

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ РИСК ВИНИЛ И ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА

*Н.Г. Проданчук, член-кор. НАМН Украины, Г.М. Балан, проф., О.А. Харченко, Т.Ф. Харченко, к.мед.наук, Л.И. Повякель к.биол.наук., Е.А.Баглей, д.мед.наук
Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г.Киев*

Как известно, полимерные материалы (ПМ) являются постоянным фактором среды обитания человека. В последнее время расширяется номенклатура ПМ и изделий из них, например, изделия медицинского назначения, строительные материалы (пластиковые окна, разнообразные покрытия, крыши, обои и т.п.), материалы, используемые в водоснабжении (трубы, элементы оборудования), мебель (материалы и покрытия), одноразовая посуда, пластиковая упаковка для пищевой и другой продукции и т.д. Среди полимерного сырья значительное место отводится поливинилхлориду. Изучению токсических и канцерогенных эффектов поливинилхлорида (ПВХ) и винилхлорида (ВХ) посвящены многочисленные исследования, однако за последние годы уточнены механизмы общетоксического действия и механизмы формирования канцерогенеза при воздействии данных ксенобиотиков, что послужило основанием для пересмотра их гигиенических нормативов в объектах производственной и окружающей среды. Обобщению современных токсиколого-гигиенических и профпатологических аспектов этой проблемы и посвящен данный обзор литературы.

Общетоксические эффекты ВХ и ПВХ.

ВХ, молекулярная формула C_2H_3Cl , также известен как винилхлорид хлорэтан или монохлорэтилен синтезируется еще с 40-х годов прошлого столетия методами крекинга дихлорэтана и каталитического гидрохлорирования ацетилену и используется для получения поливинилхлорида (ПВХ), широко применяемого в производстве пластмасс. ВХ представляет собой бесцветный газ с температурой кипения — $13,4^{\circ}C$, легко горит, не стабилен при высоких температурах, испаряется на воздухе, слабо растворим в воде (1,1 г), при $25^{\circ}C$ может загрязнять питьевую воду, при нагревании разлагается с образованием фосгена, склонен к образованию смога [1,2,3]. ВХ растворяется во всех органических растворителях.

Поливинилхлорид (ПВХ, полихлорвинил, винил, вестолит, хосталит, виннол, корвик, сикрон, джеон, ниппеон, сумилит, луковил,

хелвик, норвик и др.) — бесцветная, прозрачная пластмасса, термопластичный полимер ВХ. Получается суспензионной или эмульсионной полимеризацией ВХ. Отличается химической стойкостью к щелочам, минеральным маслам, многим кислотам и растворителям. Не горит на воздухе, но обладает малой морозостойкостью ($-15^{\circ}C$). ПВХ в исходном состоянии представляет собой порошок, состоящий из жестких гранул. Для придания ПВХ желаемых свойств при производстве пластмасс его подвергают модификации путем введения пластификаторов, наполнителей, красителей и других добавок, придающих этому полимеру гибкость, эластичность, прозрачность и т.д. [1,2]. Медицинские марки ПВХ-пластификаторов преимущественно изготавливаются из смолы суспензионной полимеризации с насыпной плотностью 360-500 г/л. Содержание остаточного мономера ВХ при этом не должно превышать 50 ppm, а в зарубежной практике находят применение суспензионные марки ПВХ-смол с содержанием ВХ лишь около 1 ppm [1]. Исходя из условий применения разнообразных медицинских изделий из ПВХ-пластификаторов, исключительно важным требованием является их устойчивость к экстрагированию в контактирующих средах. В связи с этими требованиями чаще применяется пластификатор диоктилфталат, реже — дибutilфталат, который обладает высоким пластифицирующим действием, но отличается повышенной летучестью при переработке пластификаторов и способен в большей степени экстрагироваться в различных средах [1,2]. Наряду с пластификацией ПВХ подвергается процессу стабилизации, направленной на ослабление деструкции полимера. Стабилизаторами ПВХ могут быть металлические соли органических кислот — стеараты олова, свинца, бария, кадмия, кальция, цинка, силикаты свинца, эпоксидные компаунды и др. [1,2].

Директива 2002/272/ЕС №6 ограничивает содержание тяжелых металлов в общей массе сырьевых компонентов полимерных материалов: свинца — до 0,5 %, кадмия — 0,1 %, сурьмы — до 0,25 %, однако даже наиболее качест-

венное ПВХ-сырье, используемое для производства пластиковых окон, облицовочной доски и др., содержит нередко до 5 % свинца [2,10,97], что способствует загрязнению окружающей среды тяжелыми металлами, особенно при термической утилизации отходов, содержащих полимерные материалы. Отмечается, что после сжигания полимера остается зола, состоящая в основном из оксидов и солей металла, причем в самом активном, опасном состоянии — в лабильной ионогенной форме, то есть металл подвижен, легко вымывается водой, не связан в какие-либо органические комплексы [97]. Еще опаснее процессы горения отходов в случае присутствия в очаге горения галоген-содержащих веществ, в первую очередь органических хлорпроизводных (ПВХ и др.), так как горячий металл в указанных условиях легко образует летучие хлориды, которые возгоняются уже при 260-300° С. Почти все хлориды тяжелых металлов начинают возгоняться задолго до достижения температуры кипения. Так, хлорид цинка кипит при 732° С, а заметная возгонка наблюдается уже при 350° С, температура возгонки хлорида титана — 136° С [97]. Поэтому сжигание бытовых, медицинских и промышленных отходов, содержащих ПВХ, сопровождается массивным выбросом в атмосферу тяжелых металлов, в том числе хлоридов металлов.

Большинство известных в практике стабилизаторов — высокотоксичные соединения, способные мигрировать в контактирующие среды. Вот почему для стабилизации ПВХ-пластиков медицинского назначения используются лишь несколько видов: стеараты цинка, кальция, некоторые виды оловоорганических соединений и эпоксидированное соевое масло [1]. В последние годы стабилизация ПВХ медицинского назначения проводится нетоксичными полисилоксанами с различными боковыми группами и сополимеризующимися винилсиланами [4]. Силоксаны используются в качестве добавок в ПВХ-пластикаты в целях улучшения совместимости с живой тканью, снятия солевой инкрустации и повышения проходимости трубчатых инструментов через внутренние каналы [1,2,3]. В качестве внутренних смазок в медицинские марки ПВХ вводят обычно стеариновую кислоту и низкомолекулярные полиэтилены с молекулярной массой порядка 5000-8500. Они не связывают выделяющийся при деструкции полимера хлористый водород, но могут выступать как механико-химические стабилизаторы, снижающие вероятность механического разрыва молекулярных цепей. ВХ тяжелее воздуха и может распространяться по земле, оказывая токсическое воздействие на большом расстоянии от

источника. ВХ может также образовывать взрывоопасные смеси [1]. ВХ имеет нежный сладковатый запах при высоких концентрациях, ощущение запаха в воздухе очень субъективно — от 26-52 мг/м³ до 10000 мг/м³ [3]. Порог запаха в воде — 3,4 мг/л [5]. Около 95 % мирового производства ВХ (более 50 млн. т. в год) используется для производства ПВХ и в качестве сомономера с этинил этаноатом (винил ацетатом) или 1,1-дихлорэтаном (винилиденхлоридом) [3].

Несмотря на постоянное совершенствование технологического производства ВХ и ПВХ, их производство и применение в различных отраслях промышленности сопровождается развитием различных токсических эффектов. ВХ быстро и хорошо всасывается после ингаляционного или перорального поступления в организм. При ингаляционном воздействии на экспериментальных животных и человека ВХ поглощается до 40% [6]. Исследования на животных показали, что при пероральном приеме поглощение ВХ происходит до 95%, перкутанное поглощение газообразного ВХ незначимо [6]. Наиболее высокие концентрации ВХ при пероральном поступлении отмечаются в печени, почках и селезенке.

Ингаляционное воздействие ВХ (1200 мг/м³) на белых крыс-самцов сопровождается изменением в поведении (повышение ориентировочно-исследовательской активности и наличие негативно-эмоционального состояния) и в ответных реакциях периферических нервов и мышц у этих животных, заключающихся в снижении амплитуды М-ответа и его площади вовлечения по данным стимуляционной электронейромиографии. У потомства крысят выявлены аналогичные изменения поведенческих реакций и уменьшение количества функциональных двигательных единиц при исследовании периферических нервов.

Острая ингаляционная токсичность ВХ довольно низкая, LC₅₀ для мышей составляет 295 г/м³, для морских свинок — 595 г/м³. ВХ обладает наркотическим эффектом после ингаляционного воздействия. У крыс, мышей и хомяков смертельному исходу предшествуют повышенная двигательная активность, атаксия, судороги и одышка [3]. Данные об острой токсичности при пероральном и перкутанном воздействии ВХ отсутствуют. При субхроническом пероральном воздействии ВХ на крыс, получавших его с соевым маслом через желудочный зонд в концентрациях 0, 30, 100 или 300 мг/кг массы тела в день, 6 дней в неделю в течение 13 недель, выявлено дозозависимое увеличение относительного веса печени [26]. Дозозависимое увеличение веса надпочечников было значимо только для самцов и при

максимальных дозах VX. При этом гистологические изменения в печени и других органах были минимальными. Гипертрофия эндоплазматического ретикулаума наблюдалась в гепатоцитах животных только в группе, получавшей VX в дозе 300 мг/кг массы тела в день [26]. Уровень NOAEL 30 мг/кг массы тела в день был основан на наблюдаемом увеличении относительного веса печени.

При хроническом ежедневном пероральном поступлении VX в организм крыс с порошком ПВХ в виде 10% добавки в корм на протяжении жизни, 135-144 недели, что соответствовало суточным дозам 0;1,7; 5,0; 14,1 мг/кг м.т., было выявлено увеличение частоты ангиосарком и гепатоцеллюлярных аденом и карцином [102,103]. Статистически значимое увеличение смертности животных по сравнению с контролем установлено у самцов, получавших дозу 14,1 мг/кг м.т. и у самок, получавших дозы 5,0 и 14,1 мг/кг м.т. У животных, получавших дозы 5,0 и 14,1 мг/кг м.т. отмечены нарушения со стороны ЦНС-сонливость, горбатая осанка, признаки истощения. При гистологических исследованиях обнаружено статистически значимое увеличение частоты случаев некрозов печени, овальноклеточной, светлоклеточной пролиферации гепатоцитов, нодулярной гиперплазии, полиморфизма гепатоцитов. Эти изменения наблюдались во всех группах животных, а их частота имела дозозависимый характер. В другом подобном эксперименте [102] содержание ПВХ в диете было 1,0 %, а дозы VX снижены до 1,3; 0,13; 0,014 мг/кг м.т. У животных, которые получали большую дозу, обнаружено статистически значимое увеличение частоты ангиосарком и гепатоцеллюлярных аденом и карцином. В других группах животных онкогенный эффект не установлен. NOAEL установлено на уровне 0,13 мг/кг м.т. по критерию "токсикологическое действие на печень, полиморфизм гепатоцитов". Этот показатель был взят за основу в определении референс дозы для токсического действия VX. Для экстраполяции данных, полученных в экспериментах на животных, к человеку использована кинетическая модель, оценивающая количество образования активных метаболитов VX — хлор-этиленоксида и альдегидов у крыс и человека. Показано, что у человека метаболизм VX протекает медленнее. На основании этих данных скорректирована установленная в эксперименте NOAEL для человека NOAEL (HED) — 0,09 мг/кг м.т. в сутки [44]. Референс доза (Rf) при факторе неопределенности 30 (10 на различия в чувствительности людей и 3 межвидовые различия) была 0,003 мг/кг м.т. в сутки.

При хроническом ингаляционном поступлении VX в организм крыс 5 часов в сутки,

5 суток в неделю на протяжении 10 месяцев в концентрациях 0, 50, 500, и 20,000 ppm повреждающих эффектов в легких не обнаружено [102,103]. Вместе с тем обнаружено токсическое действие на печень и семенники. Обнаружено дозозависимое увеличение частоты случаев выявления полиморфизма гепатоцитов, жировой дегенерации гепатоцитов и пролиферации клеток ретикулоэндотелиальной системы в печени. Повреждения эпителия тестикул встречались значительно чаще, чем в контроле у животных, получавших концентрацию 500 ppm. NOAEL в этом эксперименте установлено на уровне 50 ppm (25,6 мг/м³), что соответствовало эквивалентной для человека концентрации — 93,6 мг/м³. NOAEL(HED) по критерию "токсикологическое действие на печень, полиморфизм гепатоцитов" было 3,1 мг/кг м.т. в сутки, а по критерию "токсикологическое действие на тестикулы" — 4,8 мг/кг м.т. в сутки. Онкогенный эффект в этом эксперименте не установлен.

Более длительное ингаляционное воздействие VX и содержание животных после экспозиции [61a] приводит к развитию опухолей. Maltoni et al. в экспериментах, проведенных на трех видах животных (крысы, мыши, хомяки) в диапазоне доз 50-30 000 ppm, показали, что ангиосаркомы печени выявлялись у животных, которые получали концентрации 50 ppm, что в условиях этих экспериментов составляло 15,2 мг/м³. В хронических экспериментах на крысах не установлено зависимости между дозой и токсическим поражением печени. Так, в концентрациях — 0, 1, 5, 10, 25, 50, 250, 500, 2500, 6000, 10,000 ppm эффект установлен в 1,9%, 0,8%, 0%, 8,3%, 7,5%, 3,0%, 1,7%, 10%, 1,7%, 3,3%, и 5,0%. Отсутствие такой зависимости не позволяет определить безопасную для человека концентрацию по этому показателю. Онкогенный эффект был выявлен в концентрациях выше 25 ppm.

Репродуктивная токсичность изучена в тесте двух поколений в соответствии с современными международными требованиями. Эксперименты проведены на крысах, которые 6 часов находились в ингаляционных камерах с концентрацией VX 0, 10, 100, 1100 ppm (0, 26, 256, and 2816 мг/м³). NOAEL для репродуктивного эффекта >2816 мг/м³. В печени подопытных крыс обнаружены эффекты токсического воздействия на печень, подобные выше описанным в субхронических и хронических экспериментах. NOAEL по критерию "токсикологическое действие на печень, полиморфизм гепатоцитов" — 10 ppm (26 мг/м³), при этом следует отметить увеличение числа случаев поражения печени у крыс второго поколения, получавших более высокие дозы. NOAEL(HED)=1 мг/кг-сутки.

Эмбриотоксичность и тератогенность ВХ изучена на трех видах животных: крысах, кролях и мышах. У крыс при ингаляционном введении в концентрациях 0, 50, 500 ppm на 6-15 сутки беременности в группе, получавшей высокую дозу, обнаружено увеличение смертности самок, уменьшение массы тела и увеличение массы печени. Признаков фетотоксичности и тератогенных эффектов не обнаружено. У плодов мышей, получавших такую концентрацию выявлен фетотоксический, но не тератогенный эффект. У кролей в концентрациях 500, 2500 ppm эмбриотоксичность и тератогенность ВХ не выявлена. Следует отметить противоречивость представленных данных о влиянии на плод и необходимость дополнительных исследований.

Таким образом, установленная на основании анализа всех адекватных экспериментальных данных NOAEL(HEC) на уровне $2,5 \text{ мг/м}^3$ и NOAEL(HED) — $0,09 \text{ мг/кг м.т.}$ в сутки, должна исключать возможность развития токсического действия ВХ у человека [102].

При хроническом воздействии ВХ мишенью токсического действия является печень и соединительная ткань сосудов. Лимитирующим эффектом при оценке опасности ВХ является канцерогенный эффект, механизм и проявление которого у человека, будут подробно изложены ниже.

Для человека ВХ является наркотическим агентом, летальная доза его при ингаляционном воздействии — свыше 25 г/м^3 . Концентрации ВХ в воздухе рабочей зоны до 2 г/м^3 в отдельные периоды в течение 1 месяца вызывали у рабочих развитие "винилхлоридной болезни" с нарушением зрения, склеродермоподобные нарушения в тканях пальцев с истончением кожи и развитием синдрома Рейно и акроостеолита, нейротоксикоза, а также увеличение печени и селезенки, респираторные нарушения [3,10]. Описаны также поражения гепатобилиарной системы и органов желудочно-кишечного тракта у рабочих, длительно контактирующих с повышенными концентрациями ВХ [49]. Длительный профессиональный контакт с повышенными концентрациями ВХ в воздухе рабочей зоны в современных условиях вызывает у большинства работающих более частое развитие различной хронической общесоматической патологии, а у 1/3 лиц — развитие артериальной гипертензии [58]. Почти у всего персонала авторы зарегистрировали изменения гемодинамики, характеризующиеся повышением артериального давления или атеросклерозом, которые сопровождались активацией спонтанной лейкоергии (внутрисосудистое образование агрегатов из лейкоцитов). Авторы отмечают, что ВХ является имму-

ноксикантом и играет важную патогенетическую роль в иммуновоспалительных процессах и нарушении микроциркуляции при его токсическом воздействии. Следствием иммунотоксического действия ВХ является, вероятно, и развитие профессиональной токсической меланодермии, описанной при воздействии ВХ [77].

Длительное профессиональное воздействие ВХ в современных производствах ПВХ также сопровождается более частым развитием заболеваний нервной системы с психическими расстройствами [51]. У обследованных рабочих наблюдаются изменения долговременной памяти, концентрации внимания и темпов психомоторной деятельности. Обнаружено также нарушение вегетативного гомеостаза у рабочих, независимо от характера и интенсивности воздействия ВХ. При стаже более 10 лет наблюдается перенапряжение симпато-адреналового аппарата (эрготропный эффект) и нарастание парасимпатического вегетативного реагирования, вследствие чего отмечено формирование вегетативной дезадаптации. У 34,5 % обследованных отмечался астенический синдром. Динамическое наблюдение за рабочими выявило закономерный переход функциональных изменений вегетативной нервной системы в выраженные формы органической патологии центральной и периферической нервной системы, что свидетельствует о развитии серьезных отдаленных последствий в результате профессионального воздействия ВХ. Описаны также репродуктивные нарушения, ассоциированные с ВХ, как у женщин, так и у мужчин [10].

Воздействие пыли ПВХ на рабочих сопровождается развитием респираторных нарушений с формированием хронического бронхита, эмфиземы легких, рецидивирующих пневмоний, а при более длительном воздействии — развитием пневмофиброза, пневмокониоза и рака легких [10,45,46,47,48]. При воздействии ВХ и пыли ПВХ активируется система альвеолярных макрофагов, полипептидных факторов роста альвеолярного типа II, цитокинов и хемокинов, являющихся стимуляторами пролиферации эпителиальных клеток [45,46]. ПВХ-пыль, накопленная в легочной интерстициальной ткани у рабочих за годы экспозиции, может выступать в качестве промоутера, вызывая расширение клона мутировавших стволовых клеток, что приводит к злокачественной трансформации эпителиальных и других клеток бронхо-легочной системы [45,46,47,48].

Таким образом, при остром ингаляционном воздействии на человека ВХ вызывает наркотический эффект, нарушение сердечно-сосудистой деятельности, расстройство дыхания, цианоз, судорги и смерть. При хроническом

воздействии — акроостолиз, спазм сосудов конечностей, гипертензия, нейротоксикоз, нарушение функции печени, спленомегалия, растройство ЦНС, нарушение репродуктивной функции. Все эти изменения наблюдались при воздействии концентраций VX более 10 ppm и были подобны изменениям, выявленным в экспериментах у животных [33,34,45,59,102,103].

Канцерогенные эффекты VX и ПВХ. Обнаружение канцерогенного действия VX явилось толчком к проведению многочисленных экспериментальных исследований, направленных на его расшифровку. Установлено, что канцерогенную опасность представляет не сам VX, а продукты его метаболизма. У человека основной путь метаболизма VX после ингаляционного или перорального поступления включает в себя окисление системой цитохромов P-450 (CYP2E1) до хлорэтиленоксида, который быстро метаболизируется до хлорацетальдегида и хлоруксусной кислоты вследствие процесса конъюгации с глутатионом, катализируемого глутатион-S-трансферазой [3]. Образуемые продукты конъюгации модифицируются до цистеинсодержащих дериватов, которые выводятся из организма с мочой. Изоферменты CYP2E1 и глутатион-S-трансферазы, как известно, имеют большие межвидовые и индивидуальные функциональные отличия. В организме хлорэтиленоксид является главным метаболитом VX, оказывающим мутагенный и канцерогенный эффект [2,3]. Хлорэтиленоксид связывается с ДНК, образуя аддукты 7-(2-оксоэтил)гуанин и в более низких концентрациях — аддукт 1,N6 — этеноаденин, 3,N4 — этеноцитозин и N2,3 — этеногуанин. Этено-ДНК-аддукты обладают промутагенными свойствами [24]. Отмечено, что содержание в тканях крыс промутагенного N2,3-этеносуанина зависит от дозы поступившего в организм VX [25].

Одновременно с процессом деструкции углеводорода VX в организме протекает процесс связи его метаболитов с тиоловыми радикалами тканей [51,54,65]. Хлорэтиленоксид и хлорацетальдегид обладают алкилирующими свойствами и способны вступать в ковалентные связи с сульфгидрильными группировками белков, адениновыми, цитозиновыми и гуаниновыми частями нуклеиновых кислот. Основным ферментом, обеспечивающим конъюгацию метаболитов с тиоловыми соединениями белков, является глутатион-S-эпоксидтрансфераза [69]. В свою очередь, продукты метаболизма VX, в частности этено-ДНК-аддукты могут приобрести антигенные свойства, обуславливающие иммунопатологические сдвиги, а также способствующие формированию канцерогенного процесса под воздействием VX.

VX вызывает мутагенные и генотоксические эффекты у экспериментальных животных, индуцируя хромосомные aberrации, образование микроядер и нарушения сестринского хроматидного обмена (СХО) в лимфоцитах периферической крови [31]. Мутации гена p53 обнаруживаются в 11 из 18 гепатоцеллюлярных карцином у пациентов с VX-воздействием [36]. Мутации K-ras-2 генов обнаруживаются у 6 из 18 пациентов с VX-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномой [37]. K-ras-2 мутации генов выявляются также в ангиосаркоме печени, ассоциированной с воздействием VX [38,39].

Обследование рабочих, подвергавшихся воздействию мономера VX, позволило выявить взаимосвязь между поражениями печени и полиморфизмом генов ферментов метаболизма [64]. При анализе спектра генов, контролирующих ферменты метаболизма, обнаружено, что частота выявления генотипа CYP2E1c1c2/c2c2 коррелировала с частотой выявления поражения печени. Изучение роли полиморфизма белка XRCC1 в репарации аддуктов этено-ДНК по механизму эксцизии оснований у рабочих, имеющих производственный контакт с VX, показало, что кумулятивная годовая нагрузка при этом составляет в среднем 5871 ч. на 1млн [67]. Среди 211 обследованных рабочих присутствие в сыворотке мутантного p53 и ras-p21 выявлено у 44,5% и 36,5 % соответственно. Наличие обоих маркеров мутации обнаружено у 19 %. При анализе ДНК лимфоцитов периферической крови выявлена ассоциация между полиморфизмом белка XRCC1 в кодонах 194, 280 и 399 и частотой присутствия биомаркеров ras-p21 и p53. В опытах *in vitro* на культуре лимфоцитов показано, что эффективность репарации аддуктов этено-ДНК по механизму эксцизии поврежденных оснований определяется полиморфизмом XRCC1. Кроме того, при длительном производственном контакте с VX у рабочих выявлено наличие нормального гена дикого типа альдегиддегидрогеназы 2 [65]. Гены XRCC1, CYP2E1 и ALDH2, а также курение, возраст и контакты с VX ассоциированы с повышенной частотой нарушений СХО. Авторы считают, что степень нарушения функции печени, вызванная VX, обусловлена изменением активности ферментов метаболизма печени. Существует корреляция между активностью ферментов метаболизма в сыворотке крови и в печени. VX индуцирует мутагенные эффекты в виде нарушений в СХО в лимфоцитах человека *in vitro*, мутации в клетках китайских хомяков, незапланированный синтез ДНК в гепатоцитах [10,30]. VX вызывает также сцепленные с полом рецессивные летальные мута-

ции, но не анеуплоидии, наследственные транслокации и доминантные летальные мутации у дрозофил [10]. Экологический риск ВХ связан с воздействием ВХ на растения, в том числе дрожжи *Schizosaccharomyces* [10,30]. ВХ индуцирует хромосомные aberrации, СХО и формирование микроядер в клетках костного мозга грызунов, но не вызывает доминантных летальных мутаций у крыс и мышей [30]. Изучение генотоксических эффектов ВХ в индуцированных им опухолях показало, что ВХ вызывает мутации *Ha-ras* генов в гепатоцеллюлярной карциноме и *p53* генов в ангиосаркоме печени. Эти мутации авторы также связывают с образованием стойких этеноаддуктов в ДНК печени при воздействии на крыс ВХ и с промутагенным действием этих аддуктов [10,24,31].

Существует достаточно доказательств канцерогенности ВХ для экспериментальных животных. Длительное ингаляционное воздействие ВХ индуцирует развитие ангиосаркомы печени у крыс, мышей и хомяков, поджелудочной железы у крыс и хомяков, нефробластомы у крыс, опухоли легких и молочной железы у мышей и злокачественной папилломы у хомяков [10,30]. Наблюдается дозозависимое формирование опухолей при ингаляционном воздействии ВХ при концентрациях 26, 130 и 1300 мг/м³ у крыс, мышей и хомяков [10, 30, 32, 33]. Доказана канцерогенность ВХ при пероральном воздействии на крыс при различных дозах ВХ (0,1; 7,5 или 14,1 г/кг массы тела в день) в течение 135-144 недель [26]. Ангиосаркома, гепатоцеллюлярная карцинома и неопластические узлы развивались при средних и высоких дозах ВХ. В отдельных случаях развивается гепатоцеллюлярная карцинома и ангиосаркома и при дозе 1,3 мг/кг [27,28], лишь в дозе 0,13 мг/кг в день ВХ не индуцирует развитие опухолей у животных. Дозозависимое развитие ангиосаркомы наблюдали и другие авторы при воздействии ВХ на крыс в дозах 0; 0,03; 0,3 или 1 мг/кг массы тела в день в течение 52-136 недель [32, 33]. При этом четыре случая ангиосаркомы выявлено при дозе ВХ 1 мг/кг, два — 0,3 мг/кг и ни одного случая при дозе 0,03 мг/кг. При больших дозах наблюдались также случаи нефробластомы, рака печени и поджелудочной железы. Большая частота развития ангиосаркомы печени, селезенки и других локализаций обнаружена в других исследованиях при повышенных дозах ВХ [10, 32, 33, 34, 35]. Образование опухолей при воздействии ВХ на животных связывают с формированием этеноаддуктов с ДНК [10].

Уже в 70-80-х годах прошлого столетия появились эпидемиологические исследования, свидетельствующие о повышенном канцеро-

генном риске у рабочих на производстве ВХ и ПВХ, подвергающихся длительному воздействию высоких концентраций ВХ [80, 81, 83, 84]. В структуре злокачественных заболеваний у рабочих, профессионально экспонированных ВХ, преимущественно развивался рак печени, среди гистологически подтвержденных форм преобладала гепатоцеллюлярная карцинома [85, 86, 87, 88, 89]. Несколько реже выявлялись ангиосаркома печени [42, 43, 80, 82] и рак желчевыводящих путей [42, 43]. Реже развивался рак другой локализации — легких, лимфатических и гемопоэтических тканей и кожи [10, 82]. Доказано повышение смертности от рака у рабочих, связанных с длительным воздействием ВХ [10, 40, 41, 46,82, 83, 86, 88, 89], причем основной причиной смерти была гепатоцеллюлярная карцинома. Ретроспективные исследования причин смертности среди 3336 рабочих, подвергавшихся более 10 лет (82,8 %) воздействию ВХ в различные годы (с 1980 по 2007 год) показали [82], что основной причиной смерти является рак печени (из них в 87 % случаев — гепатоцеллюлярная карцинома и лейкемия). Уровень злокачественных заболеваний у рабочих был значительно выше в период с 1980 по 1997 год, так как они подвергались очень высоким концентрациям ВХ в воздухе рабочей зоны (нескольким тысячам мг/м³) и существенно снизился в период с 1998 по 2007 годы [82]. Смертность от рака печени достигла пика в период с 1991 по 1996 год, а смертность от лейкемии достигла пика в период с 1985 по 1990 год. Авторы не отметили повышенной смертности от рака легких, мозга и других форм злокачественных заболеваний. Одни исследователи не выявили строгой зависимости между длительностью экспозиции ВХ у рабочих и развитием рака [40, 46], другие авторы отмечают четкую корреляционную связь между профессиональной экспозицией ВХ при использовании на заводах старых технологических процессов и частотой развития рака печени, желчевыводящих путей и лейкемии [42, 43,82]. ВХ отнесен к I группе канцерогенного риска [30].

В ряде работ отмечается развитие пневмокониоза и рака легких на фоне фиброза у рабочих производства различных изделий из ПВХ, подвергавшихся длительному ингаляционному воздействию пыли ПВХ [40, 82]. Авторы считают, что пыль ПВХ выступает в качестве промотора, вызывая стимуляцию клонирования стволовых эпителиальных клеток, что приводит к злокачественной трансформации эпителиальных и других клеток бронхолегочной системы [45, 46, 47, 48]. G.. Mastrangelo et all [90] показали, что стаж работы у рабочих свыше 3,5 лет с пылью ПВХ в 2 раза увеличивает риск развития рака легких. Авторы счита-

ют, что нужно пересмотреть класс канцерогенной опасности ПВХ (в настоящее время ПВХ относится к 3 группе канцерогенного риска) и обосновывают необходимость проведения новых экспериментальных и эпидемиологических исследований.

Проанализировав все последние данные по изучению канцерогенности ВХ, эксперты IARC пришли к заключению, что ВХ является генотоксическим канцерогеном для человека и животных. Имеются достаточные доказательства связи между экспозицией к ВХ и развитием у человека ангиосаркомы печени и гепатокарциномы. Недостаточно данных для доказательства связи развития опухолей молочной железы, мозга, лимфатической и кровеносной системы, меланомы кожи и саркомы мягких тканей у человека и воздействием ВХ.

Канцерогенный эффект у животных доказан в семи экспериментах на мышах, девяти — на крысах и двух на хомяках при ингаляционном пути введения. Установлена индукция ангиосарком печени и других локализаций, опухолей молочной железы, кожи, карцином Зимбалловых желез, опухолей легких, почек, печени и желудка. При пероральном пути введения в ВХ канцерогенный эффект установлен в четырех экспериментах — индукция ангиосарком печени и гепатоцеллюлярных карцином, тогда как при подкожном и параэнтральном введении ВХ крысам индукции ангиосарком печени у крыс не выявлено. Показана более высокая чувствительность к ВХ молодых животных. Доказана канцерогенность основного метаболита ВХ — хлорэтиленоксида и показана возможность кумуляции и потенцирования канцерогенного эффекта при комбинированном действии с этанолом.

На основании существующей информации эксперты ЕРА классифицировали ВХ как безпороговый канцероген, который оказывает эффект при ингаляционном, пероральном и перкутантном поступлении в организм человека и скорректировали ранее существующие нормативы [102,103]. Онкогенный потенциал (SF) был рассчитан на разных моделях с учетом возможности воздействия на ребенка и кумуляции вещества в организме. При пероральном поступлении в организм взрослого человека SF был 1,5 мг/кг/сутки. Единичный риск при поступлении ВХ с водой — $4,2 \times 10^{-5}$ мкг/л. Единичный риск при ингаляционном поступлении ВХ в организм человека — $5,0 \times 10^{-5}$ мкг/м³. Для токсических эффектов референс доза (RF) при пероральном поступлении в организм человека установлена на уровне 0,003 мг/кг/сутки, а референс концентрация в воздухе (RC) — 0,1мг/м³. Максимально допустимая концентрация в воде — 0,002 мкг/л.

По нашему мнению, эту информацию необходимо использовать при оценке опасности винилхлорида.

Канцерогенный эффект выявлен при имплантации под кожу или интраперитонеально поливинилхлоридных пластинок крысам. В месте имплантации развивались саркомы, количество которых зависело от формы пластинок. Из-за этого результаты признаны неадекватными. В эпидемиологических исследованиях также не выявлено результатов, которые указывали бы на связь экспозиции к ПВХ и онкологическими заболеваниями человека. На настоящий момент канцерогенность ПВХ не доказана.

Ретроспективный анализ концентраций ВХ в воздухе рабочей зоны при производстве ПВХ и эволюция гигиенических нормативов. ВХ выделяется в воздушную производственную среду в процессе его ректификации и очистки, а также на стадиях полимеризации ВХ в производстве ПВХ, при этом основными химическими соединениями, загрязняющими воздух рабочей зоны, являются ВХ и дихлорэтан (ДХЭ), поступающие в воздух через неплотности в оборудовании в условиях повышенного давления, а в процессе сушки готового продукта за счет десорбции ВХ из сырой смолы при повышенной температуре [2, 51, 52]. Ретроспективный анализ загрязнения воздуха рабочей зоны ВХ в цехах получения ВХ и ПВХ в различных странах в динамике показал, что в 60-70-х годах концентрации ВХ в воздухе рабочей зоны достигали нескольких тысяч мг/м³ [40, 56, 61, 70, 73, 82]. Такие же уровни ВХ в воздухе рабочей зоны наблюдались и на заводах по получению ВХ и ПВХ в СССР [51, 52, 68, 69]. Первоначально для ВХ была установлена предельно-допустимая максимально разовая концентрация в воздухе рабочей зоны — 30 мг/м³. Появление работ о канцерогенных свойствах ВХ вызвало необходимость пересмотра гигиенических нормативов [40, 41, 60, 63]. В условиях токсикологического эксперимента, который длился 4,5 месяца, были испытаны на крысах следующие концентрации ВХ: 35,3± 3,5 мг/м³ — на уровне действующей в то время ПДК и 4,8± 0,5 мг/м³[63]. Концентрация 35,3 мг/ м³ была принята за $Lim_{ch.int}$ в связи с наличием при ее действии на протяжении всего эксперимента повышения массы тела подопытных животных, а также повторяющихся изменений показателей, характеризующих состояние нервной системы. Отсутствие стойких изменений в показателях у экспериментальных животных при действии концентрации ВХ 4,8 мг/м³ позволило считать ее недействующей. Авторы установили, что ПДК ВХ должна составлять 0,5-0,1 мг/м³. В 1979 году была утверждена ПДК

м.р. для ВХ, равная $0,1 \text{ мг/м}^3$ [91], однако в 1988 году она снова была пересмотрена и утверждена на уровне 5 мг/м^3 . В настоящее время среднесменная ПДК для ВХ для воздуха рабочей зоны в России и Украине составляет 1 мг/м^3 [62], а максимальная разовая — 5 мг/м^3 (60). В большинстве стран среднесменная ПДК ВХ в воздухе рабочей зоны колеблется от $2,5$ до 30 мг/м^3 , но условия труда рабочих оптимизированы внедрением локальных аспираторов воздуха.

По данным В.Б. Дороговой и соавт. [51], в цехах получения ВХ на химическом комбинате ОАО "Саянскхимпласт" средние уровни ВХ за последние 20 лет превышали гигиенический норматив, в среднем составляя $1,4$ ПДК в 1994г. и постепенно нарастая до максимального значения $2,8$ ПДК — в 1997г. С 1997г. наблюдалось постепенное снижение уровней загрязнения воздуха рабочей зоны ВХ, тем не менее, до 2000г. средние его концентрации все еще превышали гигиенический норматив в $1,2$ - $2,0$ раза и лишь в последние годы его средние концентрации приблизились к ПДК. Наибольшие уровни ВХ регистрировались у колонн ректификации ВХ, а также у печей пиролиза ДХА. В воздухе рабочей зоны цеха получения ПВХ из определяемых веществ регистрировался только ВХ в концентрациях от $0,23$ до $10,9 \text{ мг/м}^3$. Наибольшие концентрации его определялись в процессе загрузки водных компонентов, выгрузки суспензии из реактора, в процессе конденсации ВХ и очистки сточных вод (в среднем составляя $3,0$ - $4,4 \text{ мг/м}^3$). Санитарно-гигиенический мониторинг и биомониторинг ВХ и 1,2-дихлорэтана в воздухе рабочей зоны и в крови работающих в производстве ВХ и ПВХ показал [99], что отмечается положительная динамика результатов газохроматографического анализа за период с 2001 по 2008 г.г. — уменьшение концентраций хлорорганических соединений в воздухе рабочей зоны в цехе получения ВХ и в крови у работающих.

Производство ПВХ сопровождается эмиссией пластификаторов (диоктилфталата и др.), обладающих токсическим эффектом. Проведение биологического мониторинга по определению метаболита фталатов ди(2-этилгексил) фталата в моче, собранной до и после работы у рабочих производства ПВХ, позволило выявить высокий уровень воздействия фталатов в ПВХ индустрии [95]. Авторы предлагают использовать определение данного метаболита фталатов в моче как биомаркер их воздействия у рабочих производства ПВХ и при использовании ПВХ-пластикатов в качестве различных строительных изделий, упаковочного материала и т. д.

До настоящего времени имеются противоречивые данные о миграции ВХ из ПВХ и изделий из него в воздух, воду и другие контактирующие среды. Одни авторы утверждают, что ВХ из ПВХ и изделий из него не выделяется [57], другие авторы сообщают о возможной миграции ВХ из ПВХ — пластиковых изделий при повышении температуры, особенно выше 30 - 45° [21], изменении pH в щелочную сторону [22, 23]. С целью предупреждения токсических эффектов современные предприятия производят ПВХ с содержанием остаточного ВХ 1 млн^{-1} (1 г остаточного мономера ВХ на 1 т ПВХ) [92]. В процессе производства и сжигания ПВХ и изделий из него в окружающую среду могут также выделяться в небольшом количестве полихлорированные дибензо-парадиоксины и бензофураны [56].

В атмосферном воздухе ВХ существует в виде пара и реагирует с гидроксильными радикалами и озоном, в конечном счете формирует формальдегид, углекислый газ, соляную и муравьиную кислоты, полимеризуется при контакте с воздухом, особенно при воздействии света и тепла [6]. Содержание ВХ в атмосферном воздухе, как правило, низкое и не превышает 3 мкг/м^3 . На заводах по производству ВХ и ПВХ в прошлые десятилетия отмечались более высокие концентрации — от 100 до 8000 мкг/м^3 [3], поэтому в Китае были зарегистрированы высокие концентрации ВХ в воздухе на расстоянии 1 км от завода по его производству — до 500 мкг/м^3 (7), а в Финляндии — $0,1$ - 13 мкг/м^3 [8], в Корее — $1,8 \text{ мкг/м}^3$ [9]. В СССР допустимая концентрация ВХ в атмосферном воздухе была предложена в 1979 году ($0,15 \text{ мг/м}^3$ для сухого и жаркого климата). Но, учитывая канцерогенные эффекты ВХ, его безопасный уровень в атмосферном воздухе был снижен в 1983г. до $0,005 \text{ мг/м}^3$ [72]. В последние годы на основе действующей методики экспериментального обоснования гигиенических регламентов канцерогенных веществ получена расчетная величина среднесуточной ПДК ВХ в атмосферном воздухе населенных мест по критерию канцерогенности — $0,001 \text{ мг/м}^3$, которая утверждена Госкомсанэпиднадзором России 31.10.96 [60]. Онкогенный риск этой концентрации согласно приведенным выше данным ЕРА 5×10^{-5} . В Украине норматив ВХ в атмосферном воздухе с учетом канцерогенности отсутствует. Онкогенный риск действующего норматива — 25×10^{-5} .

В питьевой воде концентрации ВХ обычно не превышают 10 мкг/л , максимально — 570 мкг/л [10]. В воде реки в Осаке (Япония) ВХ обнаружился в концентрации до 56 мкг/л [11]. Максимальные концентрации ВХ в воде жилых районов, загрязненных хлорированны-

ми углеводородами, достигали 60000 мкг/л [12] или 56000 мкг/л [13]. Период полураспада ВХ в поверхностных водах от 1 до 40 часов. При попадании на землю он не адсорбируется в почве, а легко мигрирует в грунтовые воды, где он может распадаться до углекислого газа и ионов хлора или оставаться неизменным в течение нескольких месяцев или даже лет [3]. ВХ может быть в грунтовых водах как продукт распада хлорированных растворителей — трихлорэтана и тетрахлорэтана. В грунтовых водах ВХ обнаруживался в концентрациях 12000 мкг/л [14] или 27000 мкг/л [15]. Высокие концентрации ВХ, достигающие 200000 мкг/л, были обнаружены в колодезной воде недалеко от завода по производству ПВХ в Финляндии спустя 10 лет после аварийной утечки [16]. Концентрации ВХ до 72,3 мкг/л (в среднем до 3,75 мкг/л) обнаружены в жилом районе, в воде скважин, расположенных вблизи захоронения опасных отходов в Тайване [17]. Жители использовали эту воду, преимущественно после кипячения. После кипячения этой воды в течение 1 мин. ВХ определялся в ней уже в незначительных количествах. Авторы отмечают, что жители подвергались ингаляционному воздействию ВХ при приеме душа с этой водой. Повышенные концентрации ВХ обнаружены в питьевой воде в США — до 10 мкг/л [18]. Исследования питьевой воды в США в 5 городах, где использовались ПВХ-содержащие пластиковые водопроводные трубы, выявили концентрации ВХ в воде до 1,4 мкг/л [19]. В 100 городах в Германии ВХ в водопроводной питьевой воде был обнаружен изредка и достигал 1,7 мкг/л [20]. Так как ПВХ — содержащие водопроводные трубы часто используются в различных странах, миграция ВХ из ПВХ является источником загрязнения питьевой воды. Показано, что из ПВХ-содержащих труб при летней температуре воздуха 45°C происходит миграция ВХ до концентрации 2,5 мкг/л [21], в связи с чем авторы считают, что в странах с жарким климатом ПВХ-содержащие трубы должны быть изолированы от воздействия источников тепла и прямых солнечных лучей.

Исследования воды из ПВХ-пластиковых бутылей выявили содержание ВХ на уровне 0,06-0,18 мкг/л [22]. Содержание ВХ в такой воде выше, чем в водопроводной [22]. ВХ обнаруживается и в очищенной водопроводной воде (до 0,48 мкг/л) [23]. Использование ПВХ-содержащей пластиковой тары может загрязнять ВХ продукты питания, фармацевтические и косметические средства, в частности, растительное масло, уксус, жидкости для полоскания рта [10]. Широкое использование ПВХ-пластиков в материалах для упаковки и хранения пищевых продуктов в виде тары и тру-

бопроводов в питьевом водоснабжении создает возможности для поступления ВХ в организм с продуктами питания. Скорость и количество мигрирующего мономера ВХ зависит от его содержания в изделии и режима эксплуатации (времени контакта, температуры, характера среды). В большинстве стран применение ПВХ упаковок регламентируется содержанием в них остаточного мономера ВХ: выше 10 мг/кг — контакт с пищевыми продуктами недопустим; до 3 мг/кг — применение допускается при условии реализации продукции в течение 1,5 года; ниже 1 мг/кг — возможно неограниченное использование для хранения пищевых продуктов. Допустимое присутствие ПВХ в трубопроводах для питьевой воды (до 10 мг/кг) [3]. Относительный вклад питьевой воды и продуктов питания в токсическое воздействие ВХ будет зависеть от степени их загрязнения [3]. Известны регламенты ВХ для питьевой воды: Агентство по охране окружающей среды (EPA) в США в качестве максимально допустимой концентрации приняло 0,002 мг/л, ВОЗ рекомендует 0,005 мг/л [74, 75]. В России и Украине ПДК ВХ для воды водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования составляет 0,005 мг/л [98]. Онкогенный риск такого норматива 21×10^5 . Норматив надо пересмотреть в сторону его ужесточения.

Таким образом, достижение научно-технического прогресса позволило существенно снизить поступление ВХ в окружающую и производственную среды, что способствовало значительному сокращению хронических интоксикаций от его профессионального воздействия, а также снижению уровня онкологической заболеваемости и обусловленной ею смертности среди рабочих производства ВХ и ПВХ. Изучение механизмов биотрансформации ВХ и формирования генетических, мутагенных и канцерогенных эффектов значительно расширило представления о его токсических свойствах, что является основой для рационального профессионального отбора лиц, подверженных более высокому риску воздействия ВХ. Проведенные исследования позволили оптимизировать систему гигиенического нормирования ВХ в объектах производственной и окружающей среды. Тем не менее следует признать, что многие аспекты гигиенической проблемы ВХ остаются мало изученными. Еще недостаточно комплексных, совместных исследований гигиенистов и химиков-технологов, направленных на резкое снижение поступления ВХ в окружающую среду и разработку новых эффективных методов контроля концентрации ВХ в воздухе, воде, пищевых продуктах и контактирующих средах. Требуется

дальнейшего изучения разработка информативных биомаркеров токсического действия метаболитов ВХ и других компонентов ПВХ, особенно пластификатов. В связи с интенсификацией использования ПВХ за последние десятилетия в строительных материалах (пластиковые окна, пластиковая "вагонка" и др.) особого гигиенического внимания требует контроль за термической утилизацией ПВХ-содержащих отходов и процессами их вторичной переработки из-за риска загрязнения ок-

ружающей среды не только ВХ и диоксинами, но и тяжелыми металлами, фталатами и др. Профилактика неблагоприятных профессиональных и экологических эффектов ВХ и ПВХ должна базироваться на соблюдении гигиенических требований к их производству, использованию ПВХ-содержащих пластификатов по назначению с динамическим санитарно-гигиеническим контролем контактирующих сред в процессе их эксплуатации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шерстнев П.П. Полимеры в медицинской технике. / П.П. Шерстнев. // М.: "Медицина". — 1980, — С.365.
2. Wagoner J.K. Toxicity of vinyl chloride and polyvinyl chloride / J.K. Wagoner. // *Environ. Health Perspectives.* — 1983, — в. 5, — P. 61 — 66
3. Vinyl Chloride in Drinking-Water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/119. World Health Organization. — 2004.
4. Восканян П.С. Применение поливинилацетатных пластификов в медицине / П.С. Восканян. // *Пластические массы.* — 2007, — № 6, — С.3 — 6.
5. Amoores J.E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrials in air and water dilution. / J.E. Amoores, E. Hautala. // *Journal of Applied Toxicology.* — 1983, — 3, P. 272 — 290.
6. Ministerie van Volkshuisvesting. Criteria — document over vinylchloride. Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, — 1984.
7. Zhao M-Y. The Study of health effects of vinyl chloride air pollution on population. / M-Y. Zhao. // *Biomedical and Environmental Science* — 1994, — 7, — P. 136 — 143.
8. Kinnunen J. Ambient air quality in the surroundings of Kilpilahti. / J. Kinnunen. // Part 2: Volatile organic compounds. Porvoo. — 1996, — P. 1 — 34.
9. Na K. Concentrations of volatile organic compounds in an industrial area of Korea. / K. Na. // *Atmospheric Environment.* — 2001, — 35. P. 2747 — 2756.
10. IPCS Vinyl chloride. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. — 1999, — P. 1 — 356 (Environmental Health Criteria 215).
11. Yamamoto K. Contamination of vinyl chloride in shallow urban rivers in Osaka, Japan. / K. Yamamoto. // *Water Research.* — 2001, — 35p.:561 — 566.
12. Brown K.W. An estimation of the risk associated with the organic constituents of hazardous and municipal waste landfill leachates. / K.W. Brown, K.C. Donnelly. // *Hazardous Waste and Hazardous Materials.* — 1988, — 5. P. 1 — 30.
13. Semprini L. Anaerobic transformation of chlorinated aliphatic hydrocarbons in a sand aquifer based on spatial chemical distributions. / L. Semprini. // *Water Resources Research.* — 1995, — 31: P.1051 — 1062.
14. Dieter H.H. Presence and importance of organochlorine solvents and other compounds in Germany's groundwater and drinking water. / H.H. Dieter, H. Kerndorff. // *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita.* — 1993, — 29:P. 263 — 277.
15. Peterson M.L. Characterization of chlorinated hydrocarbons above a drinking water aquifer. / M.L. Peterson. // In: Wickramanayake G.B. Risk, regulatory and monitoring considerations. Columbus, OH, Battelle Press. — 2000. P. 79 — 86.
16. Salkinoja-Salonen M. Organic halogens in the environment: Studies of environmental biodegradability and human exposure. / M. Salkinoja-Salonen. // *Environmental Health Perspectives.* — 1995, — 103: P. 63 — 69.
17. Lee L.J.-H. Health risk assessment on residents exposed to chlorinated hydrocarbons contaminated in groundwater of a hazardous waste site. / L.J.-H. Lee. // *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A.* — 2002, — 65(3-4): P. 219 — 239.
18. Fishbein L. Potential halogenated industrial carcinogenic and mutagenic chemicals. I. Halogenated unsaturated hydrocarbons. / L. Fishbein. // *The Science of the Total Environment.* — 1979, — 11: P. 111 — 161.
19. Dressman R.C. Determination of vinyl chloride migration from polyvinyl chloride pipe into water. / R.C. Dressman, E.F. McFarren. // *Journal of the American Water Works Association.* — 1978, — 70: P. 29 — 30.
20. Bauer U. Human exposure to environmental chemicals — investigations on volatile organic halogenated compounds in water, air, food, and human tissues / U. Bauer. // *Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene.* — 1981. 174: P. 1 — 237 (in German)
21. Al-Malack M.H. Effect of Solar radiation on the migration of vinyl chloride monomer from unplasticized PVC pipes. / M.H. Al-Malack, Sheikheldin // *Water Research.* — 2001. — 35(14): P. 3283 — 3290.
22. Fayad N.M. Migration of vinyl chloride monomer (VCM) and additives into PVC bottled drinking water. / N.M. Fayad. // *Journal of Environmental Science and Health Part A, Environmental Science and Engineering.* — 1997, — 32: P. 1065 — 1083.
23. Chung Y. Risk assessment and management of drinking water pollutants in Korea/Y. Chung // *Water Science and Technology.* — 1997, — 36(12):P. 309 — 323.
24. Barbin A. Role of etheno DNA adducts in carcinogenesis induced by vinyl chloride in rats. / A. Barbin. // *IARC Scientific Publications.* — 1999, — 150:P. 303 — 313.
25. Swenberg J.A. Formation and repair of DNA adducts in vinyl chloride- and vinyl fluoride-induced carcinogenesis. / J.A. Swenberg // *IARC Scientific Publications.* — 1999, — 150: P. 29 — 43.
26. Feron V.J. Lifespan oral toxicity study of vinylchloride in rats. / V.J. Feron. // *Food and Cosmetics Toxicology.* — 1981, — 19: P. 317 — 333.
27. Til H.P. Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. /H.P. Til, H.P. Immel, F.J. Feron. // *Zeist, TNO (Netherlands Organization for Applied Scientific Research).* — 1983, — P. 1 — 29 (TNO Report V 83.285/291099).
28. Til H.P. Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. /H.P. Til, F.J. Feron, H.R. Immel. H.P. Til. // *Food and Chemical Toxicology.* — 1991, — 29: P. 713 — 718.
29. Bi W. Effect of vinyl chloride on testis in rats. /W. Bi. // *Ecotoxicology and Environmental Safety.* — 1983, — 10: P. 281 — 289.
30. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 — 42. Lyon, International Agency for Research on Cancer. — 1987, — P. 373 — 376 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
31. Marion M.J. Vinyl chloride-specific mutations in humans and animals. / M.J. Marion, S. Boivin-Angele. // *IARC Scientific Publications.* — 1999, — 150: P. 315 — 324.
32. Maltoni C. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride

- monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. / C. Maltoni. // *Environmental Health Perspectives*. — 1981, — 41: P. 3 — 29.
33. Maltoni C. Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis. / C. Maltoni. // Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing (Archives of Research on Industrial Carcinogenesis. — 1984, — Vol. II).
 34. Groth D.H. Effects of aging on the induction of angiosarcoma. / D.H. Groth. // *Environmental Health Perspectives*. — 1981, — 41: P. 53 — 57.
 35. Hiatt G.C. Vinyl chloride action levels: Indoor air exposures at a Superfund site. In: Andrews J et al./ G.C.Hiatt. // *Hazardous waste and public health: International congress on the health effects of hazardous waste*. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing. — 1994, — P. 525 — 529.
 36. Weihrauch M, P 53 mutation pattern in hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride. / M. Weihrauch, G. Lehnert. // *Cancer*. — 2000, — 88:P. 1030 — 1036.
 37. Weihrauch M. High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. / M. Weihrauch. // *International Archives of Occupational and Environmental Health*. — 2001, — 74(6):P. 405 — 410.
 38. DeVivo I. Mutant c-Ki-ras p 21 protein in chemical carcinogenesis in humans exposed to vinyl chloride. / I. DeVivo. // *Cancer Causes and Control*. — 1994, — 5:P. 273 — 278.
 39. Luo J.C. Plasma Asp13-Ki-ras oncoprotein expression in vinyl chloride monomer workers in Taiwan. / J.C. Luo. // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. — 1998, — 40: P. 1053 — 1058.
 40. Ward E. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. / E. Ward. // *Epidemiology*. — 2001, — 12(6): P. 710 — 718.
 41. Simonato L. A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. / L. Simonato. // *Scandinavian Journal of Work, Environmental and Health*. — 1991, — 17:P. 159 — 169.
 42. Mundt K.A. Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. / K.A. Mundt. // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2000, — 57(7-12) — P. 774 — 781.
 43. Wong O. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. / O. Wong. // *American Journal of Industrial Medicine*. — 1991, — 20:P. 317 — 334.
 44. US IRIS. Integrated Risk Information System. Bethesda, MD, US National Library of Medicine. — 2000. — Available at <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
 45. Mastrangelo G. Lung cancer risk in workers exposed to poly (vinyl chloride) dust: a nested case — referent study. / G. Mastrangelo, U. Fedeli, E. Fadda. // *Occup. Environ Med.* — 2003, — 60, — P. 423 — 428.
 46. Studnicka M.J. Pneumoconiosis and systemic sclerosis following 10 years of exposure to polyvinyl chloride dust. / M.J. Studnicka, G. Menzinger, M. Drlicek. // *Thorax*, — 1995, — 50, — P. 583 — 585.
 47. Pirastu R. Cohort study of vinyl chloride exposed workers in four Italian plants. / R. Pirastu, M. De Santis, P. Comba. // *Eur. J Oncol.* — 2001, — 6, — P. 303 — 310.
 48. Mastrangelo G. Lung cancer risk in the vinyl chloride industry. / G. Mastrangelo, U. Fedeli, G. Priolo. // *Cancer Causes and Control*. — 2005, — 16, — P. 189 — 190.
 49. Кудяева И.Р. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у лиц, контактирующих с хлорированными углеводородами. /И.Р.Кудяева, М.П.Демидова, Л.А. Бударина // *экол. Человека*, 2009, №3, С. 9 — 12.
 50. Капустина Е.А. Ингаляционное воздействие винилхлорида на нервную систему белых крыс — самцов и их потомство. /Е.А. Капустина//*Бюл. Вост. — Сиб. Науч.центра СО РАМН* — 2008, — №1. — С.50 — 53.
 51. Дорогова В.Б. Оценка производств винилхлорида как источников загрязнения воздушной среды рабочих помещений и их влияние на организм работающих. /В.Б.Дорогова, Н.М.Минакова, О.М.Журба. //*Бюл. Вост. — Сиб. Науч.центра СО РАМН* — 2008, — №1. — С.83 — 88.
 52. Грачева М.П. Гигиеническая характеристика винилхлорида как источника загрязнения атмосферного воздуха. /М.П.Грачева, Ю.П.Тихонов, Т.В.Бадеева, Н.Н.Александрин. //*Гигиена и санитария* — 1993. — №5. — С.11 — 12.
 53. Курляндский В.А. К патогенезу сердечно-сосудистой дисфункции при хронической интоксикации винилхлоридом. / В.А.Курляндский, Л.А.Томина, А.Я.Духовная. // *Гигиена и санитария*. — 1978. — 32, — С.104 — 106.
 54. Макаров И.А. К вопросу механизма канцерогенного действия винилхлорида. /И.А.Макаров, И.В.Федотова. // *Гигиена труда и проф.заболевания*. — 1983. — №6. — С.42 — 45.
 55. Савченков М.Ф. Комбинированное действие винилхлорида и дихлорэтана при длительном поступлении в организм / М.Ф. Савченков, Е.П. Лемешевская // *Мед.труда и пром.экология*. — 2001, — №1, — С. 123 — 26.
 56. Корте Ф. Экологическая химия. / Ф. Корте // *Пер.с нем.* — М.: Мир, 1997.
 57. Селезнев А.В. Некоторые представления о свойствах поливинилхлорида и материалов на его основе. / А.В.Селезнев. — 2001. — С. 35 — 37.
 58. Могиленкова Л.А. Явление лейкемии в патогенезе гемодинамических расстройств при профинтоксикации. / Л.А.Могиленкова, В.Р.Рембовский. // *Токсикол.вестник*, — 2006, — №5, — С. 8 — 13.
 59. Лемешевская Е.П. Отдаленные последствия комбинированного воздействия винилхлорида и дихлорэтана. / Е.П.Лемешевская, М.Ф.Савченков, В.В.Бенеманский, Ю.Н.Катульский. // *Мед.труда и пром.экология*. — 2001, — 33, — С.9 — 13.
 60. Ильницкий А.П. Материалы к обоснованию ПДК винилхлорида в атмосферном воздухе населенных мест по критерию канцерогенности. /А.П.Ильницкий, Ю.П.Тихомиров, В.С.Турусов, Н.И.Рыжова. // *Токсикол. Вестник*. — 1997. — 312, — С.20 — 24.
 61. Vinyl chloride, polyvinyl chloride and vinyl chloride- vinyl acetate copolymers. / In: *Some monomers, plastics and synthetic elastomers and acrolein*. IARC Monographs, 1979, v.19. Lyon: IARC, — P. 377 — 438.
 62. ГН 2.2.5. 1313 — 03 Предельно-допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — М.: Минздрав РФ, 2003. — С.176.
 63. Глушенко В.И. О токсичности винилхлорида в хроническом эксперименте. /В.И.Глушенко, В.Н.Фоменко, Г.И.Павленко. // *Гигиена труда и проф.заболевания*. — 1980. — №9. — С. 44 — 46.
 64. Zhu S. Evaluation in vinyl chloride monomer — exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. /S. Zhu, X.-F. Ren, J.-X. Wanq. // *World J. Yastroenterol.* — 2005, — 11. № 37. — P. 5821 — 5827.
 65. Li Y. Polymorphisms for vinyl chloride metabolism in French vinyl chloride workers. /Y. Li, M.J. Marion, R. Ho, T. Cheng. // *Int. J. Occup. Med. and Environ. H.* — 2003, — 16. №1. — P. 55 — 59.
 66. Соседова Л.М. Патоморфологические аспекты воздействия винилхлорида на ткань головного мозга белых крыс в динамике постконтактного периода. / Л.М.Соседова, С.С.Голубец, Е.А.Титов. // *Токсикол. Вестник* — 2009 — №5. — С. 23 — 26.
 67. Li Y. The role of XRCC1 polymorphisms in base excision repair of etheno-DNA of XRCC1 polymorphisms in base excision repair of etheno-DNA adducts in French Vinyl chloride workers. / Y. Li, M.-J. Marion, J. Zipprich. // *Int. J. Occup. Med. And Environ. Health*. — 2006, — 19. №1, — P. 45 — 52.
 68. Антоноженко В.А. Винилхлоридная болезнь — углеводородной нейротоксикоз. / В.А.Антоноженко. // *Горький: Волгод-Вятское кн. из-во.* — 1980, — 183 с.
 69. Антоноженко В.А. Отдаленные последствия профессиональной интоксикации винилхлоридом/В.А. Антоножен-

- ко.// Гиг. труда и проф. заболев. — 1989, — №2, — С. 39 — 41.
70. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. 3 ed. // Occup. Safety and Health. — № 37, — Geneva: ILO, — 1991, — 455 p.
 71. Муратов М.М. О предельно допустимой концентрации винилхлорида в атмосферном воздухе. / М.М.Муратов, М.Т.Тахиров.//Гиг и сан. — 1979, — №11, — С. 74 — 76.
 72. ОБУВ загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. — Москва: Минздрав СССР, № 8847 — 83 от 20.12.83
 73. Stern R.M. Assessing environmental carcinogens: review of an approach adopted by the expert groups of the World Health Organization Regional office for Europe. /R.M. Stern.// Ann. Ist. Super. Sanit. — 1991, — V.27, — №4, — P. 559 — 573.
 74. Руководство по контролю качества питьевой воды. 2-ое изд. / т.1. Рекомендации — Женева: ВОЗ. — 1994, — 225 с.
 75. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН 4630-88. Москва: Минздрав СССР, — 1988, — 69 с.
 76. Соседова Л.М. Влияние ингаляционного воздействия винилхлорида на поведение белых крыс в отдаленный пост-контактный период. / Л.И.Соседова, Е.А.Капустина.// Токсикол. вестн. — 2008, — №5, — С.17 — 20.
 77. Измерова Н.И. Токсическая меланодермия, вызванная винилхлоридом. / Н.И.Измерова, В.В.Чикин.// Мед. труда и промышл. экология. — 2000, — №4, — С.16 — 20.
 78. Сопиков Н.Ф. Изучение поступления, распределения и выведения дихлорэтана у крыс. / Н.Ф.Сопиков, А.И. Горшков.// Гиг. труда и проф. заболевания. — 1979, — №46, — С.36 — 39.
 79. Заева Г.Н. О канцерогенных свойствах винилхлорида. / Г.Н.Заева.// Гиг. труда и проф. заболевания. — 1976, — №4, — С.46 — 48.
 80. Creech JL Jr. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. / JL Jr Creech, MN Johnson.// J Occup Med. — 1974, — 16, P. 150 — 151.
 81. Simonato L. A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. / L. Simonato, KA LAbbe, A. Andersen.// Scand J Work Environ Health. — 1991, — 17, P. 159 — 169.
 82. Hsieh H.- I. Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study. / Hui-I Hsieh, Pau — Chung Chen, Ruey-Hong Wong.// Occup. Environ Med. — 2001, — 68, — P. 120 — 125.
 83. Waxweiler R.J. Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. / R.J.Waxweiler, W. Stringer, JK Wagoner.// Ann N Y Acad Sci. — 1976, — 271, P. 40 — 48.
 84. Smulevich VB. Increasing evidence of the risk of cancer in workers exposed to vinylchloride. / VB Smulevich, IV Fedotova, VS Filatova.// Br J Ind Med. — 1988, — 45, P. 93 — 7.
 85. Mastrangelo G. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. / G.Mastrangelo, U. Fedeli, E.Fadda.// Environ Health Perspect. — 2004, — 112, P. 1188 — 92.
 86. Jan CF. Causes of increased mortality from hepatocellular carcinoma in high incidence country: Taiwan experience. / CF Jan, CJ Chen, HH Chen.// J Gastroenterol Hepatol. — 2005, — 20, P. 521 — 6.
 87. Lee LT. Age-period-cohort analysis of hepatocellular carcinoma mortality in Taiwan, 1976-2005. / LT Lee, HY Huang, KC Huang.// Ann Epidemiol. — 2009, — 19, P. 323 — 8.
 88. Dragani TA. Occupational exposure to vinyl chloride and risk of hepatocellular carcinoma. / TA Dragani, C. Zocchetti.// Cancer Causes. — 2008, — 19, P. 1193 — 200.
 89. Sherman M. Vinyl chloride and the liver. / M. Sherman.// J Hepatol. — 2009, — 51, P. 1074 — 81
 90. Mastrangelo G. Lung cancer risk in workers exposed to polyvinyl chloride dust: a nested case-referent study. / G. Mastrangelo, U. Fedeli, E. Fadda.// Occup Environ Med. — 2003, — 60, — P. 423 — 428.
 91. Беспамятнов Г.П. Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде. / Г.П. Беспамятнов, Ю.А.Кротов. — Л.:Химия, 1985, — С.405.
 92. Yandin R. Biological monitoring, of exposure to ai-(2-ethylhexyl) phthalate in six French factories: A field study / R. Yandin, P. Marsan, S. Ndaw // Int. Arch. Occup. And Environ. Health. — 2011. 84. — №5, P. 523 — 531.
 93. Дишиневич Н.Є. Гігієнічні аспекти забезпечення безпечного застосування полімерних матеріалів в середовищі життєдіяльності людини. / Н.Є. Дишиневич // Актуал. пробл. транспортн. мед. — 2007, №1, — С. 45 — 53.
 94. Ляшенко В.І. До проблеми вивчення токсичності продуктів горіння полімерних матеріалів. /В.І. Ляшенко, О.І.Волощенко, О.М. Голігенков //Актуал. пробл. транспорт. мед., — 2007, — №1 (7), С. 53 — 57.
 95. Шафран Л.М. Нормування вимог щодо токсичної небезпеки продуктів горіння кабельної продукції /Л.М. Шафран, О.І.Харченко, Р.І Кравченко //Актуал. пробл. транспорт. мед., — 2007, — №1 (7), С. 57 — 66
 96. Анохин Г.А. О дымообразовании отделочных материалов, применяемых на транспорте. / Г.А.Анохин //Актуал. пробл. транспорт. мед., — 2007, — №1 (7), С. 96 — 100.
 97. Большой Д.В. Вклад тяжелых металлов в токсичность продуктов горения / Д.В.Большой, Е.Г.Пыхтеева. //Актуал. пробл. транспорт. мед., — 2007, — №1 (7), С. 100 — 103.
 98. Гигиенические нормативы химических веществ в окружающей среде /под ред. В.В.Семеновой С.-Пб. "Профессионал", 2005, С. 440.
 99. Тараненко Н.А. Санитарно-гигиенический мониторинг и биомониторинг винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в воздухе рабочей зоны и в крови работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида. /Н.А.Тараненко, В.Б. Дорогова, А.Н. Алексеенко. // Бюл. Вост. — Сиб. Науч. Центра СО РАМН. — 2010, — 34, — С. 54 — 58.
 100. Boas M. Childhood exposure to phthalates. Associations With Thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth / M.Boas, H.Frederiksen.//Environ. Health Perspect. — 2010, — 118, №10, — P. 1458 — 1464.
 101. Lopez- Carrillo L. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico /L.Lopez-Carrillo, R.U.Hernandez-Ramirez//Environ. Health Perspect. — 2010. — 118, №4, — P. 539 — 544.
 102. Vinyl chloride. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. — Volume 100F. A review of Human Carcinogens:Chemical Agents and Related Occupations. — WHO. — 2012. — P. 1 — 25
 103. U.S.EPA 2007. Toxicity and Exposure Assessment For Children's Health. <http://www.epa.gov/teach>

Надійшла до редакції 10.07.2012 р.