

CONTEMPORANEOUS STATE OF ENVIRONMENT BENZENE RESEARCH AND OF ITS CARCINOGENIC RISK

Chernychenko I.O., Balenko N.V., Pershehyba Ya.V.,
Babyi V.F., Lytvychenko O.M.

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕННЯ БЕНЗОЛУ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ ТА ЙОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИЗИКУ

Б

**ЧЕРНИЧЕНКО І.О.,
БАЛЕНКО Н.В.,
ПЕРШЕГУБА Я.В.,
БАБІЙ В.Ф.,
ЛИТВИЧЕНКО О.М.**
ДУ "Інститут гігієни
та медичної екології
ім. О.М. Марзєєва
АМН України",
м. Київ

УДК 614.72:616-006:547.532

ензол є одним з найпоширеніших і найагресивніших промислових продуктів та забруднювачів навколишнього середовища.

У невеликій кількості (1-4%) бензол є у сирій нафті. Добувають його з продуктів перегонки кам'яного вугілля та шляхом ароматизації нафти. Бензол — цінна сировина для виробництва пластмас, барвників, штучного волокна і шкіри, вибухових речовин, для виготовлення лікарських препаратів, екстракції олії з насіння та горіхів тощо. Широко застосовується як розчинник (жирів, смол, каучуку) і як компонент (3-3,8%) моторного палива [1-5].

Невисока температура кипіння (80,1°C) та високий тиск пари сприяють його швидкому випаровуванню і надходженню у навколишнє середовище.

Джерелами забруднення довкілля цією сполукою є підприємства, що виробляють бензол, а також виробничі об'єкти, які використовують його у технологічних процесах.

Крім того, бензол утворюється під час горіння деревини, сміття, інших органічних відходів, паління тютюну.

Світове виробництво бензолу наприкінці ХХ століття становило понад 14,8 млн. тонн. Найбільша частка його припа-

дає на США, Японію, країни Західної Європи [3-4]. Ще близько 26 млн. т бензолу у світі утворюється у процесі очистки та крекінгу нафти. До того ж близько 5 млн. т бензолу мають природне походження (утворюються із рослинних та тваринних матеріалів). Загальні втрати бензолу у хімічній промисловості в усьому світі становлять 100-200 тисяч тонн; близько 3 млн. тонн витрачаються у процесі його виробництва, транспортування, при розподілі на бензоколонках, під час спалювання моторного палива; 0,2% бензолу втрачається при розливі нафти.

Отже, існують численні джерела та технологічні процеси, які сприяють забрудненню довкілля бензолом.

У навколишньому середовищі бензол перебуває переважно у паровій фазі. Його присутність, залежно від елемента середовища (повітря, ґрунтів, води), кліматичних умов, концентрації гідроксильних радикалів тощо, може тривати від декількох годин до декількох днів [3]. При потрапленні у воду половина бензолу випаровується в атмосферне повітря вже протягом 30-40 хвилин. Із поверхневих шарів ґрунту бензол випаровується у повітря, вимивається водою, а з більш глибоких шарів потрапляє у ґрунтові води, де за анаеробних умов може знаходитися декілька тижнів і навіть місяців. За аеробних умов бензол швидко розкладається мікрофлорою до лактат- і пірватсполук.

У літературі особлива увага приділяється питанню використання бензолу як добавки до автомобільного бензину [3, 4, 6]. Різке зростання кількості автомобілів і потужності двигунів стало причиною подвоєного використання бензолу і, як наслідок, надходження у пові-

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕНЗОЛА В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ЕГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА Черниченко И.А., Баленко Н.В., Першегуба Я.В., Бабий В.Ф., Литвиченко О.Н.

В обзоре приведены данные литературы об исследованиях содержания бензола в окружающей среде, главным образом в воздушной. Рассмотрены эпидемиологические и экспериментальные исследования, подтверждающие канцерогенность (лейкозогенность) бензола для людей и лабораторных животных, а также данные оценки риска для населения.

Кроме того, проанализированы нерешенные вопросы, требующие дальнейшего исследования.

Сделан вывод, что проблема бензола актуальна также для Украины, однако на сегодня ей недостаточно уделяется внимания.

тряний басейн сотень тисяч тонн цієї речовини з викидами автотранспорту. При цьому викиди бензолу формуються як за рахунок його безпосереднього виділення із автомобільного палива, так і у результаті утворення у процесі згорання присутніх у паливі ароматичних речовин.

Стан забруднення атмосферного повітря бензолом у різних країнах та джерела надходження висвітлено у матеріалах ВООЗ, окремих оглядах та численних публікаціях [3, 4, 6, 7].

За даними [4], щорічна емісія бензолу у ФРН становить близько 70 тис. т, з яких 50-60 тис. т припадає на автотранспорт, 2,4 тис. т — викиди коксохімічних заводів, 2,5 тис. т — опалення будинків, майже 1 тис. т — на хімічну промисловість. Внесок бензолаправних колонок становить 1,5-2 тис. т.

В Австрії викиди бензолу від бензолаправних колонок і опалення будинків становлять 5-10% загальних викидів.

У м. Базелі (Швейцарія) викиди від домових печей та бензоколонок становлять 8-10%, а від емісії під час користування розчинниками, що містять бензол, — 3-5%. У Великобританії 70% бензолу, що надходить в атмосферу, утворюється при згоранні палива [8].

Викиди бензолу від стаціонарних джерел у Росії оцінюються на рівні 13-24 тис. т/рік [7]. Максимальні викиди бензолу тільки одного потужного нафтопереробного комплексу можуть сягати 302,4 т/рік [9].

Домінуючий внесок у загальні викиди бензолу дає автотранспорт: у ФРН він становить 71-85%, у м. Базелі ця величина сягає 80-85%. Близькі величини спостерігаються і в інших країнах Європи.

Через наведені обставини бензол виявляється повсюди: на вулицях, у парках, житлових та інших приміщеннях, у кабінах і салонах автотранспорту [3, 4, 6].

У м. Берліні та інших містах ФРН концентрації бензолу визначаються на рівні 8-48 мкг/м³, пікові концентрації можуть сягати 62 мкг/м³ (м. Штутгарт). На відстані від автомагістралей забруднення бензолом знижується до 6-10 мкг/м³. При цьому слід зазначити, що допустимою концентрацією у ФРН вважається 1 мкг/м³. Поблизу автомагістралей з інтенсивним



ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ • ДОКУМЕНТИ

транспортним рухом та поряд з автозаправними станціями концентрації бензолу зазвичай перевищують ГДК.

Концентрації бензолу в атмосфері Риму знаходяться у межах 3,5-6,8 мкг/м³ і зростають у період інтенсивного руху транспорту [10], у м. Болонья — часто перевищують величину ГДК — 10 мкг/м³ [11].

Середній рівень забруднення в іспанському місті Ла Корунья становить 9,48 мкг/м³ [12]. Основний внесок дає нафтопереробний завод.

Загалом у країнах Європи середні концентрації бензолу, що впливають на населення, становлять у сільських місцевостях 1-2 мкг/м³, у промислових районах — 5-20 мкг/м³, поблизу джерел викидів — 10-30 мкг/м³; поблизу коксових печей — 57,2 мг/м³, максимально — 166,2 мг/м³ (ФРН). За середньорічних концентрацій у містах 5-10 мкг/м³ максимальні величини сягають 100-150 мкг/м³, у місцях концентрації транспорту — 171,8 мкг/м³ (середні — 16,9 мкг/м³) [3, 4].

У деяких містах ФРН (земля Північний Рейн-Вестфалія) вміст бензолу у повітрі на 70% вищий, ніж у повітрі сільських районів [4].

У США середні концентрації бензолу у повітрі віддалених районів становлять 0,51 мкг/м³, у сільській місцевості — 1,5 мкг/м³, у приміських/міських зонах — 5,76 мкг/м³. Максимальні концентрації у деяких містах сягають 210,6-510 мкг/м³. Забруднення атмосфери поблизу хімічних заводів відзначено на рівні 0,4-16 мкг/м³, біля очисних — 102 мкг/м³ [3]. Кількість населення США, що зазнає професійного впливу бензолу на рівні 32 мкг/м³, становить близько 0,08 млн. чол., на рівні 16-32 мкг/м³ — 0,2 млн. чол. [7].

Рівень забруднення бензолом атмосферного повітря на-

селених місць Росії коливається у межах 3-160 мкг/м³, поблизу нафтопереробних заводів — 20-60 мкг/м³ [7]. У містах з інтенсивним рухом транспорту (м. Москва, Санкт-Петербург) концентрації бензолу сягають 200 мкг/м³. Середньорічні концентрації бензолу в атмосфері міст становлять 90 мкг/м³, максимально разові — 200 мкг/м³ (за чинних ГДК максимально разової — 300 мкг/м³, середньодобової — 100 мкг/м³). Розраховано, що під вплив підвищених концентрацій бензолу в атмосферному повітрі у Росії підпадає близько 2 млн. чол., у тому числі на рівні 50-70 мкг/м³ — близько 0,5 млн. чол., 25-30 мкг/м³ — 1,3 млн. чол.

Значно нижчі рівні бензолу зареєстровано у м. Талліні [13], що автори пояснюють кліматичними умовами — частими вітрами, які сприяють провітрюванню вулиць. Середні концентрації бензолу у різних районах міста були, як правило, нижчими за чинну в Естонії ГДК (0,2 мг/м³) і варіювали влітку у межах 0,001-0,09 мг/м³, восени — 0,003-0,08 мг/м³, взимку — 0,004-0,052 мг/м³. Максимальні рівні відзначено влітку: у центрі міста — 0,36 мг/м³, в інших районах — від 0,022 до 0,030 мг/м³.

Забруднення атмосферного повітря є причиною забруднення приміщень [3, 4]. Наводяться дані про більш високий рівень забруднення повітря приміщень поблизу АЗС (10,2 мкг/м³) порівняно з повітрям контрольних приміщень (5,6 мкг/м³). Одночасно вказується на дещо вищі концентрації бензолу у приміщеннях, ніж в атмосферному повітрі. В інших дослідженнях (м. Дуйсбург, ФРН) показано більше забруднення повітря у дитячих кімнатах (9,5 мкг/м³) порівняно з атмосферним повітрям (1,8 мкг/м³) [4]. При цьому з'ясовано, що крім викидів ав-

тотранспорту на вулиці джерелами забруднення кімнатного повітря є тютюновий дим, емісії бензолу із синтетичних матеріалів інтер'єру та виробів, що знаходяться у кімнатах. Аналогічного висновку дійшли російські дослідники [14]. За їхніми даними, бензол (разом з формальдегідом та фенолом) є одним з основних компонентів забруднення житлових та громадських приміщень. Його концентрації коливаються у межах 0,017-0,12 мг/м³ і перевищують рівні в атмосферному повітрі у 4 рази і більше. Причина цього — надходження бензолу також із внутрішніх джерел: будівельних і оздоблювальних матеріалів (лінолеуму, фарб, лаків, мастики), предметів побутової хімії та утворення під час горіння газу та паління тютюну. За горіння газу протягом 2 годин спостерігається перевищення ГДК бензолу в 1,2 рази.

Результати тривалих спостережень (протягом 10 років) у Великобританії показали, що забруднення повітря приміщень спричиняють також прибудовані та вбудовані у будинки гаражі [8]. Установлено, що концентрації бензолу у повітрі прилеглих до гаражів приміщень, за умов регулярного паркування автомобілів, майже у 10 разів перевищували нормативні величини.

У кабінах і салонах автомобілів рівні летких органічних речовин становлять 10-12 мг/м³, у тому числі бензолу — 50 мкг/м³ [4]. Підкреслюється, що забруднення зумовлене не тільки надходженням вуличного повітря, а й емісією речовин із синтетичних матеріалів, які використовуються для внутрішнього оздоблення автомобілів. Повітря салону автомобілів може містити до 500 різних сполук, у т.ч. високі рівні бензолу, толуолу, стиrolу тощо [3, 4]. За даними [6], концентрації

бензолу у салонах автомобілів у 2-5 разів вищі за вуличні.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що населення може зазнавати впливу бензолу через вдихання забрудненого атмосферного повітря, повітря житлових і громадських приміщень, салонів автотранспорту, паління тютюну тощо.

Залежно від джерела надходження і ступеня забруднення повітря, місця проживання людина може отримати різні дози бензолу [3, 4]. Розраховано, що за концентрації 3,2 мг/м³ ця доза становить близько 10 мкг бензолу на добу. При активному палінні (30 цигарок на день) доза бензолу становить 1800 мкг/добу, при пасивному — 50 мкг/добу. Така саме доза надходить і при діяльності, пов'язаній з експлуатацією автомобіля.

Дорослі мешканці Канади (середня вага тіла 70 кг) отримують із забрудненим повітрям у середньому 90 мкг/добу, США — 180-1300 мкг/добу. У межах США для осіб, які не палять, доза бензолу (у т.ч. вплив пасивного паління, емісії через користування бензолівмісними продуктами тощо) коливається від 430 мкг/добу до 1530 мкг/добу і відображає рівень забруднення атмосфери, у Канаді — 230 мкг/добу. Дози бензолу, що надходять з питною водою та харчовими продуктами, у більшості країн дають несуттєвий внесок і становлять, приміром у Канаді і США близько 1,4 мкг/добу. Забруднення питної води становить 1-3 мкг/л, найчастіше — 0,1 мкг/л.

Експериментально, а також в епідеміологічних дослідженнях установлено, що організмом людини за інгаляційного надходження абсорбується близько 50% бензолу, за перорального — 100%. Найменша кількість бензолу абсорбується через шкіру (близько 1%), що несуттєво впливає на загальну дозу [3, 15]. Максимальна швидкість абсорбції рідкого бензолу через шкіру становить 0,4 мг/м²/годину [16]. Установлено, що бензол акумулюється у тканинах, які містять ліпіди, проникає через плаценту. В організмі жінок затримується більша частка бензолу, що вдихається, ніж у чоловіків [3].

За різними даними, від 16% до 50% бензолу, що надходить до організму, видихається з повітрям у незміненому вигляді [3, 15, 16], решта виводиться у вигляді метаболітів. Метаболізм бензолу здійснюється переважно у печінці цитохромом P4502E1 (CYP2E1) з утворенням основних первинних метаболітів: фенолу, гідрохінону, катехолу. У меншій кількості утворюється проміжний метаболіт — оксид фенолу, який через розрив бензольного кільця перетворюється у транс, транс-муконову кислоту [3, 15-17].

З гігієнічної точки зору важливо, що більша частка бензолу перетворюється на токсичні метаболіти при надходженні низьких доз, ніж високих. За дії високих доз бензолу переважають детоксикаційні шляхи метаболізму.

Метаболіти виділяються переважно з сечею у вигляді сульфатів, глюкуронідів. Значна кількість метаболітів виявляється у кістковому мозку тварин (фенол, катехол, гідрохінон).

За останніми повідомленнями, у кістковому мозку мишей B6C3F₁, яким внутрішньочеревно вводили бензол у дозі 400 мг/кг маси тіла, виявлено також ізомери нітробензолу, N-біфенілу, N-фенолу. Метаболіти були відсутні у печінці, легенях, крові [18]. Припускається участь оксиду азоту (NO) у метаболізмі бензолу з утворенням нітропохідних, що також зумовлюють токсичну дію на кістковий мозок.

Фенол є природним метаболітом. Залежно від характеру харчування вміст його у сечі інтактних осіб, за різними даними, коливається у межах 7-9,5 мг/л, іноді сягає 11,3 мг/л [3, 16].

Надходження бензолу до організму супроводжується його накопиченням у повітрі, що видихається, у крові, сечі, а також накопиченням його метаболітів у крові і сечі залежно від концентрації у забрудненому повітрі [3, 16]. Так, у дорожніх поліцейських (м. Болонья) за концентрацій у повітрі, вищих за 10 мкг/м³, вміст бензолу у крові за 4 години робочої зміни зростає у 6 разів [11].

Установлено збільшення концентрації фенолу в 1,6-2,9 рази (разом з бензолом — в 1,4-24,7 рази) в організмі дітей, які

CONTEMPORANEOUS STATE OF ENVIRONMENT
BENZENE RESEARCH AND OF ITS
CARCINOGENIC RISK

**Chernychenko I.O., Balenko N.V.,
Pershehyba Ya. V., Babyi V.F., Lytvychenko O.M.**
In this review the literature data, concerning
the benzene content investigations mainly in
environment air are presented. The
epidemiological studies on occupational

exposure and experimental investigations
confirming the carcinogenicity
(leukemogenicity) of benzene for humans and
laboratory animals and risk assessment for
population also are examined. Besides, the non
resolved problems, that require to further
investigating are analysed. It was concluded that
benzene problems is actual also for Ukraine, but
one's are lack paid attention today.

мешкають у зоні впливу викидів нафтопереробного заводу [9], а також робітників цього заводу [19].

Такі дані стали підставою для використання показників вмісту бензолу та його метаболіту фенолу для оцінки експозиції бензолу на населення та робітничі контингенти [3, 16, 17, 19, 20]. Доведено безпечність концентрації фенолу 15 мг/л наприкінці робочої зміни, яку рекомендовано як біологічну ГДК [16]. Відповідний цій величині вміст креатинину у сечі становить 75 мг/л. Концентрація фенолу 25 мг/л розглядається як показник експозиції бензолу.

Зарубіжними авторами найчастіше як біомаркер експозиції бензолу використовується показник вмісту у сечі транс, транс-муконової кислоти [17, 20, 21], а останнім часом також специфічного для бензолу метаболіту — фенілмеркаптурової кислоти [17].

Токсичність бензолу для людей і тварин за будь-якого шляху надходження є загальноновизнаною, ґрунтовно висвітлена у літературі [3, 15, 22, 23]. Як і більшість токсичних речовин, бензол до цього часу регламентовано за токсикологічними показниками. Поріг відчуття запаху бензолу у повітрі становить 0,005 мг/м³, у воді за 20°C — 0,5 мг/л (ГДК у воді — 0,01 мг/л за санітарно-токсикологічними показниками). Величина нормативу сполуки для атмосферного повітря у різних країнах коливається від 1 мкг/м³ (ФРН) до 200 мкг/м³ (Естонія). Середньозмінна ГДК бензолу для виробничого середовища в Україні і Росії становить 5 мг/м³, максимальна разова — 15 мг/м³. Для атмосферного повітря середньодобову величину встановлено на рівні 0,1 мг/м³, максимально разову — 0,3 мг/м³. ВООЗ не реко-

мендує нормативний рівень бензолу для атмосферного повітря, але наводить величини канцерогенних потенціалів, необхідних для розрахунків канцерогенного ризику [3, 7].

Накопичені дані експериментальних досліджень, клінічних та епідеміологічних спостережень свідчать про притаманний бензолу широкий спектр біоефектів: канцерогенний, мутагенний, гонадотоксичний, ембріотоксичний, нейротоксичний, гемато- та імунотоксичний [3, 15, 22-26], за деякими повідомленнями [7], також тератогенний і алергенний.

Нові експериментальні дані свідчать про можливість відстрочених проявів нейротоксичного впливу бензолу у потомства [27]. Наприклад, введення вагітним самкам щурів Sprague Dawley підшкірно 0,1 мг/кг бензолу проявилось порушенням когнітивних процесів і моторної активності у потомства 2-місячного віку. Установлено супресивну дію бензолу на антиоксидантну систему організму експериментальних тварин [28]; виявлено порушення обміну вуглеводів [29]; доведено токсичність бензолу для репродуктивних органів як компонента тютюнового диму [24].

Найбільш типовими неканцерогенними проявами хронічного впливу бензолу у людей і тварин вважаються гематотоксичні та імунотоксичні зміни [3, 15, 30-34]. Установлено, що ці зміни є найбільш чутливими індикаторами токсичності бензолу, а кістковий мозок — це орган-мішень для прояву гемато- та імунотоксичності.

В експериментах виявлено, що лейкоцитопенія — більш чутливий індикатор бензолної токсичності, ніж анемія; лімфоцитопенія — більш чутливий показник, ніж загальна лейкоцитопенія [35].

При обстеженні робітників "бензолних" виробництв виявлено найбільшу чутливість показників зміни (зниження) абсолютної кількості лімфоцитів [36]. За іншими даними [15], у робітників гумового виробництва спостерігається чітка залежність між експозицією бензолу і зменшенням кількості білих клітин крові, а також відсутність такої залежності щодо кількості червоних клітин. Концентрація бензолу, нижча за 15 ppm (48,2 мг/м³), може індукувати супресію циркулюючих В-лімфоцитів, концентрація 19 ppm (61 мг/м³) спричиняє зниження кількості білих клітин крові (<4000 клітин/мм³) та кількості тромбоцитів (<80000 клітин/мм³).

Установлено, що у робітників "бензолних" виробництв хронічний вплив бензолу викликає прогресуюче порушення гемопоетичної функції з ушкодженням усіх трьох напрямків кровотворення — лейкопоезу, еритропоезу, тромбоцитопоезу [3, 15, 30, 34, 37], наслідком якого є анемія, лейкопенія, лімфоцито- та тромбоцитопенія, панцитопенія та апластична анемія.

Незважаючи на супресивний вплив на клітини крові одним з тяжких наслідків хронічної інтоксикації бензолом є розвиток у деяких випадках гострих та хронічних лейкозів (лейкемічний та алейкемічний мієлоз, лейкемічний лімфаденоз; моноцитоз, який дає картину моноцитної чи агранулоцитної ангіни; різні форми еритробластозів).

Результати численних епідеміологічних досліджень свідчать, що в осіб, які мали контакт з бензолом в умовах виробництва, частота лейкемії вища, ніж у людей, які не підпадали під вплив бензолу, або порівняно з населенням [3, 15, 34, 37].

Перший випадок лейкемії професійного походження було зареєстровано у 1920-ті роки. Минуло півстоліття, поки бензол було визнано канцерогенною сполукою [22, 23].

У публікації Агентства з охорони навколишнього середовища США (US EPA) наведено аналіз низки робіт, які чітко ілюструють причинно-наслідковий зв'язок між експозицією бензолу і підвищеним ризиком розвитку лейкемії серед працівників різних галузей промисловості [15].

Так, підвищену захворюваність на лейкемію встановлено серед турецьких робітників (когорта 28500 чол.), які працювали у взуттєвій промисловості [38, 39]. Виявлено 27 випадків лейкемії, що відповідало частоті 13/100 тис. у порівнянні з показником 6/100 тис. — серед населення країни. При цьому середній стаж роботи становив 9,7 років (діапазон 1-15 років), середній вік захворювання — 34,2 роки. Концентрації бензолу у повітряному середовищі коливалися від 30 ppm до 210 ppm (96-670 мг/м³), в окремих випадках сягали 650 ppm (2100 мг/м³).

Вірогідне збільшення ризику смерті від лейкемії (7 випадків проти 1,48 очікуваних; $p < 0,002$) порівняно з населенням описано серед 748 білих чоловіків, працівників гумового виробництва у США. Дані отримано шляхом ретроспективного дослідження смертності [40, 41]. Стандартизований показник смертності від лейкемії для всієї когорти (у тому числі осіб зі стажем менше 1 року) становив 560. Ризик був значно вищим у когорті працівників зі стажем роботи на виробництві 5 і більше років: стандартизований показник смертності становив 2100 (5 випадків проти 0,25 очікуваних; $p < 0,01$). Усі захворювання

діагностовано як лейкемії мієлоїдного або моноцитного типу. При продовженні досліджень на збільшеній когорті робітників (1165 чол.) цього виробництва [42] знову було підтверджено статистично вірогідне підвищення ризику лейкемії (9 випадків проти 2,7 очікуваних; $p < 0,05$). Проведений розрахунок індивідуальної кумулятивної експозиції показав, що величина ризику зростає зі збільшенням рівня експозиції: від незначного (2 випадки проти 1,83 очікуваних) за експозиції 40 ppm/рік (127 мг/м³/рік) до достовірно вищого (5 випадків проти 0,21 очікуваних; $p < 0,05$) — за експозиції 200 ppm/рік (638 мг/м³/рік) і більшої. Вказується на суттєве підвищення ризику за експозиції, нижчої, ніж за умов впливу бензолу на рівні чинного на той час стандарту у США 10 ppm (32,1 мг/м³), та величини робочого стажу понад 40 років.

Незначне збільшення ризику смерті від лейкемії виявлено у ретроспективному дослідженні серед 594 робітників хімічної промисловості, які мали контакт з бензолом не менше 23 років. Встановлено 3 випадки смерті від лейкемії. Середньозмінний рівень експозиції бензолу протягом 8-годинної робочої зміни коливався від 2 ppm до 25 ppm (6,4-80 мг/м³) [43]. Наступними дослідженнями [44] з додатковою кількістю робітників (362 чол.) і здійсненням спостереження протягом більшого періоду було підтверджено незначне підвищення ризику смерті від мієлогенної лейкемії серед робітників хімічної промисловості. Порівняння отриманих даних з наведеними величинами частоти захворювань у "Міжнародній класифікації хвороб і випадків смерті" показало, що ризик смерті від лейкемії мієлогенного клітинного типу серед робітників хімічної промисловості достовірно вищий (4 випадки проти 0,9 очікуваних; $p < 0,05$) за показника смертності від цієї хвороби серед населення. Кумулятивна експозиція бензолу оцінюється на рівні 18-4211 ppm/міс. (8-3452 мг/м³/міс.).

При обстеженні 4602 чоловіків, які працювали на 7 хімічних заводах і зазнавали впливу

бензолу, та співставленні отриманих даних з контрольною групою працівників цих саме підприємств (3074 чол.), які не мали контакту з бензолом, встановлено дозозалежне зростання ризику лейкемії, лімфоцитного та гематопоетичного раку [45]. За кумулятивної експозиції бензолу 720 ppm/місяць (2204 мг/м³/міс.) відзначено граничний відносний ризик для лімфоцитного і гематопоетичного раку, що становив 3,93 ($p = 0,05$). Автори підкреслюють відсутність випадків смерті через гостру лейкемію мієлоїдного типу, з яким пов'язують дію бензолу в інших роботах, і визначальну роль у формуванні ризику смерті від лейкемії кумулятивної експозиції бензолу, а не пікових концентрацій.

Вагомий внесок у вивчення "бензольних" лейкозів дали масштабні дослідження у Китаї [36, 46]. Дослідження охоплює великі контингенти робітників (74828 чол.), які працювали на 672 підприємствах у різних галузях промисловості (типографії, літографії, виробництві барвників, взуттєвій, гумовій, хімічній промисловості тощо) і зазнавали впливу різних рівнів бензолу на робочому місці. До контрольної групи увійшли робітники інших професій, які не підпадали під вплив бензолу (35805 чол.). Встановлено статистично достовірне збільшення показників відносного ризику гематологічних неоплазм ($RR = 2,2$; 95% C.I. = 1,1-4,2) у робітників за впливу середнього рівня бензолу, нижчого за 10 ppm (32 мг/м³). При цьому ризик гострої нелімфоцитної лейкемії і мієлопластичного синдрому становив 3,2 (95% C.I. = 1,0-10,1). За вищої концентрації бензолу — 25 ppm (80 мг/м³) — ризик цих захворювань зростає до 7,1 (95% C.I. = 2,1-23,7). Ризик розвитку інших типів лейкемій, у т.ч. хронічної мієлоїдної і моноцитної, становив 2,0, тобто був несуттєво підвищеним. Значно вищим був ризик неходжкінської лімфоми ($RR = 4,2$; 95% C.I. = 1,1-15,9) серед осіб, які мали контакт з бензолом до встановлення діагнозу не менше 10 років.

Критичний аналіз наведених робіт, як і раніше виконаних, показав наявність низки методологічних недоліків: присутність, окрім бензолу, інших сполук,

неповна інформація щодо концентрацій бензолу на робочому місці, неточність діагностики клітинного типу та перебігу (гострих, хронічних форм) лейкемії, малий розмір когорт, відсутність адекватних груп порівняння тощо [15, 33, 34].

Проте більшість досліджень демонструє чіткий причинний зв'язок впливу бензолу з розвитком гострої нелімфоцитної лейкемії, а також хронічної нелімфоцитної і лімфоцитної лейкемії у людей. До інших неопластичних станів, пов'язаних з підвищеним ризиком у людей, належать гематологічні неоплазми, а також такі патологічні стани, як предлейкемія і апластична анемія, лімфома Ходжкіна та мієлодиспластичний синдром [15].

Дослідження останніх років [47] підтверджують етіологічний зв'язок лімфоми Ходжкіна з дією бензолу. Епідеміологічні дані були вагомою підставою для експертів МАВР [22, 23] класифікувати бензол як канцероген для людини (1 група канцерогенів).

Канцерогенність бензолу доведено також у численних експериментах на тваринах [3, 15, 22, 23]. Перше за часом повідомлення про розвиток новоутворень, а також лейкозів під впливом бензолу з'явилося у 30-ті роки минулого століття [48]. Серед мишей, яким вводили бензол підшкірно по 0,001 мл 1 раз/тиждень протягом 4-11 місяців, виявлено 8 випадків розвитку пухлин: 1 — лімфобластна лейкемія; 2 — лімфосаркоми; 3 — мієлобластоми; 2 — мастоцити. Більшість наступних досліджень не підтвердила ці результати, і бензол ще тривалий час не вважався канцерогеном. Ще у 1970-ті роки відомі спеціалісти у галузі канцерогенезу [49] схильні були заперечувати канцерогенність бензолу. Аргументами для цього були дані особистих досліджень та інших авторів про відсутність пухлин у разі використання бензолу як негативного контролю у досліді з нашкірними аплікаціями бензольних розчинів хімічних канцерогенів. Пізніше негативні результати у цих експериментах пояснювали недостатністю абсорбованої дози внаслідок швидкого випаровування бензолу [34], а також, як вка-

зують експерти МАВР [22], тим, що експериментатори реєстрували переважно нашкірні та підшкірні новоутворення і не перевіряли наявність пухлин внутрішніх органів.

Невдалими були також дослідження з пероральним та інгаляційним введенням бензолу внаслідок проведення дослідів без дотримання належних вимог експериментальної онкології (вибір чутливих видів тварин, необхідність тривалих введень і спостережень за тваринами, достатня кількість тварин у групі тощо).

У дослідях, виконаних з дотриманням необхідних правил, вдалося індукувати пухлини шляхом інгаляційного та перорального введення бензолу [3, 15]. Експерименти із застосуванням інгаляцій бензолу проведено на щурах лінії Sprague-Dawley та мишах різних ліній (C₅₇Bl/6, AKR, CD-1, CBA). Канцерогенні ефекти описані за концентрацій бензолу від 100 мг/м³ до 960 мг/м³. Дози, що викликали ефект у мишей і щурів за перорального введення, варіювали від 25 мг/кг до 500 мг/кг ваги тіла.

Слід підкреслити, що затруєння тварин та спостереження за ними здійснювали, як правило, протягом 1-2 років.

Результати проведених експериментів, на відміну від епідеміологічних досліджень, показали, що бензол є мультиорганичним канцерогеном для лабораторних тварин (мишей і щурів) і індукує пухлини різної локалізації, у т.ч. гемопоетичної системи, ротової і носової порожнин, передшлунку, печінки, легенів, залоз Гардеріана і Цимбала тощо [3, 15].

Мінімальна доза за перорального введення, яка викликала аденоми легенів, пухлини залози Гардеріана, печінки у мишей, становила 25 мг/кг/добу [50, 51], лімфоретикулярні пухлини у щурів — 500 мг/кг/добу [50, 51]. Лімфоми у мишей AKR, C₅₇Bl/6 відзначено за інгаляційні концентрації відповідно 320 мг/м³ та 960 мг/м³ [35, 52]. Виявлено також достовірне збільшення частоти лімфом у мишей C₅₇Bl/6, лейкозів у мишей CBA/Ca за впливу бензолу 960 мг/м³ [53, 54].

Більшість епідеміологічних досліджень чітко підтверджує

етіологічний зв'язок бензолу з розвитком лейкемій, передусім гострих нелімфоцитарних. Натомість у гризунів (миші лінії C₅₇Bl/6, CBA/Ca) спостерігається розвиток переважно лімфоцитарної лейкемії [35, 54].

Відмінність у розвитку клітинних типів лейкозів у людей і тварин до кінця незрозуміла. Існує припущення, що це пов'язано з видоспецифічними особливостями гематопоезу [15]. Зокрема вважають, що лімфоцити кісткового мозку мишей продукують значно більшу частку клітин, які містять ядро, ніж лімфоцити людини. З цієї причини лімфоцити мишей (як мішень для бензолу) є більш численною клітинною популяцією, що більшою мірою зазнає впливу метаболітів бензолу. Наслідком цього є переважний розвиток лімфоцитарних лейкемій.

За сучасними уявленнями, чутливість організму (і органів зокрема) до канцерогенної дії бензолу детермінується активністю метаболізуючих ферментів [17].

Кістковий мозок, залози Цимбала і Гардеріана містять пероксидази, які здатні активувати фенольні метаболіти у токсичні високореактивні метаболіти (хінони), вільні радикали. Крім того, ці органи мішені у мишей мають високий рівень сульфатаз-ферментів, які розкладають кон'юговані сульфати, відновлюючи таким чином вільні феноли. Селективний розподіл цих двох типів ферментів в організмі, ймовірно, визначає різну кумуляцію метаболітів (вільного фенолу, гідрохінону, катехолу), що зумовлює різну токсичність для органів-мішеней у людей і тварин [15].

Згідно з думкою експертів US EPA, результати, отримані у досліді на тваринах, мають певне відношення до лейкемії у людей. Разом з тим підкреслюється, що нині відсутня адекватна експериментальна модель, яка ілюструє і відтворює розвиток лейкемій, індукованих бензолом у людей.

Питання стосовно розвитку пухлин інших органів у людини за впливу бензолу на сьогодні є практично не вивченим, хоча поодинокі публікації не виключають таку можливість. Повідомляється про зростання частоти раку шлунку серед робіт-

ниць поліграфічної промисловості [55].

Деяке зростання частоти раку шлунку, а також передракових станів (хронічного атрофічного гастриту), ерозій та виразок шлунку (за даними ретроспективного аналізу гастропсії) встановлено серед робітників, які зазнали впливу моноциклічних ароматичних вуглеводнів (МAB) — бензолу та його гомологів на виробництві [55]. На думку авторів, отримані результати кореляційного аналізу свідчать про етіологічний зв'язок МAB з розвитком хронічного гастриту, ерозій та виразок шлунку.

Канцерогенність бензолу підтверджують також непрямі показники: мутагенність, здатність утворювати ковалентні зв'язки з ДНК, зміни імунобіологічної активності.

Примітно, що при вивченні генотоксичності (точкових мутацій) у тесті Еймса, який вважається одним з найбільш інформативних для детекції канцерогенів-генотоксикантів, бензол не проявив активність ані в умовах метаболічної активності, ані без них [57].

Разом з тим мутагенність бензолу неодноразово було доказано *in vivo* у різних тест-системах на мишах і щурах, а також в епідеміологічних дослідженнях на контингентах робітників, які мали контакт з бензолом на виробництві [3]. Незначне збільшення хромосомних аномалій виявлено у периферичних лімфоцитах крові (2,2% клітин порівняно з 1,6% у контролі) чеських робітників під впливом бензолу у концентраціях 1,5-37,5 мг/м³ протягом 8-годинної робочої зміни (чинна ГДК на той час у Чехії становила 50 мг/м³) [58]. Наводяться дані про збільшення хромосомних ушкоджень у робітників взуттєвої фабрики у Хорватії за дії концентрації бензолу 16-

25 мг/м³ [4]. Установлено дозозалежний характер хромосомних ушкоджень у робітників іншого підприємства. При цьому хромосомні аномалії спостерігались у 22% робітників за вдихання концентрації 1 част./млн. (3,2 мг/м³), у 33% — за дії концентрації 2,5-10 част./млн. (8,0-32 мг/м³) порівняно з 3% у контрольній групі.

За даними огляду [59], результати більшості досліджень останніх років підтверджують генотоксичність бензолу для людини та її залежність від рівня експозиції. Так, у робітників автозаправних станцій виявлено ушкодження ДНК лімфоцитів крові (за параметрами Comet-тесту) за дії бензолу на рівні 0,32 мг/м³, підвищення частоти мікроядер — за дії 0,23 мг/м³. Натомість при обстеженні робітників нафтохімічного заводу в Естонії, які підпадали під вплив бензолу 3,5 мг/м³, збільшення частоти мікроядер у лімфоцитах периферичної крові та хромосомні аномалії у буккальних клітинах не виявлено. Негативні результати отримано при дослідженні генотоксичного впливу бензолу у концентрації 0,10 мг/м³ на робітників аеропортів. Аналіз проведено з використанням Comet-тесту, визначення обміну сестринських хроматид, мікроядер та індукції ras протеїну Р 21 у плазмі крові.

У робітників, що підпадали під вплив більш високих концентрацій (50-380 мг/м³ і вищих) в умовах виробництва, встановлено зростання аддуктів гемоглобіну та альбумінів крові залежно від рівня експозиції. За дії концентрації 380 мг/м³ і вище спостерігалося збільшення у лімфоцитах крові аберацій окремих хромосом (анеуплоїдія, транслокації, делеції) [59].

Генотоксичність бензолу доказано також в експериментах. Установлено здатність сполук до ковалентного зв'язку з ДНК з утворенням аддуктів у клітинах кісткового мозку та печінки тварин за інгаляції бензолу [3].

На сьогодні генотоксичність бензолу вже не викликає сумніву. Використання генетичних біомаркерів (аберацій хромосом, обміну сестринських хроматид, мікроядер) у молекулярній епідеміології вважається найбільш перспективним шляхом для вивчення канцеро-

генного ризику для здоров'я людей від дії бензолу [17, 60].

І нарешті, важливим показником канцерогенної активності бензолу вважається імуносупресивна дія. Доказано, що бензолне отруєння вже у ранні терміни супроводжується порушеннями з боку Т- і В-клітинної систем. Наслідком цього є зниження стійкості організму до інфекцій та його опірності розвитку перещеплюваних пухлин, лейкозів; зниження чутливості до їхніх антигенів через пригнічення генерації Т-супресорів [3, 34]. За недавнім повідомленням [61], у робітників, що використовували бензол для очищення танкерів від решток масел і працювали протягом 12-годинної зміни, вже за 3 робочих дні виникло різке зниження вмісту імунoglobulinів у крові (Ig M, Ig A) і кількості CD4+Т-клітин. Ступінь імуносупресії корелював з тривалістю контакту з бензолом, його концентрацією у крові та сечі.

Нині існує узгоджена думка, що токсичність бензолу, включаючи генотоксичність і канцерогенність, пов'язана з його біотрансформацією в активні метаболіти [3, 15, 17, 57]. Однак залишається невирішеним і продовжує вивчатися питання щодо механізмів (спільні чи різні) розвитку гематотоксичних/імунотоксичних та канцерогенних ефектів бензолу і ролі окремих метаболітів і їхнього комплексу у патогенезі індукованих бензолом пошкоджень.

Існують дані про зв'язок мієло- і генотоксичності бензолу з синергічною дією фенолу, гідроксину, муконового альдегіду чи катехолу [15].

Саме те, що біоефекти (у т.ч. генотоксичні та канцерогенні) пов'язані з дією не одного, а декількох метаболітів, відрізняє бензол від інших хімічних мутагенів і класичних канцерогенів [57]. Останнім часом дискутується питання про роль вторинного шляху метаболізму бензолу у реалізації канцерогенного ефекту, пов'язаного з активацією фенольних метаболітів мієлопероксидазою кісткового мозку з утворенням високореактивних сполук і вільних радикалів [57, 62]. Останні здатні пошкоджувати ДНК гемопоетичних клітин і клітин стромы кісткового мозку, що зумовлює у подальшому їх бластоматозне перетворення.

Згідно з гіпотезою [63], розвиток лейкемії відбувається внаслідок впливу метаболітів роздільно чи сумісно на ДНК-сполучені протеїни (тубулін, гістонові протеїни, топоізомерази II тощо), які є для них молекулярними мішенями. Ушкодження цих молекулярних структур зумовлює розрив ниток ДНК, мітотичні рекомбінації, хромосомні транслокації, порушення процесів розходження хромосом з появою анеуплоїдії. Якщо ці ефекти реалізуються на рівні стовбурових чи молодих генеративних клітин, виникає клон лейкемічних клітин з переважною селекцією клітин, здатних до росту, через активацію протоонкогенів, з'єднання генів та інактивацію генів-супресорів. Епігенетичні ефекти метаболітів на строму кісткового мозку і, можливо, безпосередньо на стовбурові клітини можуть потім сприяти розвитку та виживанню лейкемічного клону клітин. Однак такий порядок ймовірних подій поки що не проілюстрований і залишається гіпотезою.

У експериментальних дослідженнях на мишах установлено, що в основі лейкозогенного ефекту бензолу лежить дисфункція гена P^{53} , яка виникає внаслідок повторних генетичних і епігенетичних ефектів бензолу на клітини-попередники лейкемічних клітин [57]. Це, у свою чергу, може призвести до порушення клітинного циклу, апоптозу, ДНК-репаруючої системи, що кінець-кінцем завершується формуванням злویкисних гемопоетичних пухлин.

Отже, незважаючи на низку невіршених та дискусійних питань щодо шкідливого впливу бензолу його канцерогенність для людей є загально визнаною.

Епідеміологічні дослідження стали підґрунтям для визначення його канцерогенної небезпеки для людей.

Дослідження, проведені на когорті робітників "Pliofilm", зайнятих у виробництві гумових плівкових матеріалів, були відібрані US EPA як найбільш придатні для оцінки залежності "доза — ефект" і визначення ризику [41, 42]. Перевагою цих досліджень є наявність діапазону різних рівнів експозиції бензолу і практично відсутність впливу інших канцерогенів. Не-

доліком є відсутність даних щодо впливу експозицій, нижчих за 200 ppm/років. У зв'язку з цим для оцінки ризику низьких рівнів було використано лінійну екстраполяційну модель [64]. Розрахований і рекомендований ризик за інгаляційного надходження протягом життя бензолу у концентрації 1 мкг/м³ становить $2,8 \times 10^{-6}$. При цьому спеціалісти US EPA вважають такий метод оцінки ризику "дефолтовим" підходом до захисту здоров'я людей, оскільки реальні величини ризику, на їхню думку, можуть бути як вищими (супранілійними), так і нижчими (сублінійними).

Проте за відсутності інформації щодо дії низьких рівнів, точних даних про механізми дії бензолу, а також адекватної експериментальної моделі, які дають можливість визначення реальних величин ризику, застосування лінійної екстраполяції є цілком прийнятним підходом.

У США остаточний канцерогенний ризик речовин вважається допустимим на рівні 1×10^{-5} - 1×10^{-6} експонованого населення.

За розрахунками робочої групи ВООЗ [3], вплив концентрації бензолу 1 мкг/м³ протягом життя спричиняє ризик $4,0 \times 10^{-6}$, за даними Німецького центру з вивчення раку — 9×10^{-6} [4].

Дослідження, проведені у Росії [65-67], Білорусі [68], а також в Україні [69], показали, що бензол є пріоритетною сполукою забруднення атмосфери великих міст та промислових центрів і нерідко визначає величину канцерогенного ризику для населення. Залежно від рівня забруднення повітря канцерогенний ризик від впливу бензолу може коливатись у межах $2,6 \times 10^{-5}$ - $2,6 \times 10^{-4}$, тобто перевищувати загальноприйняті величини [65].

За даними [70], рівні канцерогенів, що спостерігаються в атмосферному повітрі (м. Новокузнецьк, Росія), за середньорічної експозиції протягом 30-74 років можуть спричинити розвиток від 1,6 до 19 випадків злویкисних захворювань серед населення. При цьому внесок бензолу становить 65,4%, тоді як хрому — 19,1%, сажі — 14,2%. За даними [71], внесок бензолу у сумарний канцерогенний ризик від забруднювачів мета-

лургійного заводу сягає 95,2%, а індивідуальний ризик для населення становить $1,2 \times 10^{-3}$ [72].

Канцерогенний сумарний ризик від впливу викидів автотранспорту у м. Москві переважно визначається 4 інгредієнтами (1,3-бутадиєном, бензолом, формальдегідом, сажею), внесок яких становить 96,6% [66]. Величина ризику зменшується зі збільшенням відстані від транспортних магістралей. Найвищий ризик становив 10^{-3} , тобто свідчив про необхідність проведення негайних заходів з його зменшення.

Установлено, що канцерогенний ризик для населення м. Черкаси є найбільшим у промисловій зоні і пов'язаний насамперед з впливом бензолу, формальдегіду, хрому⁶. Виявлено кореляцію величин ризику з закономірностями формування реальної патології серед населення [69, 73]. За даними [74], канцерогенний ризик для населення агропромислового регіону формується переважно за рахунок бензолу та хрому⁶.

За комбінованого впливу бензолу з іншими забруднювачами, зокрема з сажею на рівні 7 мкг/м³ (яка самостійно зумовлює ризик), канцерогенний ризик розвитку пухлин зростає і становить 91 випадок на 100 тисяч експонованого населення на рік [75].

У Росії, враховуючи міжнародний досвід, здійснено також експертизу викидів бензолу за допомогою адаптованої до умов країни методики "Екоіндикація-99", впроваджені у країнах Західної Європи [70]. За цією методикою було розраховано коефіцієнти характеристизації, які дозволяють оцінити негативний вплив викидів бензолу на екосистеми за категорією "екотоксична дія" та на

здоров'я населення за категорією "канцерогенні захворювання". Отримані при цьому величини коефіцієнтів для бензолу становлять 0,00275 (означає частоту зниклих біологічних видів) на 1 кг викидів та $2,5 \times 10^{-6}$ (означає кількість років непрацездатності) на 1 кг викидів у випадках онкозахворювань, пов'язаних з дією цієї сполуки.

Застосування методів екоекспертизи дозволяє давати інтегральну оцінку загальної шкоди продукту (речовини) з урахуванням усього циклу — від виробництва до утилізації — і розробляти відповідні профілактичні заходи з охорони довкілля і здоров'я населення.

У літературі обговорюються різні заходи щодо зниження забруднення атмосферного повітря бензолом [4, 6, 77]. Одним з найважливіших з них вважають використання бензину зі зменшеним вмістом бензолу (до 1,6%) та інших шкідливих речовин, а також пошук альтернативного бензину екологічного палива для автомашин.

Рекомендується також обмеження транспорту у випадках, коли в тому чи іншому житловому районі середньорічна концентрація бензолу в атмосферному повітрі перевищує 15 мкг/м^3 .

У країнах Західної Європи одним із заходів є також обладнання автомашин знешкоджувальною технікою, зокрема каталізаторами, що знижують вміст бензолу у вихлопних газах на 80%. Розглядається також можливість зниження емісії бензолу автотранспортом шляхом перетворення його на циклопентан за допомогою гідрування. До важливих заходів відносять законодавче регламентування емісії бензолу та забезпечення необхідного контролю його вмісту у повітрі.

Підсумовуючи наведений огляд, слід підкреслити, що не

дивлячись на інтенсивні дослідження протягом декількох десятиліть залишається недостатньо вивченим низка важливих питань теоретичного і практичного значення.

Зокрема, це стосується взаємозв'язків між дозами, часом та ефектами на рівні концентрацій бензолу, які визначаються в атмосферному повітрі. Проте насторожують деякі дані, зокрема підвищення ефекту низьких рівнів бензолу за тривалого впливу. Так, існує інформація [4] про можливість розвитку лейкемії (5-6 випадків на 1000 експонованих) за впливу бензолу на рівні 1 ppm ($3,2 \text{ мг/м}^3$) протягом 45 років. Вплив протягом аналогічного часу концентрації на рівні 10 ppm (32 мг/м^3) спричиняє 44-152 випадки смерті від лейкемії. Водночас за впливу концентрації $3,2 \text{ мг/м}^3$ протягом 5 років зареєстровано 0-2 випадки смерті від лейкозів на 1000 працівників. На користь цього свідчить також повідомлення про зниження на 15% кількості клітин крові (гранулоцитів, лімфоцитів тощо) у робітників китайських взуттєвих фабрик за хронічного впливу концентрацій бензолу, нижчих за $3,2 \text{ мг/м}^3$ [78].

Викликають занепокоєння дані про виникнення 15-20 випадків лейкозу/рік за існуючих концентрацій бензолу у Мюнхені [4], а також повідомлення про розвиток лейкемії у дітей, пов'язаної з дією бензолу у випадках автотранспорту [77], підвищення ризику лейкозів за концентрацій $3,7-4,2 \text{ мкг/м}^3$, що особливо небезпечно, як відзначають автори, для маленьких дітей, які зазнають впливу бензолу при пасивному палінні [79].

Потребують свого вирішення й інші питання: розробка адекватної експериментальної моделі; з'ясування можливості розвитку лейкемії без попередньої супресії кісткового мозку та анапластичної анемії; уточнення механізмів дії та клітинних типів бензол-індукованих лейкозів.

Останнє може мати значення, на наш погляд, не лише для встановлення професійного походження лейкозів, а й для диференціювання їх з лейкозами внаслідок радіаційного впливу. Маловивченими є питання стосовно канцерогенного ефекту комбінованої дії бен-

золу з іншими канцерогенними і неканцерогенними сполуками, ролі окремих ланцюгів імунної системи у реалізації канцерогенного ефекту.

Проведений аналіз даних літератури дозволяє зробити висновок, що проблема забруднення довкілля бензолом і оцінки пов'язаної з цим небезпеки (для здоров'я населення та екосистем загалом) через наявність усіх можливих джерел забруднення є актуальною і для України. Про це свідчить різке збільшення кількості автотранспорту, наявність коксохімічного, нафтопереробного й інших видів виробництв та процесів, які забруднюють довкілля бензолом, поширеність паління, особливо серед дітей і підлітків [80]. До того ж, за даними Держкомстату, у 2003-2004 роках в Україні виробництво бензолу нафтового стану вило відповідно 93,0-98,0 тис. тонн, кам'яновугільного — 195,5-164,5 тис. т [80]. Проте, на жаль, проблемі бензолу в Україні не приділяється належна увага. Водночас неврахування бензолу спричиняє суттєве заниження ризику для населення існуючого забруднення атмосферного повітря і тим самим відвертає увагу фахівців від розробки адекватних профілактичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вредные вещества в промышленности: Справочник / Под ред. Н.В. Лазарева — Л.: Химия, 1976. — Т. I. — С. 89-98.
2. Вредные химические вещества. Углеводороды и галогенпроизводные углеводородов: Справочник / Под ред. В.А. Филова — Л.: Химия. Ленингр. отд., 1990. — 731 с.
3. Environmental Health Criteria 150: Benzene. — Geneva, WHO, 1993. — 157 p.
4. Печенникова Е.В., Вашкова В.В., Можаяв Е.А., Ротова Е.Г. Бензол как канцерогенный загрязнитель воздуха (обзор) // Гиг. и сан. — 1997. — № 5. — С. 43-46.
5. EPA|Air Toxics Website-Benzene //wysiwyg://67/http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/benzene.htm
6. Transport, Environment and Health / Ed. By Carlos Dora, M. Phillips. — WHO, Regional Publication, European series. — № 89. — 2000. — 81 p.
7. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Экологическая

эпидемиология. — М.: Изд. центр "Академия", 2004. — 384 с.

8. Mann H.S., Crump D., Brown V. Personal exposure to benzene and the influence of attached and integral garages // *J. Roy. Soc. Promot. Health.* — 2001. — V. 121, №1. — P. 38-46.

9. Леденцова Е.Е., Зайцева Н.В., Землякова М.А. Оценка воздействия выбросов нефтеперерабатывающих производств на здоровье населения // *Гиг. и сан.* — 2004. — № 1. — С. 10-12.

10. Exposition au benzene chez des travailleurs urbains: monitoring enizonnementol et biologique des agents de la circulation a Rome / Crebelli R., Tomei F., Lijno A. et al. // *Energ. — Sante.* — 2001. — V. 12, № 3. — S. 381-383.

11. Effects of environmental benzene: micronucleus frequencies and haematological values in traffic police working in an urban area / F. Maffei, P. Hrelia, S. Angelini et al. // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. and Environ. Mutagen.* — 2005. — V. 583, № 1. — P. 1-11.

12. Measurement of volatile organic compounds in urban air of la Coruna, Spain / Fernandez — Martinez G., Lopez — Mahia P., Muniategui-Lorenzo S. et al. // *Water, Air and Soil Pollution.* — 2001. — V. 129, № 1-4. — P. 267-288.

13. Веймер С., Шмидт Н., Потемкина О. Содержание бензола в атмосферном воздухе разных районов города Таллина // *Гиг. и сан.* — 2001. — № 4. — С. 72-74.

14. Губернский Ю.Д., Калинина Н.В. Гигиеническая характеристика химических факторов риска в условиях жилой среды // *Гиг. и сан.* — 2001. — № 4. — С. 21-24.

15. Benzene (CASRN 71-43-2), IRIS, Environmental Protection Agency // [wysiwyg: // 31 / http://www.epa.gov/iris/subst/0276.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0276.htm).

16. Материалы к обоснованию биологической ПДК бензола / И.П. Уланова, Г.Г. Авилова, Е.А. Карпухина и соавт. // *Гиг. и сан.* — 1990. — № 9. — С. 38-40.

17. Mechanisms of carcinogenesis: contributions of molecular epidemiology P. Buffler (ed.). (IARC Scientific Publications № 157). — Lyon: IARC, 2004. — 450 p.

18. Detection of nitrated benzene metabolites in bone marrow of B6C3F1 mice treated with benzene / K.M. Chen, EL. Bay-

uoumyk et al. // *Chem. Res. Toxicol.* — 2004. — V. 17, № 3. — P.370-377.

19. Леденцова Е.Е., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Оценка воздействия химических факторов предприятий нефтеоргсинтеза на здоровье работающих // *Гиг. и сан.* — 2004. — №1. — С. 29-32.

20. DNA damage in lymphocytes of benzene exposed workers correlates with trans, trans-muconic acids and breath benzene levels / Donggeum Sul, Lee Eunil, Lee Mi-Young et al. // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. and Environ. Mutagen.* — 2005. — V. 582, №1-2. — P. 61-70.

21. Wiwanitkit V. Use of a novel peripheral biomarker, urine trans, trans-muconic acid for benzene toxicity monitoring // *J. Toxicol. Toxin. Rev.* — 2004. — № 4. — P. 467-475.

22. Benzene // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. V. 7. — Lyon: IARC, 1974. — P. 203-222.

23. Benzene. Some industrial chemical and dyestuffs // Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. V. 29. — Lyon: IARC, 1982. — P. 93-148.

24. Wiwanitkit V. Benzene exposure and spermatotoxicity // *Sex and Disabil.* — 2006. — V. 24, № 6. — P. 179-182.

25. Умбетова Т.Ж., Адилова Г.А. Морфофункциональное состояние гемопоэтической ткани костного мозга при экспериментальном пероральном воздействии бензола / Проблемы лимфологии и интерстициального масс-переноса: матер. конф., Новосибирск, 1-3 июля 2004. — Новосибирск, 2004. — Т. 10, ч. I. — С. 133-136.

26. Wang Ming-shan, Lu Hong Изменение незрелых ретикулоцитов при экспериментальном отравлении бензолом // *Chin. / G. Ved. Lab. Sci.* — 2004. — № 3. — P. 175-177.

27. Long-lasting neurotoxicity of prenatal benzene acute exposure in rats / L.P. Roberta, Bellia Marcello, Nicosia Annaricta et al. // *Toxicology.* — 2006. — V. 223, № 3. — P. 227-234.

28. Влияние хронической интоксикации хромом и бензолом на антиоксидантный статус крыс / С.В. Тимошинова, Н.В. Шарাপова и др. // *Вестник Оренбургского гос. ун-та.* — 2004. — № 10. — С. 132-133.

29. Ozdikicioglu F. Degree Effects of benzene on glycogen levels of liver and muscle tissues and on blood glucose of rats // *Acta Vet.* — 2004. — V. 54, № 5-6. — P. 79-94.

30. Aksoy M. Hematotoxicity and carcinogenicity of benzene // *Environ. Health Perspect.* — 1989. — V. 82. — P. 193-197.

31. Snyder, R., G. Witz, and B.D. Goldstein. The toxicology of benzene // *Environ. Health Perspect.* — 1993. — V. 100. — P. 293-306.

32. Ross D. The role metabolism and specific metabolites in benzene-induced toxicity: evidence and issues // *J. Toxicol. Environ. Health.* — 2000. — V. 61. — P. 357-372.

33. Соколов В.В., Фраш В.Н. Дискуссионные вопросы лейкозогенного (бластомогенного) действия бензола // *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* — 1985. — № 4. — С. 21-26.

34. Соколов В.В., Фраш В.Н. Бластомогенное (лейкозогенное) действие бензола (обзор лит-ры) // *Ж-л гиг., эпидемиол., микробиол. и иммунологии.* — 1987. — № 2. — С. 145-155.

35. The inhalation toxicity of benzene: Incidence of hematopoietic neoplasms and hematotoxicity in AKR/J and C57Bl/6J mice / C.A. Snyder, B.D. Goldstein, A.R. Sellakumar et al. // *Toxicol Appl. Pharmacol.* — 1980. — V. 54. — P. 321-331

36. Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. / N. Rothman, G.L. Li, M. Dosemeci et al. // *Am. J. Ind. Med.* — 1996. — V. 29. — P. 236-246.

37. Зорина Л.А. Бензолные лейкозы. — М., 1976. — 72 с.

38. Aksoy M. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene // *Blood.* — 1974. — № 44. — P. 837-841.

39. Aksoy M. Different types of malignancies due to occupational

exposure to benzene. A review of recent observations in Turkey // *Environ. Res.* — 1980. — № 23. — P. 181-190.

40. Infante P.F., Wagner J.K., Rinsky R.A., Young R.J. Leukemia in benzene workers // *Lancet.* — 1977. — № 2. — P. 76-78.

41. Rinsky R.A., Young R.J., Smith A.B. Leukemia in benzene workers // *Am. J. Ind. Med.* — 1981. — № 2. — P. 217-245.

42. Benzene and leukemia: an epidemiologic risk assessment / R.A. Rinsky, A.B. Smith, R. Horning et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — V. 316. — P. 1044-1050.

43. Ott M.G., Townsend J.C., Fishbeck W.A., Langner R.A. Mortality among workers occupationally exposed to benzene // *Arch. Environ. Health.* — 1978. — V. 33. — P. 3-10.

44. Bond G.G., Laren E.A., Baldwin C.L., Cook R.R. An update of mortality among chemical workers exposed to benzene // *British J. Ind. Med.* — 1986. — V. 43. — P. 685-691.

45. Wong O. An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene: Dose response analyses // *British J. Ind. Med.* — 1987. — V. 44. — P. 382-385.

46. Une etude de cohorte etendue sur le cancer chez les travailleurs exposes au benzene en Chine / Yin S.N., Hayes R.B., Linet M.S. et al. // *Energ.-sante.* — 2000. — V. 11, № 3. — P. 290-292.

47. Wong O., Fu H. Exposure to benzene and non-Hodgkin lymphoma, an epidemiologic overview and an ongoing case-control study in Shanghai // *Chem. Biol. Interact.* — 2005. — V. 30, № 153-154. — P. 33-41.

48. Lignac G. (1932) — цит. за № 34.

49. Шабад Л.М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде. — М.: Медицина, 1973. — 367 с.

50. Maltoni C., Conti B., Cotti G. Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology // *Am. J. Ind. Med.* — 1983. — V. 4. — P. 589-630.

51. Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology / C. Maltoni, A. Ciliberti, G. Cotti. et al. // *Env. Health Perspect.* — 1989. — V. 82. — P. 109-124.

52. Snyder C.A., Goldstein B.D., Sellakumar A.R., Albert R.E. Evidence for hematotoxicity and tumorigenesis in rats exposed to 100 ppm benzene // *Am. J. Ind. Med.* — 1984. — V. 5. — P. 429-434.

53. Cronkite E.P., Bullisi, Enoue T., Drew R.T. Benzene inhalation produces leukemia in mice // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1984. — V. 75. — P. 358-361.

54. Hematotoxicity and carcinogenicity of inhaled benzene / E.P. Cronkite, R.T. Drew, T. Enoue et al. // *Environ. Health Perspect.* — 1989. — V. 82. — P. 97-108.

55. Bulbulyan M.A., Ilychova S.A., Zahm S.H. Cancer mortality among women in the Russian printing industry // *Amer. J. Ind. Med.* — 1999. — V. 36. — P. 166-171.

56. Беляев В.Л., Передельский Е.А. Риск развития хронических заболеваний и рака желудка у лиц, контактировавших в условиях производства с моноциклическими ароматическими углеводородами (бензолом и его гомологами) // *Вопросы онкологии.* — 2003. — Т. 349, № 3. — С. 337-339.

57. Mechanisms of Benzene-Induced Hematotoxicity and Leukemogenicity: CDNA microarray analyses Using Mouse Bone Marrow Tissue / Byung-Il Yoon, Li Guang-Xun, K. Kitada et al. // *Env. Health Perspect.* — 2003. — № 11. — P. 1411-1420.

58. Jablonicka A., Vargova M., Karellova J. Цитогенетический анализ периферических лимфоцитов у работников, профессионально экспонированных к бензолу // *Журнал гигиены, эпидем., микроб. и иммунологии.* — 1987. — Т. 31, № 2. — P. 137-142.

59. Sram R. J., Binkova B. Molecular Epidemiology studies on Occupational and Environmental Exposure to Mutagens and Carcinogens, 1997-1999 // *Env. Health Persp.* — 2000. — V. 103. — P. 57-70.

60. A molecular epidemiological approach to health risk assessment of urban air pollution / P. Hrelia, F. Maffei, S. Angelini et al. // *Toxicol. Letter.* — 2004. — V. 149, № 1-3. — P. 261-267.

61. Acute suppression of serum Ig M and Ig A in tank workers exposed to benzene / J. Kirkeleit, E. Ulvestad, T. Riise et al. // *Scand. J. Immunol.* — 2006. — V. 64, № 6. — P. 690-698.

62. Campanella L. Analytical chemical considerations on tumor

genesis // *Экспер. онкология.* — 2001. — V. 23. — С. 76-77.

63. Smith M.T. The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia // *Env. Health Perspect.* — 1996. — V. 104 (Suppl. 6). — P. 1219-1225.

64. Crump K.S. Risk of benzene-induced leukemia: a sensitivity analysis of pliofilm cohort with additional follow and new exposure estimates // *J. Toxicol. Environ. Health.* — 1994. — V. 42. — P. 219-242.

65. Ранжирование административных округов и оценка региональных уровней риска от загрязнений атмосферного воздуха г. Москвы / С.М. Новиков, Т.А. Шашина, О.И. Аксенова и др. // *Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье: проблемы и пути их решения. Материалы пленума Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окр. среды. Москва, 20-21 дек. 2001 г.* — М., 2001. — С. 104-106.

66. Оценка вклада выбросов автотранспорта в интегральную характеристику риска загрязнений воздушной среды / С.А. Авалиани, К.А. Буштуева, М.М. Андрианова, Л.Е. Безпалько // *Гиг. и сан.* — 2002. — № 6. — С. 21-25.

67. Обоснование региональных критериев безопасности химических веществ для обеспечения приемлемого уровня риска здоровью населения / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов // *Гиг. и сан.* — 2003. — № 6. — С. 31-34.

68. Германович Ф.А., Амвросьев П.А., Просвирякова И.А. Практика применения процедуры оценки риска в г. Минске // *Современные проблемы гигиены города; методология и пути решения: Материалы пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздравсоцразвития Российской Федерации 21-22 декабря 2006 г.* — М., 2006. — С. 74-76.

69. Малонюг К.П. Гігієнічна оцінка ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря міста з розвинутою хімічною промисловістю: Автореф. дис. канд. біол. наук. — К., 2007. — 20 с.

70. Здоровье человека и факторы окружающей среды в индустриальных городах / В.Д. Суржиков, А.М. Олещен-

ко, Д.В. Суржиков и др. // Гиг. и сан. — 2003. — № 6. — С. 85-87.

71. Ингаляционный риск от воздействия выбросов промышленных предприятий Магнитогорска / А.Г. Уральшин, А.П. Гаврилов, Н.А. Брылина и др. // Гиг. и сан. — 2007. — № 3. — С. 15-18.

72. Борщук Е.Л. Экономическая оценка аэрогенного канцерогенного риска населения промышленного города // Гиг. и сан. — 2002. — № 5. — С. 80-81.

73. Фоміних К.П., Бондаренко Ю.Г. Оцінка канцерогенного ризику для здоров'я населення у зв'язку з забрудненням атмосферного повітря у м. Черкаси // Довкілля та здоров'я. — 2006. — № 1. — С. 51-53.

74. Утенин В.В. Гигиеническая характеристика хрома и бензола и морфофункциональные аспекты их воздействия на организм в условиях эксперимента: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Оренбург, 2002. — 24 с.

75. Музичук Н.Т. Вплив забруднення атмосферного повітря на здоров'я населення // Довкілля та здоров'я. — 2000. — № 3. — С. 38-42.

76. Звонов В.А., Козлов А.В. Оценка экологической безопасности продукции по методике экоиндикаторов / Экологическая экспертиза: Обзорная информация, вып. 5. — М.: ВИНТИ, 2004. — С. 118-128.

77. Health effects of transport-related air pollution / Ed. M. Kzyzanovsky, B. Kuna-Dibbert, J. Schneider. — Geneva: WHO, 2005. — 190 p.

78. Evaluation des risques potentiels pour sa sante de la population / Duarte-Davidson R., Courage C., Rushton L., Levy L. // Energ.-sante. — 2001. — V. 12, № 3. — S. 365-367.

79. Допустимые уровни бензола опасны для здоровья: <http://www.sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/>

80. Ризик впливу на здоров'я населення наслідків куріння та забруднення атмосферного повітря пріоритетними канцерогенними речовинами / І.О. Черниченко, О.М. Литвиченко, О.В. Бердник та ін. // Наукові засади міжгалузевої комплексної програми "Здоров'я нації". Вип. I. / За ред. А.М. Сердюка. — К.: Деркул, 2007. — С. 262-285.

81. Нафтохімічний комплекс України: <http://www.experts.ua/ua/baza/analytic/>

HYGIENIC VALUE OF PRESENT METHODOLOGICAL THE APPROACHES STRATEGY AN ESTIMATION OF PARAMETER OF IRRITANT OPERATING XENOBIOTIC ON A MUCOUS (REVIEW)

Voloschenko O.I., Rayetska O.V., Yalovenko O.I.

ГІГІЄНИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІСНУЮЧИХ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ОЦІНКИ ПАРАМЕТРУ ПОДРАЗНЮЮЧОЇ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ

В

**ВОЛОЩЕНКО О.І.,
РАЄЦЬКА О.В.,
ЯЛОВЕНКО О.І.**

Державна установа "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва Академії медичних наук України", м. Київ

УДК:615.8:57.08 615.9(64+665.58)

урхливий розвиток наукових досліджень у галузі молекулярної та клітинної біології створив передумови для розвитку методології оцінки ефектів хімічних речовин на здоров'я людини на альтернативних біологічних моделях. Цей напрям токсикології (in vitro токсикологія) став останнім часом пріоритетним через вплив економічних (витрати коштів на дослідження зростаючих об'ємів продуктів, що надходять на ринок) та морально-етичних (проблема антигуманності дослідів на тваринах, захист тварин) факторів розвитку суспільно-політичного життя, що відображено у регулюючих вільний обіг товарів документах ЄС. Маються на увазі Директива 67/548/ЄЕС, Директива ЄС з косметики 76/768, Директива 2003/15/ЄС, REACH (Regulation of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) [1-4]. Щодо парфумерно-косметичної промисловості, то для цієї галузі відмова проведення тестів на тваринах регламентована вже з березня 2009 року Директивою 2003/15/ЄС, але наявність адекватної методичної бази

**ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ОТНОСИТЕЛЬНО ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРА РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ (ОБЗОР)
Волощенко О.И., Раецкая Е.В., Яловенко О.И.**

Проанализированы преимущества и недостатки существующих альтернативных методов исследования потенциала раздражающего действия на слизистую оболочку глаза и рекомендации по их применению. Установлено отсутствие адекватной замены модели in vivo для оценки данного токсикологического параметра. Отмечена возможность использования in vitro моделей на скрининговом этапе исследования. Предложен комплексный методический подход к исследованию влияния ксенобиотиков на слизистую оболочку глаза с использованием анализа их физико-химических параметров, альтернативных методов исследования и in vivo метода Low Volume Eye Test.