применение биомониторинга — обязательное, в соответствии с требованиями законодательства — ограничено. Федеральное законодательство требует его проведения только при воздействии на рабочих свинца и кадмия. Кроме того, не ясно, может ли правительство требовать от рабочих участия в биомониторинге. Из-за того, что разработка законодательства происходит медленно, и из-за описанных выше ограничений, маловероятно, что эта ситуация изменится в будущем. Многие работодатели (особенно — крупные корпорации) добровольно проводят биомониторинг при воздействии фторидов, ртути и кобальта, но информации о систематическом проведении биомониторинга в США нет.

В ситуации, когда отсутствуют требования законодательства, важным обстоятельством становятся соотношения затрат на биомониторинг и приносимой им выгоды. Проведение замеров при биомониторинге более трудоёмко, чем измерение загрязнённости воздуха, и часто требует участия квалифицированных медицинских специалистов. Кроме того, технически, анализ

полученных тканей/жидкостей/воздуха более сложен, чем анализ воздуха в зоне дыхания. В результате расходы на 1 замер при биомониторинге значительно больше, чем при измерении загрязнённости воздуха. Предполагается, что преимущества биомониторинга редко "перевешивают" увеличение расходов — это происходит, когда могут быть санкции (в отношении работодателя), приводящие к большим затратам, или (большие) выплаты рабочему. Другие считают, что при полном учёте всех расходов и преимуществ, получаемых из-за профилактики профзаболеваний и выплаты компенсаций, биомониторинг выгоден (45).

Научные разработки

Генетические исследования для получения свидетельств о повышенной чувствительности или чрезмерном воздействии

Быстро развиваются методы определения генотипа рабочего. Одно из наиболее интересных направлений — измерение фермент-специфичной мРНК (*mRNA*) как индикатора воздействия вещества, способного стимулировать (*inducing*) фермент. К таким методам относят обратную транскрипцию в сочетании с амплификацией полимеразной цепной реакции. Этот метод может оказаться достаточно точным и чувствительным для определения воздействия канцерогенных веществ или сигаретного дыма при низких концентрациях (51). Проводятся исследования мРНК (*mRNA*) у людей, подвергающихся воздействию вредных химических веществ, и они могут стать мощным методом для биомониторинга вредного воздействия.

Один из главных факторов, которые определяют индивидуальные отличия в чувствительности людей к воздействию химических веществ — изменчивость в обмене веществ при разложении попавших в организм органических растворителей и других вредных веществ (33). Известно, что имеются генетически-обусловленные бимодальные или мультимодальные распределения способности организма "перерабатывать" попавшие в него вредные вещества (52). Например, способность окислять дебризохин при участии одного из ферментов цитохрома P450 у людей европейской расы бимодальна. Этот генетический диморфизм связан со схожими отличиями в скорости, с которой организм способен "перерабатывать" попавшие в него определённые вредные вещества, используемые в промышленности (53). Существует схожий генетический полиморфизм в скорости соединения (*conjugation*) метаболитов, происходящем при участии (фермента) N-acetyltransferase (42). Возможность выявлять рабочих с повышенной индивидуальной чувствительностью — почти в руках, и она может найти важное применение для профилактики профзаболеваний.

Повышение точности и чувствительности аналитических методов

То, что точность и чувствительность аналитических методов химического анализа постоянно возрастает. Это поддерживает точку зрения, что важность биомониторинга будет возрастать. Особенно интересно выявление продуктов "реакций накопления", которые "индивидуальны", специфичны для определённого вредного вещества. Улучшение точности анализа должно сопровождаться мерами по контролю за качеством (37), и продолжением тщательного наблюдения за всеми причинами изменения концентрации измеряемого биологического показателя.

Улучшение способов получения тканей/жидкостей/выдыхаемого воздуха

Важной проблемой остаётся отсутствие сильной взаимосвязи между некоторыми биологическими показателями воздействия и биологически эффективной дозой в (важной для здоровья) ткани. Один из возможных путей решения этой проблемы — использование способов, позволяющих определить концентрацию вредного вещества или продуктов его разложения на месте, без взятия образца ткани из организма (33). Описаны два метода проведения такого анализа: нейтронная активация (для определения содержания кадмия в тканях почек и печени), и рентгеновский флуоресцентный анализ (для определения содержания свинца в зубах и костях, кадмия в почках и печени, и ртути в почках) (54). Оба способа технически сложные, и их использование требует применения дорогого оборудования и облучения, которое значительно выше фоновое у большинства населения. Главным их достоинством является способность обнаруживать загрязнения в определённом органе. Их применение может быть ограничено случаями, когда для оценки риска для здоровья нужно определить долговременное накопление вредных веществ или продуктов их разложения (в органах).

Также нужно провести дополнительные исследования для разработки менее "неприятных" способов получения образцов тканей или жидкостей для биомониторинга. Изучалась возможность использования выдыхаемый воздух и слюну, так как получение их анализов легче, чем получение анализов крови и мочи. Но при использовании выдыхаемого воздуха возникают проблемы из-за больших концентраций CO_2 и H_2O , и относительно низких концентраций летучих вредных веществ (55). Улучшение аналитических методов должно помочь использованию этого способа. Недавно для оценки вредного производственного воздействия предложили использовать слюну. Это предложение основано на результатах экспериментов на лабораторных животных, которые показали, что имеется сильная взаимосвязь между концентрацией пестицидов в плазме и их концентрацией в слюне (56), и сообщили о способе определения содержания кадмия в слюне (57).

Улучшение знаний об токсикокинетике и общей патофизиологии

Хотя каждая из вышеперечисленных разработок вселяет оптимизм, но биомониторинг не найдёт широкого применения, пока не будет получено достаточно информации о токсикокинетике и патофизиологии маркеров, и их взаимосвязи с вредным воздействием или его последствиями. Сохраняется недостаток информации о результатах экспериментов в контролируемых условиях, и результатов эпидемиологических исследований. А она нужна для обоснования и принятия способа проведения биомониторинга и значений BEI. Эта нехватка отчасти связана с проблемами — например, этическими (при воздействии потенциально вредных веществ на добровольцев). Сильное увеличение точности и чувствительности аналитических способов при обнаружении вредных химических веществ или продуктов их разложения в тканях может позволить использовать контролируемые дозы воздействия на людей так, чтобы они были ниже воздействия в производственных условиях (58). Эта тенденция может уменьшить некоторые из опасений, и сделать выгодным проведение клинических исследований в этой области.

При изучении биомаркеров, показывающих повышенную индивидуальную чувствительность и начальную реакцию организма, появляются дополнительные этические проблемы (59). Например, если целью биологического исследования биомаркера раннего эффекта является определение его преобладания и достоверности - в зависимости от вредного воздействия, то при обнаружении начальных признаков (повышенного воздействия) могут возникнуть проблемы с продолжением проведения исследования до конца, так как работодатель может захотеть улучшить условия работы для уменьшения повышенного воздействия (ведь появление признаков повышенного воздействия может означать повышенный риск для здоровья рабочих). Хотя с точки зрения профилактики профзаболеваний - это совершенно правильно, но это не даёт провести исследование.

Те эпидемиологи, которые проводят исследования для получения информации для подтверждения правильности значений биомаркеров у рабочих, подвергающихся вредному воздействию, должны быть готовы к встрече с этой проблемой. Использование рабочих в исследованиях также может столкнуться с проблемой необходимости компенсировать (их участие), если во время исследования обнаружится повышенное воздействие. Многие работодатели не хотят проводить такие исследования из-за опасности, что впоследствии будет судебное разбирательство, и что не будет компенсации. При планировании эпидемиологических исследований может потребоваться тщательное обсуждение того, как поступать при получении разных результатов — в отношении информирования рабочих при получении результатов, показывающих вредное воздействие на их здоровье — предположительных или реальных (45,60).

Международная кооперация

Разработкой "граничных" значений при биомониторинге занимаются и другие страны и организации. Наиболее широко этим занимаются в ФРГ (*Biological Tolerance Values (BAT) of the German Research Society*) (38,40); в Англии и Японии, и странах ЕС (6,7,61). Во многих случаях установленные значения схожи. Но имеются и значительные отличия и в способах разработки BEI, и в их интерпретации. Например, BAT (ФРГ) разрабатывают как максимальный допустимый уровень (40), а в Японии указывают три значения относительного базового уровня (62). В США значения ACGIN обычно связывают с концентрацией загрязнений в воздухе, и относят ко всем

рабочим. Главным объяснением отличий значений для одного и того же вещества является использование разных подходов. Это отличие также может объясняться географическим непостоянством фоновой концентрации (50). Многие организации заинтересованы в разработке более схожих однородных критериев для BEI (63). Такая гармонизация будет полезна для работодателей, рабочих и учёных.

Резюме

При оценке и ограничении воздействий вредных веществ в производственных условиях важную роль могут играть разработанные ACGIH значения BEI. Эти базовые значения разработаны небольшой группой учёных и специалистами по промышленной гигиене как средство, позволяющее оценить результаты анализа образцов, взятых у рабочих при проведении биомониторинга. Сейчас BEI связаны с (вызванным вредным воздействием) изменением химических или биохимических показателей, и большинство BEI привязано к ПДК. При разработке новых и пересмотре старых BEI учитываются новые научные разработки в области токсикокинетики и токсикодинамики, и новые разработки в области макромолекулярной биологии, включая генетические маркеры чувствительности и раннего проявления биологических последствий вредного химического воздействия. В следующее десятилетие при разработке новых BEI будут использоваться те же принципы: Значение BEI должно быть связано с вредным воздействием и с концентрацией в важной для здоровья ткани, изменение показателя при изменении вредного воздействия должно быть обратимым, должно быть хорошо изучено влияние других факторов, способных изменять измеряемый показатель, и эти методы должны быть пригодны для использования среди рабочих. В ближайшем будущем могут быть решены проблемы, препятствующие широкому применению биомониторинга для оценки вредного воздействия, повышенной индивидуальной чувствительности и ранних признаков вредного воздействия. Это улучшит профилактику профзаболеваний и инвалидности.

Ссылки

1. **Lowry L.** Biological exposure index as a complement to the TLV. *J Occup Med* 28(8):578-582 (1986).
 2. **Lauwerys R, Hoet P.** Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring. 2nd ed. Boca Raton, FL: Lewis Publishers, 1993;318.
 3. **Zielhuis R.** Biological Monitoring: Guest lecture given at the 26th Nordic Symposium on Industrial Hygiene. *Scand J Work Environ Health* 4(1):1-18 (1978).
https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=2726
 4. **Zielhuis R.** General aspects of biological monitoring. In: *The Use of Biological Specimens for the Assessment of Human Exposure to Environmental Pollutants* (Berlin A, Wolff A, Hasegawa Y, eds). The Hague: Martinus Nijhoff, 1979;341-359.
- Cmp. 114 -----*
5. **ACGIH. Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs).** Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1996;56. <https://www.acgih.org/tlv-bei-guidelines/policies-procedures-presentations/overview>
 6. **Bardodej Z, Urban J, Malonova H.** Important considerations in the development of biological monitoring methods to determine occupational exposure to organic chemicals. In: *Biological Monitoring of Exposure to Chemicals* (Ho M, Dillon H, eds). New York: John Wiley & Sons, 1987; 17-28.
 7. **Lowry L.** Biological limit values. In: *Methods for Biological Monitoring* (Kneip T, Crable J, eds). Washington: American Public Health Association, 1988;109-119.
 8. **Elkins H.** Analyses of biological material as indices of exposure to organic solvents. *Arch Ind Hyg Occup Med* 9:212-222 (1954). <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19542702577>
 9. **Elkins H.** Excretory and biologic threshold limits. *Amer Ind Hyg Assoc J* 28:305 (1967).
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00028896709342528>
 10. **Mastomatteo E.** TLVs: changes in philosophy. *Appl Ind Hyg* 3(3):F12-F16 (1988).
 11. **Murthy L, Halperin W.** Medical screening and biological monitoring: a guide to the literature for physicians. *J Occup Environ Med* 37(2):170-184 (1995).
 12. **ACGIH.** Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Vol III. 6th ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991.
 13. **Williamson A, Teo R.** Neurobehavioral effects of occupational exposure to lead. *Br J Ind Med*

43:374-380 (1986). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/103342/>

- 14. Hirata M, Kosaka H.** Effects of lead exposure on neuropsychological parameters. *Environ Res* 63:60-69 (1993). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935183711278?via%3Dihub>
- 15. Grandjean P.** Effects in reserve capacity: significance for exposure limits. *Sci Total Environ* 101:25-32 (1991). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004896979190099Z?via%3Dihub>
- 16. Staessen J, Lauwerys R, Buchet J-P.** Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. *N Engl J Med* 327:151-156 (1992). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199207163270303>
- 17. Factor-Litvak P, Stein Z, Graziano J.** Increased risk of proteinuria among a cohort of lead-exposed pregnant women. *Environ Health Perspect* 101 (5):418-421 (1993). <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.93101418>
- 18. Lindbohm M-L, Sallmen M, Anttila A.** Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health* 17:95-103 (1991). https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1721
- 19. Assenato G, Paci C, Molini R.** Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health* 41(6):387-390 (1986). <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00039896.1986.9935784>
- 20. Andrews K, Savitz D, Hertz-Picciotto I.** Prenatal lead exposure in relation to gestational age and birth weight: a review of epidemiologic studies. *Amer J Ind Med* 26:13-32 (1994). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajim.4700260103>
- 21. Foo S, Jeyaratnam J, Ong C, Khoo N, Koh D, Chia S.** Biological monitoring for occupational exposure to toluene. *Amer Ind Hyg Assoc J* 52(5):212-217 (1991). <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15298669191364613>
- 22. DeRosa E, Cellini M, Sessa G, Scapellato M, Marcuzzo G, Bartolucci G.** The importance of sampling time and exposure to acetone in the biological monitoring of styrene-exposed workers. *Appl Occup Environ Hyg* 1(5):471-475 (1996). <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1047322X.1996.10389358>
- 23. DeRosa E, Brugnone F, Bartolucci G.** The validity of urinary metabolites as indicators of low exposures to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 56:135-145 (1985). <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00379385>
- 24. Hasegawa K, Shiojima S, Koizumi A.** Hippuric acid and o-cresol in the urine of workers exposed to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 52:197-208 (1983). <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00526518>
- 25. Ogata M, Taguchi T.** Simultaneous determination of urinary creatinine, and metabolites of toluene, xylene, styrene, ethyl benzene and phenol by automated high-performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* 61:131-140 (1988). <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00381617>
- 26. Foster P, Lloyd S, Blackburn D.** Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-, and n-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 43:17-30 (1987). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0300483X87900710?via%3Dihub>
- 27. Wittfoht W, Scott W, Nau H.** Assay of methoxyacetic acid in body fluids and tissues by gas chromatography-mass spectroscopy following tert-butyldimethylsilylation. *J Chromatog* 448:433-438 (1988). <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-chromatography-a/vol/448/suppl/C>
- 28. Dugard P.** Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 57:193-197 (1984). <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.8457193>
- 29. Sparer J, Welch L, McManus K.** Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. I: Evaluation of exposure. *Amer J Ind Med* 14:497-507 (1988). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajim.4700140502>
- 30. Van Damme K, Casteleyn L, Heseltine E, Huici A, Sorsa M, van Larebeke N, Vineis P.** Individual susceptibility and prevention of occupational diseases: scientific and ethical issues. *J Occup Environ Med* 37(1):91-99 (1995). <https://insights.ovid.com/article/00043764-199501000-00013>
- 31. Hulka B, Wilcosky T.** Biological markers in epidemiologic research. *Arch Environ Health* 43(2):83-89 (1988). <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00039896.1988.9935831>
- 32. Friberg L, Elinder C-G.** Biological monitoring of toxic metals. *Scand J Work Environ Health* 19(Suppl 1):7-13 (1993). https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1526
- 33. Aitio A.** Biological monitoring at the Institute of Occupational Health. *Scand J Work Environ Health* 18(Suppl 2):69-71 (1992). https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1631
- 34. Bernard A, Lauwerys R.** Present status and trends in biological monitoring of exposure to industrial

chemicals. J Occup Med 28(8):558-562 (1986).

35. Greim H, Csanady G, Filser J, Kreuzer P, Schwarz L, Wolff T, Werner S. Biomarkers as tools in human health risk assessment. Clin Chem 41(12):1804-1808 (1995). <http://clinchem.aaccjnls.org/content/41/12/1804>

36. Vainio H. Current trends in the biological monitoring of exposure to carcinogens. Scand J Work Environ Health 11(1):1-6 (1985). https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=2260

37. Aitio A. Biological monitoring today and tomorrow. Scand J Work Environ Health 20(Special issue):46-58 (1994). https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1442

38. Lehnert G, Schaller K-H. Strategy of biological monitoring and setting of biological threshold limits (BAT values) in Germany. Isr J Med Sci 31 (9):549-557 (1995). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7558779>

39. Sherwood R. Benzene: the interpretation of monitoring results. Ann Occup Hyg 15:409-421 (1972). <https://academic.oup.com/annweh/article-abstract/15/2-4/409/225606?redirectedFrom=fulltext>

40. Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens, Vol 2 (Greim H, Lehnert G, ed). Weinheim, Germany: VCH Verlagsgesellschaft, 1995;221.

41. Talaska G, Schamer M, Skipper P, Tannenbaum S, Caporaso N, Kadlubar F, Bartsch H, Vineis P. Carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells: techniques for noninvasive human monitoring. Environ Health Perspect 99:289-291 (1993). <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.9399289>

42. Hemminki K. DNA adducts in biomonitoring. J Occup Environ Med 37(1):44-51 (1995). <https://journals.lww.com/joem/toc/1995/01000>

43. Anderson D, Legator M. Practical issues in the evaluation of monitoring techniques: need for validation, quality assurance and establishment of baseline values. In: Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (Berlin A, Draper M, Hemminki K, Vainio H, eds). Lyon: International Agency for Research on Cancer 431-433 (1984).

44. Thomas V. Five years of the biological exposure indices committee. Фззд ШТВ РНП 3(10)ЖА26-A28 (1988)ю <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08828032.1988.10390310>

45. Ashford N. Policy considerations for human monitoring in the workplace. J Occup Med 28(8):563-568 (1986).

46. Droz P. Sources of variability in human response to chemical exposure. Фззд ШТВ РНП 4(1)ЖА20-A24 (1989)ю <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08828032.1989.10389872>

47. Droz P, Wu M, Cumberland W. Variability in biological monitoring of organic solvent exposure. II: Application of a population physiological model. Br J Ind Med 46(8):547-558 (1989). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/103463/>

48. Droz P, Wu M, Cumberland W, Berode M. Variability in biological monitoring of solvent exposure. I: Development of a population physiological model. Br J Ind Med 46:447-460 (1989). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/103462/>

49. Thomas R, Bigelow P, Keefe T, Yang R. Variability in biological exposure indices using physiologically based pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. Am Ind Hyg Assoc J 57(1):23-32 (1996). <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15428119691015188>

50. Vesterberg O, Alessio L, Brune D, Gerhardsson L, Herber R, Kazantzis G, Nordberg G, Sabbioni E. International project for producing reference values for concentrations of trace elements in human blood and urine-TRACY. Scand J Work Environ Health 19(Suppl 1):19-26 (1993). https://www.sjweh.fi/index.php?page=list-articles&author_id=151

Cmp. 115 -----

51. Vanden-Heuvel J, Clark G, Thompson C, McCoy Z, Miller C, Lucier G, Bell D. CYP1A1 mRNA levels as a human exposure biomarker: use of quantitative polymerase chain reaction to measure CYP1A1 expression in human peripheral blood lymphocytes. Carcinogenesis 14(10):2003-2006 (1993).

52. Kawamoto T, Koga M, Murata K, Masuda S, Kodama Y. Effects of ALDH2, CYP1A1, and CYP2E1 genetic polymorphisms and smoking and drinking habits on toluene metabolism in humans. Toxicol Appl Pharmacol 133:295-304 (1995). <https://www.sciencedirect.com/journal/toxicology-and-applied-pharmacology/vol/133/issue/2>

53. Hirvonen A. Genetic factors in individual responses to environmental exposures. J Occup Environ Med 37(1):37-43 (1995). <https://insights.ovid.com/article/00043764-199501000-00006>

54. Ellis K. In vivo monitoring techniques. In: Methods for Biological Monitoring (Kneip T, Crable J, eds). Washington: American Public Health Association, 1988;65-80.

55. **Droz P, Guillemin M.** Occupational exposure monitoring using breath analysis. *J Occup Med* 28(8):593-602 (1986).
56. **Lu C-S, Fenske R, Anderson L.** Determination of atrazine levels in whole saliva and plasma in rats: potential of salivary monitoring for occupational exposure. *J Toxicol Environ Health* 50:101-111 (1997). <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/009841097160519>
57. **White M, O'Hagan S, Wright A, Wilson H.** The measurement of salivary cadmium by electrothermal atomic absorption spectrophotometry and its use as a biological indicator of occupational exposure. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 2(2):195-206 (1992). <https://www.nature.com/jes/volumes>
58. **Woollen B.** Biological monitoring for pesticide absorption. *Ann Occup Hyg* 37(5):525-540 (1993). <https://academic.oup.com/annweh/article-abstract/37/5/525/167705?redirectedFrom=fulltext>
59. **Mendelsohn M.** The current applicability of large scale biomarker programs to monitor cleanup workers. In: *Biomarkers and Occupational Health: Progress and Perspectives* (Mendelsohn M, Peeters J, Normandy M, eds). Washington: John Henry Press, 1995;9-19.
60. **Samuels S.** Medical surveillance: biological, social and ethical parameters. *J Occup Med* 28(8):572-577 (1986). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3746476>
61. **Takebayashi T, Omae K, Sherwood R.** A comparison of U.S. and Japanese occupational exposure limits for chemical substances and biological monitoring values. *Appl Occup Environ Hyg* 11(5):457-462 (1996). <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/1047322X.1996.10389355>
62. **Toyama T.** Permissible and control limits of toxic substances at places of work in Japan. *Am J Ind Med* 8:87-89 (1985). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700080202>
63. **Fowler B, Friberg L.** Reference values for the biological monitoring of trace elements in environmental and occupational health. *Scand J Work Environ Health* 19(Suppl 1):65-66 (1993). https://www.sjweh.fi/download.php?abstract_id=1528&file_nro=1

Дополнительные материалы по теме

Есть бесплатно доступная публикация ВОЗ:

Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Guidelines World Health Organization Geneva 1996 Volume 1, - 314 p.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf;jsessionid=AC13CC53CDC8B3BA3AEFB4726422488A?sequence=1

Volume 2, - 217 p.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.2.pdf?sequence=2&isAllowed=y

Глава Биомониторинг в Энциклопедии МОТ по охране труда (есть русскоязычная версия)

<https://www.iloencyclopaedia.org/contents/part-iv-66769/biological-monitoring-65407>

<http://base.safework.ru/iloenc?d&nd=857400033&prevDoc=857000002>