

О НЕОБХОДИМОСТИ РАЗРАБОТКИ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ (ПДК) В ВОДЕ И ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПЕРФТОРОКТАНОВОЙ КИСЛОТЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Х.Х. Хамидулина^{1,2}, Е.В. Тарасова¹,
А.С. Проскурина^{1,2}, А.Р. Егизарян¹,
И.В. Замкова¹, Е.В. Дорофеева¹,
Е.А. Ринчиндоржиева¹, С.А. Швыкина¹,
Е.С. Петрова³*

¹Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, 121087, г. Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Российская Федерация

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России, 119435, г. Москва, Российская Федерация

В настоящее время перфтороктановая кислота в Российской Федерации не нормирована в воздухе рабочей зоны и объектах среды обитания человека.

Решением Стокгольмской конвенции SC-9/12 ПФОК, ее соли и производные включены в часть I приложения А Стокгольмской конвенции по стойким органическим загрязнителям в 2019 году (с исключениями по возможному применению). Роттердамская конвенция о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле включила ПФОК, ее соли и производные в список потенциальных кандидатов на включение в приложение III Роттердамской конвенции на очередном заседании COP10 в 2021 году.

Применение данного химического вещества на территории РФ влечет за собой загрязнение воды и воздуха. Источниками поступления в окружающую среду являются промышленные выбросы производств фторполимеров, термическая эксплуатация материалов, продукции, содержащей политетрафторэтен; биологическая и атмосферная деградация фтортеломерных спиртов; промышленные выбросы и сточные воды производств фторполимеров, сточные воды очистных сооружений.

Анализ международных баз данных показал, что ПФОК нормирована в воздухе рабочей зоны в таких странах, как Германия, Япония, Швейцария. В странах Евросоюза, США и Канаде активно решается вопрос о нормировании ПФОК в питьевой воде.

Принимая во внимание высокую опасность вещества и серьезную озабоченность гражданского общества РФ, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия

Хамидулина Халида Хизбулаевна (Khamidulina Khalida Khizbulaevna), доктор медицинских наук; директор ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, director@rosreg.info;

Тарасова Елена Владимировна (Tarasova Elena Vladimirovna), кандидат химических наук, химик-эксперт ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, г. Москва, secretary@rosreg.info;

Проскурина Ангелина Сергеевна (Proskurina Angelina Sergeevna), врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, proskurina-as@rosreg.info;

Егизарян Анна Рафаеловна (Egizaryan Anna Rafaelovna), кандидат биологических наук; заместитель директора ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, г. Москва, secretary@rosreg.info;

Замкова Ирина Валентиновна (Zamkova Irina Valentinovna), врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, г. Москва, secretary@rosreg.info;

Дорофеева Екатерина Валентиновна (Dorofeeva Ekaterina Valentinovna), начальник информационно-аналитического отдела ФБУЗ Роспотребнадзора, г. Москва, secretary@rosreg.info;

Ринчиндоржиева Екатерина Анатольевна (Rinchindorzhieva Ekaterina Anatolievna), врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, г. Москва, secretary@rosreg.info;

Швыкина Светлана Александровна (Shvykina Svetlana Aleksandrovna), начальник организационно-методического отдела ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора, г. Москва, secretary@rosreg.info;

Петрова Екатерина Сергеевна (Petrova Ekaterina Sergeevna), доцент кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды Института общественного здоровья им. Ф.Ф.Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, г. Москва, ekaterinapetrova9@mail.ru

человека было дано поручение ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора в кратчайшие сроки разработать ПДК перфтороктановой кислоты в воздухе рабочей зоны и воде.

С учетом анализа риска были обоснованы ПДК в воздухе рабочей зоны 0,005 мг/м³, аэрозоль, 1 класс опасности; ПДК в воде 0,0002 мг/л, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, 1 класс опасности.

Ключевые слова: перфтороктановая кислота, нормирование, ПДК, опасность.

Цит: Х.Х. Хамидулина, Е.В. Тарасова, А.С. Проскурина, А.Р. Егиазарян, И.В. Замкова, Е.В. Дорофеева, Е.А. Ринчиндоржиева, С.А. Швыкина, Е.С. Петрова. О необходимости разработки гигиенических нормативов (пдк) в воде и воздухе рабочей зоны перфтороктановой кислоты в Российской Федерации. Токсикологический вестник. 2020; 5:21-31

Введение. Перфтороктановая кислота (ПФОК) – синтетическая полностью фторированная карбоновая кислота, представляет собой белый порошок с резким запахом. Хорошо растворяется в воде (3300 – 9500 мг/л при 20°C), полярных органических растворителях. ПФОК относится к нелетучим соединениям, давление паров $2,24 \times 10^{-5}$ атм. при 20°C, константа Генри $2,4 \times 10^{-5}$ атм. \times м³/mol. По расчетам logKow составляет 3,63 – 6,30. Экспериментальные значения logKoc варьируются от 1,2 до 4,5. Используется в производстве пятно/водостойких покрытий для различных видов потребительских товаров, фторполимеров, пен для пожаротушения, гидравлических жидкостей и т.д. ПФОК поступает в окружающую среду с промышленными выбросами и сточными водами производств фторполимеров, сточными водами очистных сооружений, ливневыми стоками, бытовыми и промышленными отходами, в результате применения противопожарных пен.

ПФОК может быть обнаружена в воздухе, поверхностных и грунтовых водах, осадочных отложениях и почве; накапливается в тканях водных и наземных живых организмов. В окружающей среде не подвергается гидролизу, фотолузу, биоразложению, относится к чрезвычайно стойким в окружающей среде веществам. Преимущественные пути поступления ПФОК в организм человека – внутрижелудочный и ингаляционный:

- при употреблении пищевых продуктов и питьевой воды;
- при использовании потребительских товаров: пятно/водоотталкивающих покрытий на одежде, мягкой мебели, коврах и т.д., посуды с антипригарным покрытием, зубной пасты, шампуней, косметики, красок, лаков, герметиков, контейнеров для пищевых продуктов и т.д.;
- при вдыхании воздуха, содержащего пары, аэрозоль или пыль ПФОК.

Решением Стокгольмской конвенции SC-9/12 перфтороктановая кислота, ее соли и производные включены в часть I приложения А «Ликвидация» Стокгольмской конвенции по стойким органическим загрязнителям в 2019 году (с ис-

ключениями по возможному применению). Роттердамская конвенция включила перфтороктановую кислоту, ее соли и производные в список потенциальных кандидатов на включение в приложение III Роттердамской конвенции на 2021 год (приложение III содержит список пестицидов и промышленных химических веществ, которые запрещены или строго ограничены двумя или более сторонами Роттердамской конвенции и подлежат процедуре предварительного обоснованного согласия). Несмотря на столь высокую озабоченность международных организаций и гражданского общества, в Российской Федерации до настоящего времени ПФОК не была нормирована в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе городских и сельских поселений, воде водных объектов, почве и продуктах питания. В связи с этим Роспотребнадзором было поручено ФБУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора с учетом международного опыта разработать гигиенические нормативы ПФОК в воде и воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы исследования. Сбор данных по токсичности и опасности ПФОК осуществлялся с использованием следующих источников информации: базы данных Европейского Химического Агентства (ЕCHA) [1], Организации Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР) [2], Национального института технологий и развития Японии [3], Национальной медицинской библиотеки США (PubChem) [4], Международного агентства по изучению рака (МАИР) [5], Регистра токсических эффектов химических веществ Канадского центра гигиены и безопасности труда (RTECS) [6], Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ [7], данных министерства окружающей среды Канады [8], Агентства по охране окружающей среды США (EPA US) [9], министерства окружающей среды Дании [10], Немецкого научно-исследовательского сообщества (DFG) [11].

Проведен анализ данных по острой, субхронической и хронической токсичности перфтороктановой кислоты при различных путях поступления в организм; специфическим и отдаленным эффектам.

Результаты и обсуждение.*Токсикологические свойства**Хемобиокинетика*

После в/ж введения в дозе 30 мг/кг равновесие поступления в плазму и выведения с мочой у самок-крыс устанавливалось на 7 день, у самцов – на 28 день. После в/б введения крысам в дозе 50 мг/кг наибольшее содержание обнаруживалось в печени с сохранением максимума в течение 30 суток, в почках и сыворотке крови – максимум на 4-8 сутки с последующим снижением. Метаболизм связан с превращением в более полярные и токсичные соединения. Период полувыведения при дозе 50 мг/кг в/б: из сыворотки крови крыс у самок – 24 ч, у самцов – 105 ч, из почек – через 145 и 130 ч. соответственно [15].

ПФОК распределяется главным образом в печени, почках и сыворотке крови; не метаболизируется, выводится главным образом с мочой. ПФОК легко проникает через плаценту и присутствует в грудном молоке крыс [14].

Имеется мало информации о фармакокинетике ПФОК и ее солей у людей. Предварительные результаты 5-летнего исследования периода полураспада у 26 вышедших на пенсию работников показывают, что средний период полувыведения ПФОК из сыворотки крови составил 3,8 года, а диапазон составил 1,5 – 9,1 (OECD SIDS) [14].

Оценка токсичности и опасности ПФОК при однократном воздействии

Параметры острой токсичности при различных путях поступления в организм приведены в таблице [3,4,6,7,8,10,14,15]

Клиническая картина острого отравления включает в себя симптомы раздражения верхних дыхательных путей (кашель, першение в горле, нарушение частоты и ритма дыхания), головную боль, тошноту, рвоту.

Наиболее поражаемыми органами и системами являются центральная нервная, дыхательная, эндокринная, репродуктивная системы, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, кровь, метаболический обмен, селезенка.

Подострая, субхроническая и хроническая токсичность

При изучении перорального воздействия вещества в дозах 0,3; 10 и 30 мг/кг в физ.растворе, 28 дней, крысы – гистологические изменения выявляются лишь при 30 мг/кг, печень является органом-мишенью [15].

Доза 10 мг/кг, в/б, мыши, 7 дней – стимулирует накопление в печени триглицеридов [15].

При испытании доз 0,3; 1; 10 и 30 мг/кг, в/ж, 29 дней, крысы-самцы Sprague-Dawley и мыши-самцы CD-1 – частота и выраженность гепатоцеллюлярной гипертрофии повышалась с увеличением дозы, причем более выраженным эффектом, был у мышей. Гипертрофия сохранялась до конца исследования, несмотря на прекращение воздействия на 23 день для крыс и 24 день для мышей [8].

Исследования повторных доз на крысах и мышах показали, что печень является основным органом-мишенью. Из-за гендерных различий в элиминации взрослые самцы крыс проявляют эффекты при более низких введенных дозах,

Таблица

Параметры острой токсичности перфтороктановой кислоты

Показатели токсикометрии	Вид животных	Значение
DL ₅₀ , в/ж, мг/кг	крысы линии CD	>500 самцы, 250 – 500 самки 680 самцы, 430 самки
DL ₅₀ , в/ж, мг/кг	крысы линии Wistar	< 1000, самцы и самки
DL ₅₀ , в/ж, мг/кг	мыши	457
DL ₅₀ , в/ж, мг/кг	морские свинки	178 – 217
DL ₅₀ , н/к, мг/кг	кролики	2000 – 4278
DL ₅₀ , н/к, мг/кг	крысы	6959 – 7500
CL ₀ , инг., 1 ч, мг/м ³	крысы	>18600
CL ₅₀ , инг., 4 ч, мг/м ³	крысы	980
DL ₅₀ , в/б, мг/кг	крысы	189
DL ₅₀ , в/б, мг/кг	мыши	192

чем взрослые самки крыс. Воздействие ПФОА (перфтороктаноата аммония)¹, близкого аналога ПФОК, с кормом в течение 90 дней приводило к значительному увеличению массы печени и гепатоцеллюлярной гипертрофии у самок крыс при 1000 ppm (76,5 мг/кг) и у самцов в дозах 100 ppm (5 мг/кг). Хроническое воздействие на крыс доз до 300 ppm (самцы 14,2 мг/кг, самки 16,1 мг/кг) ПФОА в течение 2 лет приводило к увеличению массы печени, гепатоцеллюлярной гипертрофии, гематологическим эффектам, изменению массы яиц у самцов, снижению массы тела и гематологическим эффектам у самок [14]. 13-недельное исследование на приматах при воздействии доз 30 мг/кг или выше привело к смерти. Клинические признаки токсичности были отмечены при дозах до 3 мг/кг. В отличие от исследования на грызунах, анализ сыворотки крови и печени не выявил гендерных различий, однако размер выборки был мал. В 6-месячном исследовании на самцах макаков увеличение массы печени было отмечено при дозах до 3 мг/кг. LOAEL для исследования составил 3 мг/кг, NOAEL не был установлен [14].

Воздействие на кожу и слизистые оболочки

Исследования раздражающего действия ПФОК на кожу и глаза ограничены, однако, принимая во внимание величину pH = 2,6, при контакте с кожей возможен выраженный раздражающий эффект (покраснение, отек, сильная боль, обратимые повреждения поверхностных слоев); при попадании в глаза возможно выраженное раздражающее действие (покраснение, отек век, обильное слезотечение, блефароспазм, сильная боль, неясность зрения), существует риск серьезного повреждения глаз.

Сенсибилизирующее действие

Исследование кожной сенсибилизации ПФОА с использованием теста Бюлера на морских свинках не выявило сенсибилизирующего действия (отчет OECD SIDS) [14].

В исследовании на мышах было показано иммунотоксическое действие ПФОК. Кормление мышей кормом, содержащим 0,02% вещества, приводило к неблагоприятным воздействиям на тимус и селезенку. Кроме того, такой режим питания приводил к подавлению специфического гуморального иммунного ответа на эритроцитах лошади и подавлению пролиферации лимфоцитов селезенки. Супрессированные мыши восстановили способность иммунного ответа при кормлении не содержащим ПФОК кормом.

Исследования с использованием трансгенных мышей показали, что PPAR α участвует в возникновении неблагоприятных воздействий на иммунную систему [14].

Репродуктивная токсичность и воздействие на развивающееся потомство

Воздействие на функцию воспроизводства установлено в различных экспериментах.

В исследовании на мышах при в/ж поступлении 1, 3, 5, 10, 20 и 40 мг/кг ПФОК с водой со 2 по 18 дни гестации выявлена ранняя полная резорбция помета, что приводило к 100% потере плодов в группе 40 мг/кг. Значительный дефицит прироста массы тела материнских особей был выявлен в группе 20 мг/кг. ПФОК индуцировала увеличение печени при всех дозах, но не изменяла количество имплантаций. В группе 20 мг/кг процент живых плодов был снижен до 74% (по сравнению с 97% в контроле) за день до рождения, а масса плодов была значительно ниже, чем в контроле. Однако ни в одной из групп не было отмечено анатомических аномалий. Частота живорождений была значительно снижена в группах, получавших 10 и 20 мг/кг (70% по сравнению с 93% в контрольной группе). У всех плодов, получавших ПФОК, был выявлен дозозависимый дефицит прироста массы тела. Значительные задержки в открытии глаз (примерно на 2 дня) были отмечены в группах 10 и 20 мг/кг, а пубертатные показатели были значительно снижены в группе 20 мг/кг. Эти данные указывают на материнскую и развивающуюся токсичность ПФОК у мышей, что проявляется ранней резорбцией эмбрионов, снижением постнатальной выживаемости и задержки в постнатальном росте и созревании [14].

По данным министерства окружающей среды Канады, у животных были выявлены задержка развития молочных желез, ожирение у потомства и гистологические изменения тканей матки [8].

В исследованиях на мышах, получавших 5 мг/кг в течение 10 дней, выявлены специфические изменения структуры молочной железы, включающие в себя уменьшение длины и ветвления протоков, замедленный рост эпителия.

Согласно данным OECD SIDS, в исследовании токсичности развития у кроликов при в/ж пути поступления наблюдалось значительное увеличение варибельности скелета при дозе 5 мг/кг ПФОА, NOAEL составил 1,5 мг/кг [14].

В исследовании репродуктивной токсичности на двух поколениях крыс испытанные до-

¹ Большинство исследований по оценке токсических свойств ПФОК выполнено с использованием перфтороктаноата аммония (ПФОА). ПФОК и ПФОА быстро диссоциируют в воде с образованием перфтороктаноат-аниона, который и обуславливает токсическое действие данных соединений. Принимая во внимание незначительную разницу в молекулярных массах ПФОК (414) и ПФОА (431), данные, полученные для ПФОА, могут быть распространены на ПФОК без пересчета.

зы составили 1, 3, 10 или 30 мг/кг ПФОА. Наблюдалось снижение массы тела плодов во время лактации в группе с дозой 30 мг/кг; увеличение смертности в основном в первые несколько дней после отъема, а также задержка во времени полового созревания [10,14].

Исследование на двух поколениях выявило, что воздействие низкого уровня ПФОК с 7 по 17 дни беременности в питьевой воде (5 мкг/л) задерживало развитие молочной железы, как у родительских особей, так и у потомства, которое сохранялось до наступления зрелого возраста. У самок первого поколения отмечена задержка инволюции молочной железы, вызванной отлучением потомства. Средние суточные дозы составили 0,001 мг/кг в период беременности и 0,004 мг/кг во время лактации. Таким образом, LOAEL считался равным 0,001 мг/кг/сут. [8]

В исследовании на двух поколениях крыс выявлена задержка роста (≥ 10 мг/кг для самцов и 30 мг/кг для самок), а также увеличение смертности после отлучения.

По данным других исследований, не было обнаружено влияния ПФОК на репродуктивные или фертильные параметры крыс, но выявлено воздействие на фертильность самцов мышей, получавших дозу 5 мг/кг в течение 28 дней до спаривания. NOAEL 2,5 мг/кг и LOAEL 5 мг/кг – по снижению количества сперматозоидов и морфологических изменениях яичек после 14-дневного воздействия; 2 мг/кг привели к значительному повышению сывороточного эстрадиола и повышению активности печеночной ароматазы в том же исследовании [9].

Генотоксичность

По данным министерства окружающей среды Канады:

In vitro

При тестировании ПФОК (или ее аммонийной/натриевой соли) не представлено доказательств мутагенной активности в тесте Эймса на бактериях и в трех тестах хромосомных aberrаций *in vitro* (2 на клетках хомяка и 1 на клетках человека). ПФОК не была мутагенна в тесте Эймса в присутствии и отсутствии системы метаболической активации; не увеличивала окислительное повреждение ДНК на клетках яичек крыс в дозах 100 и 300 μM в течение 24 ч. В клетках гепатомы человека HepG2 в дозе до 400 μM не индуцировала разрывы нитей ДНК или микроядер. Напротив, положительные результаты были получены в одном тесте повреждения хромосом на клетках хомяка и одном микроядерном анализе на клетках человека *in vitro*. Также ПФОК вызывала окислительное повреждение ДНК в культуре клеток гепатомы человека [8].

In vivo

Тестирование ПФОК или ее аммонийных и натриевых солей не выявило значительного увеличения образования микроядер в костном мозге мышей в дозе до 5000 мг/кг. ПФОК вызывала окислительное повреждение ДНК в печени крыс, получавших в/ж 200 ppm в рационе в течение 2 недель или в/б 100 мг/кг однократно [8].

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал ПФОК был изучен в двух исследованиях на крысах при в/ж поступлении вещества с кормом. В условиях этих исследований получены доказательства канцерогенности (образование опухолей печени, опухолей клеток Лейдига и ацинарных клеток поджелудочной железы у самцов крыс). Данные по фиброаденомам молочных желез у самок крыс сомнительны, поскольку эти случаи были сопоставимы с некоторыми историческими фоновыми случаями. Существует достаточно доказательств того, что ПФОК является агонистом PPAR α /Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции) и что канцерогенность ПФОК опосредована активацией PPAR α в печени (OECD SIDS) [14].

По данным Канадского отчета, а также согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) в долгосрочных исследованиях установлено, что печень является наиболее чувствительным органом-мишенью в хронических исследованиях (LOAEL 1,3 мг/кг у самцов по повышению печеночных показателей в сыворотке крови). Другие эффекты, наблюдаемые у крыс после хронического воздействия ПФОК, включают увеличение частоты гиперплазии и опухолей в различных тканях (молочная железа у самок, клетки Лейдига, поджелудочная железа и печень у самцов) и изменение уровня гормонов в сыворотке крови [5,8].

В исследовании установлен уровень LOAEL 1,3 мг/кг у самцов крыс по токсическому действию на печень. Крысам линии Sprague-Dawley (50 животных в группе) вводили ПФОА в дозе 30 или 300 ppm с кормом в течение 2 лет (2,3 или 14,2 мг/кг для самцов, 1,6 или 16,1 мг/кг для самок). LOAEL 30 ppm был основан на значительном увеличении печеночных показателей в сыворотке крови у самцов (АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумина) и дозозависимом увеличении случаев хронического сиалоденита слюнных желез у самцов. Число случаев гепатоцеллюлярной гипертрофии было повышено в обеих группах при самой высокой дозе. Другие эффекты у самцов включают дозозависимое увеличение частоты лейдигоклеточных аденом, статистически зна-

чимое при 300 ppm (14,2 мг/кг). У самок крыс первый анализ данных показал дозозависимое увеличение частоты фиброаденом молочных желез, статистически значимое при дозе > 30 ppm, однако более поздний анализ с использованием современных диагностических критериев показал, что воздействие ПФОК не приводит к пролиферативным изменениям в тканях молочной железы. Наблюдались неопластические изменения в печени (гепатоцеллюлярная гипертрофия, портальная инфильтрация и цистовидная дегенерация при высокой дозе) и легких (кровоизлияния при высокой дозе), а также пролиферативные поражения ацинарных клеток поджелудочной железы крыс при высокой дозе. ПФОК не увеличивала частоту неопластических поражений других органов [8,10].

Прием ПФОК увеличивал относительную массу печени в течение всего эксперимента. Наблюдалось значительное увеличение опухолей у экспериментальных животных по сравнению с контрольными группами: аденомы клеток Лейдига, аденомы печени, ацинарные клеточные аденомы и комбинированные аденомы поджелудочной железы, карциномы [3,5,8,10].

Данные по канцерогенности для человека признаны МАИР ограниченными. Взаимосвязь наблюдалась при раке яичка и раке почек. Для экспериментальных животных имеется ограниченное количество доказательств. ПФОК отнесена в группу 2Б (возможно канцерогенные для человека) [5].

Данные эпидемиологических исследований

Большинство исследований среди населения, подвергшегося воздействию перфторированных алкильных кислот (ПФАК), были проведены в Огайо в рамках научного проекта C8 Health Project. В 2005 – 2006 гг. было обследовано около 69000 человек, включая детей и взрослых. Медиана концентрации ПФОК в сыворотке крови в этой популяции составила 28,2 нг/мл по сравнению с 4,2 нг/мл в общей популяции американцев за тот же период. Наблюдалась взаимосвязь между воздействием ПФОК и изменением активности печеночных ферментов, повышением уровня холестерина в сыворотке крови, повышенным риском гиперхолестеринемии, нарушением функции щитовидной железы, снижением антител к различным заболеваниям (дифтерии, столбняку, краснухе, гриппу А/Н3N2), возникновением язвенного колита, а также процессами канцерогенеза [8].

Репротоксичность

Основываясь на имеющихся к настоящему времени эпидемиологических данных, не ожидается, что ПФОК будет оказывать негативное воздействие на функцию воспроизводства у людей. Выявленная связь высоких уровней ПФОК

с задержкой полового созревания у девочек не нашла подтверждения. Научная группа C8 не выявила взаимосвязи между ПФОК и преэклампсией у беременных. Исследования о связи между воздействием ПФОК и качеством спермы у мужчин являются редкими и нуждаются в подтверждении. Однако, учитывая весомость фактических данных невозможно исключить неблагоприятное воздействие ПФОК на репродуктивную функцию.

Ограниченные данные свидетельствуют о корреляции между высокими уровнями ПФОК (>0,02 мкг/мл) в крови у женщин и снижением плодовитости и фертильности, но нет доказательств четкого влияния на мужскую фертильность при концентрации ПФОК в крови 0,0035–0,005 мкг/мл [8,9].

Канцерогенность

Исследование, посвященное изучению взаимосвязи между раком и воздействием ПФОК через питьевую воду среди жителей Среднего Огайо, проживающих вблизи завода по производству тефлона «DuPont», показало, что высокие концентрации ПФОК были связаны с раком яичек и почек в некоторых районах. Вероятность развития рака яичек была повышена только в одной из двух областей с самой высокой концентрацией ПФОК в питьевой воде [8].

В другом профессиональном исследовании, проведенном на рабочих в Миннесоте, был отмечен повышенный риск смертности от рака предстательной железы, однако сохраняется неопределенность из-за низкого числа случаев, что приводит к низкой точности оценок риска. В исследовании в Западной Вирджинии не было обнаружено статистически значимого превышения смертности от рака почек, печени, поджелудочной железы, яичек, щитовидной железы или молочной железы, однако при интерпретации этих результатов необходима осторожность, поскольку они основывались на небольшом числе случаев, и существовал риск предвзятости отбора.

В проспективном когортном исследовании, проведенном в общей популяции Дании, не было обнаружено увеличения заболеваемости раком предстательной железы, мочевого пузыря, поджелудочной железы или печени, хотя концентрация ПФОК в плазме крови была ниже, чем в американских когортах. Кроме того, в небольшом контрольном исследовании гренландских инуитов не было обнаружено свидетельств взаимосвязи ПФОК с раком молочной железы.

Научная группа C8 оценивает связь между воздействием ПФОК и возникновением рака как вероятную [8].

Обоснование гигиенического норматива ПФОК в воде

Обоснование гигиенического норматива ПДК ПФОК в воде проводили на основании данных по оценке канцерогенного и неканцерогенного рисков [8].

Для расчета потенциальных точек отсчета использовался метод эталонной дозы BMDL10, а не NOAEL.² Для учета межвидового различия использовался параметр АКУФ (токсикокинетический фактор неопределенности для учета межвидовых различий человек-животное), а не стандартные подходы к межвидовой экстраполяции (например, коэффициент межвидовой неопределенности 10, аллометрическое масштабирование), поскольку в случае ПФОК существуют большие фармакокинетические различия между животными и человеком, выражающиеся в более длительном периоде полувыведения ПФОК из организма человека, приводящие к тому, что при действии одинаковой дозы ПФОК на человека и животных, в первом случае концентрация ПФОК в тканях органов-мишеней будет выше. На первом этапе проводили оценку канцерогенного риска.

Оценка канцерогенного риска

Эпидемиологические исследования показали связь между воздействием ПФОК и повышенным риском развития рака яичек и почек. Однако причинно-следственная связь и исходная точка не могут быть определены на основе этих исследований из-за отсутствия согласованности между исследованиями (в некоторых исследованиях в Дании и США не было обнаружено никакой взаимосвязи). Ограничения также были отмечены в исследованиях, которые выявили положительный эффект, включая риск остаточного смешения (в модели не рассматривали возможное воздействие других токсикантов, а также случайные факторы), небольшое число случаев, неопределенность в характеристике воздействия (грубые оценки, основанные на проживании в пределах определенной области) и большое число результатов, включенных в модели, что увеличивает вероятность случайных выводов.

В двух хронических экспериментах были выявлены тестикулярные аденомы клеток Лейдига у самцов крыс (Crl:CD BR (CD)), подвергавшихся воздействию ПФОК в течение 2 лет. В первом исследовании аденомы наблюдались при действии дозы 13,6 мг/кг массы тела в день (единственная доза, протестированная в иссле-

довании); в другом исследовании наблюдалось связанное с дозой увеличение частоты аденом, имеющих значение при высоких дозах (14,2 мг/кг массы тела в сутки). Аденомы клеток Лейдига сопровождалась гиперплазией клеток Лейдига и пролиферацией, ацинарными аденомами поджелудочной железы. Увеличение частоты фиброаденомы молочной железы у самок крыс наблюдалось при увеличении дозы ПФОК.

Механизм возникновения опухолей при действии ПФОК до настоящего момента не установлен однозначно, однако в литературе описано значительное количество случаев, свидетельствующих в пользу немутагенного характера возникновения опухолей. Поэтому для определения величины дозы допустимой для здоровья с учетом канцерогенного фактора можно использовать величину допустимого суточного потребления.

В хроническом эксперименте по оценке канцерогенного риска частота аденом клеток Лейдига у крыс, получавших 0, 1,3 и 14,2 мг/кг ПФОК, составила 0, 2 и 7, соответственно. NOAEL и LOAEL составили 1,3 и 14,2 мг/кг в сутки, соответственно. Рассчитанное значение BMDL10 варьировалось от 1,06 до 1,26 мг/кг массы тела в сутки в зависимости от выбранной модели расчета (Log Logistic, Log Probit и Multistage) и практически совпадало с NOAEL (1,3 мг/кг массы тела в сутки), что использовали в качестве точки отсчета.

Для учета больших межвидовых различий в фармакокинетике, точка отсчета для человека (ТОч) рассчитана по формуле:

$ТОч = BMDL10 / 17 = 1,3 / 17 = 0,076$ мг/кг в сутки, где 17 – это доза-специфический коэффициент АКУФ для крыс в интервале 1 мг/кг в сутки, определенный экспериментально.

С учетом коэффициента неопределенности 25 (как произведение межвидового фактора неопределенности 2,5 и внутривидового фактора неопределенности 10) допустимая суточная доза составляет $0,076 / 25 = 0,003$ мг/кг массы тела.

Величина суточного потребления ПФОК с питьевой водой допустимая для здоровья с учетом канцерогенного риска определяется следующим образом:

$(0,003 \text{ мг/кг массы тела в день} \times 70 \text{ кг} \times 0,2) / 2 \text{ л/сут} = 0,021 \text{ мг/л} \approx 0,02 \text{ мг/л}$,

где 0,03 мг/кг массы тела в день – допустимое суточное потребление;

² Эталонная доза (BMD) - это концентрация / доза вещества, которая вызывает заранее определенное изменение скорости реакции на неблагоприятное воздействие. Заранее определенное изменение скорости реакции на неблагоприятное воздействие называется эталонным ответом (BMR, benchmark response). BMDL10 - концентрация / доза вещества, при которой ответ на неблагоприятное воздействие на 10% ниже, чем эталонный ответ. Рассчитанные значения BMDL используют для оценки уровней воздействия вещества на население (включая чувствительные подгруппы), которые при ежедневном внутрижелудочном или дермальном путях поступления, не будут иметь заметного риска вредных эффектов в течение жизни. BMDL более надежен, чем NOAEL, так как меньше зависит от выбора дозы и размера выборки. BMDL < BMD < NOAEL.

70 кг – средняя масса тела взрослого человека; 0,2 – коэффициент распределения для питьевой воды, используемый в качестве «минимального значения», поскольку питьевая вода не является основным источником воздействия, есть свидетельства поступления ПФОК в организм человека из других источников (воздух, пища, почва или потребительские товары);

2 л/сут. – ежедневный объем воды, потребляемый взрослым; кожное и ингаляционное воздействие от купания и душа не считается значительным.

Таким образом, допустимая для здоровья доза суточного потребления ПФОК с учетом канцерогенного риска составляет 0,02 мг/л.

На втором этапе проводили оценку неканцерогенного риска.

Оценка неканцерогенного риска

Эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь между воздействием ПФОК и неблагоприятными последствиями для здоровья человека, такими как дисфункция иммунной системы, изменение массы тела при рождении, изменение уровня липидов, однако определить точку отсчета из данных исследований не представляется возможным из-за существенных ограничений (различные методы исследования, предвзятость, неоднозначность результатов).

Для ПФОК самые низкие значения LOAEL для репротоксического и тератогенного эффектов у мышей наблюдались при дозах (мг/кг массы тела в сутки):

0,001 – 0,01 – задержка развития молочной железы;

0,01 – гистологические изменения в тканях матки, изменения массы тела у самок, подвергшихся пренатальному воздействию;

0,6 – задержка открытия глаз.

Эти значения не могут быть использованы в качестве точки отсчета для оценки риска по нескольким причинам. Гистологические изменения в тканях матки были исключены из оценки, поскольку не наблюдалось зависимости доза – эффект: значительное увеличение частоты эффектов отмечено только при дозе 0,01 мг/кг массы тела в сутки, а не на более высоких уровнях 0,1 или 1 мг/кг массы тела в сутки. Немонотонный характер зависимости доза-эффект наблюдался для изменения массы тела взрослых самок мышей, подвергнутых внутриутробному воздействию ПФОК, с увеличением массы тела при дозах 0,01-0,3 мг/кг в сутки, но не на уровне 1 мг/кг; повышение уровней лептина и инсулина в сыворотке крови на уровне 0,01 – 0,1 мг/кг в сутки, но не на уровне 0,3 и 1 мг/кг.

Задержка открытия глаз у мышей, подвергнутых пренатальному воздействию ПФОК в дозах $\geq 0,6$ мг/кг в сутки, не подтвердилось

в других исследованиях. Кроме того, высказывается предположение, что эффекты развития молочной железы могут зависеть от различной чувствительности линий мышей: большинство эффектов, наблюдаемых при низких дозах, регистрировались на мышах линии CD-1, подвергшихся внутриутробному воздействию, в то время как другие линии мышей изучались на более высоких дозах. Сравнительное исследование эффекта развития молочной железы на линиях мышей CD-1 и C57B1/6 при дозах 0,01-1 мг/кг массы тела в сутки показало, что LOAEL ниже для линии мышей CD-1 и составляет 0,01 мг/кг против 0,3 мг/кг во втором случае. В пользу видовой чувствительности описанных эффектов свидетельствует тот факт, что исследования на одном и двух поколениях крыс выявили проявление подобных эффектов при гораздо более высоких дозах; значения NOAEL для изменения массы тела и задержки полового созревания потомства составили 3 мг/кг и 10 мг/кг в сутки, соответственно. Изменение индекса лактации отсутствовало вплоть до 30 мг/кг в сутки.

Эпидемиологические данные по репротоксическому и тератогенному эффектам ПФОК ограничены. Отмечено увеличение вероятности избыточного веса, повышение биомаркеров ожирения у женщин, подвергшихся внутриутробному воздействию ПФОК. Эстрогенные эффекты ограничивались задержкой полового созревания у девочек и незначительной взаимосвязью между концентрацией ПФОК и сокращением продолжительности грудного вскармливания.

Гепатотоксические эффекты наблюдались при более высоких концентрациях, чем репротоксические эффекты, но не превышающих 0,3 мг/кг в сутки ПФОК. Увеличение массы печени отмечено для мышей, подвергшихся воздействию ПФОК в пренатальный период, при дозах $\geq 0,1$ мг/кг в сутки и для взрослых особей при дозах $\geq 0,15$ мг/кг в сутки. Дозозависимое увеличение частоты и тяжести гепатоцеллюлярной гипертрофии наблюдалось при концентрациях $\geq 0,3$ мг/кг в сутки у крыс и мышей в субхроническом эксперименте.

В 13-недельном эксперименте, которое взято за основу для определения допустимой для здоровья дозы суточного потребления ПФОК с питьевой водой с учетом неканцерогенного фактора показано, что:

- гепатоцеллюлярная гипертрофия развивается у самцов крыс, подвергшихся воздействию ПФОК при дозах $\geq 0,64$ мг/кг, что сопоставимо с уровнями LOAEL 0,1-0,3 мг/кг, определенных в других экспериментах;
- значение NOAEL 0,06 мг/кг (в других исследованиях NOAEL $\sim 0,05$ мг/кг);

- в дополнение к *ad libitum* контролю использовался контроль парного вскармливания с целью исключения эффектов, вызванных количеством потребляемой пищи;
- проводился контроль активности рецепторов PPAR- α : активность увеличивалась при дозах $\geq 1,94$ мг/кг, свидетельствуя в пользу того, что гепатоцеллюлярная гипертрофия не является результатом пролиферации пероксисом;
- NOAEL 0,06 мг/кг подтверждается NOAEL для биохимических эффектов печени 0,055 мг/кг, установленных в экспериментах на самцах крыс и выражающихся в повышении уровня щелочной фосфатазы в сочетании с увеличением массы печени;
- NOAEL в 10 раз ниже, чем NOAEL (0,56 мг/кг) и в 30 раз ниже, чем LOAEL (1,72 мг/кг) для эффекта некроза печени, наблюдаемого у крыс, подвергшихся воздействию ПФОК в течение 90 дней.

Неблагоприятный гистологический эффект (портальная инфильтрация мононуклеарных клеток) наблюдался в печени самцов крыс при той же дозе, что и значительное увеличение гепатоцеллюлярной гипертрофии (14,2 мг/кг в сутки ПФОК в течение 2 лет). Дополнительные гистологические эффекты, наблюдаемые у крыс в исследованиях более короткой продолжительности, включали некроз при $\geq 1,72$ мг/кг/сутки, вакуолизацию цитоплазмы при ≥ 5 мг/кг/сутки, а также жировые изменения, ангиктазию, застойные явления и ацидофильное поражение при 20 мг/кг/сутки. Таким образом, увеличение масса печени и гепатоцеллюлярная гипертрофия рассматриваются при оценке доза – эффект как средство предотвращения более серьезных гистологических эффектов, наблюдаемых при более высоких дозах.

В эпидемиологических исследованиях прослеживается взаимосвязь между воздействием ПФОК и повышением уровня печеночных ферментов (включая АСТ, АЛТ и ГГТ); однако эти данные не могут быть использованы для расчета из-за существенных ограничений (отсутствие последовательности и специфичности результатов, слабость эффектов, временные факторы). Сывороточные уровни, при которых наблюдались эффекты у человека, были порядка 1000 нг/мл в профессиональных исследованиях и < 10 нг/мл в экологических исследованиях, что ниже сывороточных концентраций, связанных с NOAEL (7100 нг/л) и LOAEL (41 000 нг/мл) в 13-недельном исследовании.

Изменение уровня липидов в сыворотке крови наблюдалось на тех же уровнях, что и появление печеночных эффектов. Самая низкая доза, при которой регистрировалось изменение липидов

сыворотки крови, составляла 0,3 мг/кг в сутки у крыс, подвергавшихся воздействию в течение 14 дней (снижение общего холестерина) или 29 дней (снижение общего и ЛПВП холестерина). Типичными наблюдаемыми изменениями были снижение уровня общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов. Так как в эпидемиологических исследованиях и экспериментах на животных отсутствовала четкая зависимость доза-эффект, количественная оценка влияния липидов сыворотки крови не проводилась. Однако принимая во внимание вышесказанное, считаем, что расчет допустимой дозы суточного потребления, основанный на печеночных эффектах, является достаточным и для учета неблагоприятных липидных изменений.

С целью учета больших межвидовых различий в фармакокинетике, точка отсчета для гепатоцеллюлярной гипертрофии в случае человека рассчитана по формуле:

$$\text{ТОч} = \text{NOAEL} / 96 = 0,06 / 96 = 0,000625 \text{ мг/кг в сутки,}$$

где 96 – это доза-специфический коэффициент AKUF для крыс в интервале 0,01 мг/кг в сутки, определенный экспериментально.

С учетом коэффициента неопределенности 25 (как произведение межвидового фактора неопределенности 2,5 и внутривидового фактора неопределенности 10) допустимая суточная доза составляет $0,000625 / 25 = 0,000025$ мг/кг массы тела в сутки.

Величина суточного потребления ПФОК с питьевой водой допустимая для здоровья с учетом неканцерогенного риска определяется следующим образом:

$$(0,000025 \text{ мг/кг массы тела в день} \times 70 \text{ кг} \times 0,2) / 2 \text{ л/сут} = 0,000175 \text{ мг/л} \approx 0,0002 \text{ мг/л,}$$

где 0,000025 мг/кг массы тела в день – допустимое суточное потребление;

70 кг – средняя масса тела взрослого человека;

0,2 – коэффициент распределения для питьевой воды, используемый в качестве «минимального значения», поскольку питьевая вода не является основным источником воздействия, есть свидетельства поступления ПФОК в организм человека из других источников (воздух, пища, почва или потребительские товары);

2 л/сут. – ежедневный объем воды, потребляемый взрослым; кожное и ингаляционное воздействие от купания и душа не считается значительным.

Таким образом, допустимая для здоровья доза суточного потребления ПФОК с учетом неканцерогенного риска составляет 0,0002 мг/л. Данная величина в 100 раз ниже полученной при оценке канцерогенного риска и обеспечивает защиту от канцерогенного фактора при поступлении ПФОК с питьевой водой в орга-

низм человека, поэтому введение дополнительных коэффициентов запаса считаем нецелесообразным.

На основании сравнения результатов оценки канцерогенного (0,02 мг/л по эффекту возникновения аденом клеток Лейдига) и неканцерогенного (0,0002 мг/л по эффекту гепатоцеллюлярной гипертрофии) рисков предлагаем установить предельно допустимую концентрацию ПФОК в питьевой воде на уровне 0,0002 мг/л, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, класс опасности – 1. Обоснованная нами величина ПДК ПФОК созвучна установленным гигиеническим нормативам Канады (0,0002 мг/л), Германии и Дании (0,0003 мг/л).

Обоснование гигиенического норматива ПФОК в воздухе рабочей зоны

Установление величины ПДК основано на 13-недельном эксперименте на крысах, в результате которого был определен параметр NOAEL для аммонийной соли перфтороктановой кислоты в 1 мг/кг с пищей (= 0,06 мг/кг массы тела) по признакам гипертрофии печени, обнаруживаемой патогистологически. Поскольку периоды полураспада перфтороктановой кислоты у крыс и человека сильно различаются, предельное значение может быть установлено только на основании нагрузки на организм, а не дозы, связанной с массой тела. Доза ПФОК в 1 мг/кг массы тела соответствует концентрации 7 мкг/мл сыворотки крови. Поскольку параметр NOAEL для обезьян не установлен, величина NAEL рассчитана корреляционным методом [11].

Согласно данным токсикокинетических исследований следует, что линейная экстраполяция концентрации ПФОК в сыворотке крови на уровне 7 мг/л соответствует для обезьян концентрации ПФОК 0,57 мг на 1 кг печени, что ожидаемо приведет к относительному увеличе-

нию массы печени на 1%. Эта величина принимается как NAEL для обезьян. Концентрация 41 мг/л (LOAEL для крыс) соответствует увеличению относительной массы печени обезьяны на 8%. Поскольку крысы и обезьяны реагируют при одинаковой концентрации ПФОК в сыворотке крови с аналогичной чувствительностью в отношении увеличения массы печени, можно предположить, что NAEL на уровне 7 мг/л применима и в случае человека (при условии линейной кинетики) [11].

Концентрация в крови 7 мг/л соответствует концентрации в воздухе 0,005 мг/м³. Концентрация в воздухе рассчитана по формуле [11]:

$$C_{\text{воздух}} = (C_{\text{кровь}} \times V_d \times m) / (R / 100 \times AV \times T_{1/2} / \ln 2) \times 1000,$$

где период полураспада ПФОК $T_{1/2} = 3,8$ года = 1387 дней,

объем вдыхаемого воздуха $AV = 10000$ л,

масса тела $m = 70$ кг,

объем распределения $V_d = 0,21$ л/кг,

удержание $R = 100\%$.

Рекомендуемая ПДКс.с. в воздухе рабочей зоны – 0,005 мг/м³, аэрозоль, 1 класс опасности. Аналоги ПДК – МАС Японии, Германии, Швейцарии для ПФОК – 0,005 мг/м³.

Заключение. На основании обобщения массива экспериментальных и эпидемиологических данных воздействия ПФОК на организм человека обоснованы и рекомендованы к утверждению величины ПДК в воде на уровне 0,0002 мг/л, санитарно-токсикологический лимитирующий показатель вредности, 1 класс опасности, ПДК в воздухе рабочей зоны 0,005 мг/м³, аэрозоль, 1 класс опасности. Для осуществления контроля ПФОК в воздухе рабочей зоны и воде разработаны методы аналитического контроля в соответствующих средах, основанные на жидкостной хроматографии с применением масс-спектрометрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.
2. OECD/UNEP Global PFC Group, Synthesis paper on per- and polyfluorinated chemicals (PFCs). Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD, 2013, 60 p.
3. GHS Classification Results (J-GHS). National Institute of Technology and Evaluation /NITE/. Japan.
4. PubChem. U.S. National Library of Medicine. The National Center for Biotechnology Information (NCBI). Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
5. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. -France, IARC, 2017. - Vol. 110.
6. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2020.
7. База данных Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ / Database of the Federal Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances (in Russian).
8. Perfluorooctanoic acid (PFOA) in drinking water. Health Canada. Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water, 2016, 99 p.
9. Drinking water health advisory for perfluorooctanoic acid (PFOA). U.S. Environmental Protection Agency, 2016, 103 p.
10. Perfluoroalkylated substances: PFOA, PFOS and PFOSA. Environmental project № 1665, 2015. Danish Ministry of the Environment, 2015, 89 p.
11. Perfluorooctanoic acid and its inorganic salts. MAK Value Documentation, 2006. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb33567e4115>.
12. Assessment of PFOA in the drinking water of the German Hochsauerlandkreis Statement by the Drinking Water commission (Trinkwasserkommission) of the German Ministry of Health at the Federal Environment Agency, 2006.
13. Directive of the European parliament and of the council on the quality of water intended for human consumption. Proposal 2017/0332.
14. OECD SIDS. Initial Assessment Report, 2007. - 418 p.
15. Вредные вещества в окружающей среде. Кислородсодержащие органические соединения. Часть II: Справочно-энциклопедическое издание /Под ред. В.А. Филова, Б.А. Ивина, Ю.И. Мусийчука. - СПб.: АНО НПО «Профессионал», 2004, 2007. - С. 68. / Harmful substances in the environment. Oxygen-containing organic compounds. Part II: reference-encyclopedia edition / ed. V.A. Filov, B.A. Ivin, J.I. Musiichuk. - St. Petersburg: ANO NPO "Professional", 2004, 2007. - p. 68 (in Russian).
16. МУ 2.1.5.720-98 Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. / МУ 2.1.5.720-98 Substantiation of hygienic standards for chemicals in the water of water bodies for domestic, drinking and cultural use of water (in Russian).

Kh.Kh. Khamidulina^{1,2}, E.V. Tarasova¹, A.S. Proskurina^{1,2}, A.R. Egiazaryan¹, I.V. Zamkova¹,
E.V. Dorofeeva, E.A. Rinchindorzhieva¹, S.A. Shvykina¹, E.S. Petrova³

ON THE NEED FOR THE DEVELOPMENT OF HYGIENIC STANDARDS (MACs) IN THE WATER AND AIR OF THE WORKING AREA FOR PERFLUOROCTANOIC ACID IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances of Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119435, Moscow, Russian Federation

Currently, perfluorooctanoic acid (PFOA) has no hygienic standards in the air of the working area and objects of the human environment in the Russian Federation.

By the decision of the Stockholm Convention SC-9/12, PFOA, its salts and derivatives are included in Part I of Annex A of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants in 2019 (with exceptions for possible use). The Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade included PFOA, its salts and derivatives in the list of potential candidates for inclusion in Annex III of the Rotterdam Convention at the next meeting COP10 in 2021.

The use of this chemical on the territory of the Russian Federation entails water and air pollution. Industrial emissions and waste water from fluoropolymer production, thermal use of materials and products containing polytetrafluoroethylene, biological and atmospheric degradation of fluorotelomer alcohols, waste water from treatment facilities are the sources of the release of PFOA into the environment.

Analysis of international databases has showed that PFOA is standardized in the air of the working area in Germany, Japan, and Switzerland. In the countries of the European Union, as well as the USA and Canada, the issue of PFOA standardizing in drinking water is being now actively under discuss.

Taking into account the high toxicity and hazard of the substance and the serious concern of the civil society of the Russian Federation, the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being requested the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances to develop MACs for perfluorooctanoic acid in the air of the working area and water as soon as possible.

The MACs for PFOA have been proposed using risk analysis: 0,005 mg/m³, aerosol, hazard class 1 – in the air of the working area and 0,0002 mg/L, the limiting hazard indicator – sanitary-toxicological, hazard class 1 – in the water.

Keywords: *perfluorooctanoic acid, standardization, maximum allowable concentration, hazard.*

Quote: Kh.Kh. Khamidulina, E.V. Tarasova, A.S. Proskurina, A.R. Egiazaryan, I.V. Zamkova, E.V. Dorofeeva, E.A. Rinchindorzhieva, S.A. Shvykina, E.S. Petrova. On the need for the development of hygienic standards (MAC) in the water and air of the working area for perfluorooctanoic acid in the Russian Federation. *Toxicological Review*. 2020; 5:21-31

Материал поступил в редакцию 02.09.2020 г.

