

*Актуальні
проблеми*
**ЕКОГІГІЄНИ І
ТОКСИКОЛОГІЇ**

КИЇВ-1998

Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя
Міністерства охорони здоров'я України

Державна санітарно-епідеміологічна служба
Міністерства охорони здоров'я України

Матеріали
науково-практичної конференції

**«Актуальні проблеми
екогієни і токсикології»**

28–29 травня 1998 р.

Частина 1

м. Київ

Збірник матеріалів конференції присвячено актуальним проблемам екології та токсикології.

Розглядаються механізми та критерії оцінки токсичної дії хімічних речовин, проблеми комплексного гігієнічного нормування та регламентації застосування пестицидів і агрохімікатів; скринінгові та інтегральні методи оцінки токсичної дії факторів полімерного походження; питання токсиколого-гігієнічної оцінки сучасного раціону харчування різних груп населення, наукові аспекти гігієни і токсикології харчових добавок; науково-методичні питання аналітичної хімії пестицидів, полімерів, харчових речовин.

Для гігієністів, токсикологів, хіміків-аналітиків, працівників практичних органів охорони здоров'я.

Всі публікації у збірнику представлено в авторських редакціях з повним збереженням їх стилістики та орфографії.

Сборник материалов конференции посвящен актуальным проблемам экологии и токсикологии.

Рассматриваются механизмы и критерии оценки токсического действия химических веществ, проблемы комплексного гигиенического нормирования и регламентации применения пестицидов и агрохимикатов; скрининговые и интегральные методы оценки токсического действия факторов полимерного происхождения; вопросы токсиколого-гигиенической оценки современного рациона питания разных групп населения, научные аспекты гигиены и токсикологии пищевых добавок; научно-методические вопросы аналитической химии пестицидов, полимеров, пищевых веществ.

Для гигиенистов, токсикологов, химиков-аналитиков, работников здравоохранения.

Все публикации в сборнике представлены в авторских редакциях с полным сохранением их стилістики и орфографии.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

М.Г.Проданчук, Г.І.Петрашенко, А.Є.Подрушняк, П.А.Карпенко, В.І.Великий, П.Г.Жмілько, Р.Ю.Сова, О.П.Кравчук, Л.І.Повякель

Міністерство охорони здоров'я України

Матеріали науково-практичної конференції

«Актуальні проблеми екології та токсикології»

Київ, Інститут екології та токсикології ім. Л.І.Медведя

(Українською і російською мовами)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ, МИНЕРАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ УДОБРЕНИЙ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

*М.Ю.Антомонов, Л.Т.Русакова,
Н.П.Вашкулат, В.И.Пальгов*

Украинский научный гигиенический центр, г. Киев

В связи с внедрением интенсивных технологий возделывания сельскохозяйственных культур увеличиваются уровни применения пестицидов, минеральных и органических удобрений (ПМОУ), что может привести к загрязнению окружающей среды и отрицательному влиянию на здоровье интактного, особенно детского, населения. По прогнозным данным уровни использования ПМОУ на ближайшую перспективу должны увеличиться, что обуславливает актуальность проблемы прогнозирования изменения здоровья от уровней применяемых ПМОУ. Такой прогноз в предположении изолированного и совместного действия ПМОУ может быть выполнен только расчетным путем на основании математических моделей типа «воздействие–эффект».

В качестве простейшей математической модели для описания зависимости заболеваемости детского населения от ПМОУ в предположении их раздельного действия использовалась однофакторная линейная регрессионная модель:

$$y = a + b x; \quad (1)$$

где y – уровень заболеваемости детского населения;

x – территориальная нагрузка (ТН) факторов;

a, b – коэффициенты модели, подлежащие идентификации.

Выбор такой модели определялся объемом исходных данных (8 зон в четырех областях Украины), а также достаточной адекватностью описания исходных данных такого типа линейной математической моделью.

Параметр модели a , а также верхняя граница его доверительного интервала (y_0) имели смысл базового (фоновое) значения показателя заболеваемости в отсутствии действия факторов, параметр b характеризовал скорость (интенсивность) изменения заболеваемости при действии факторов. Параметры модели (a , b) и их статистические характеристики рассчитывались по исходным данным классическим методом наименьших квадратов.

При расчете уровня заболеваемости детского населения на 2010 год были использованы территориальные нагрузки, определенные в «Национальной программе охраны земель на 1996–2010 годы»: минеральных удобрений 163 кг/га и органических удобрений 10,1 т/га. ТН пестицидов на 2010 г., равная 4,6 кг/га, получена путем пролонгирования сложившейся тенденции развития. Для этих значений были рассчитаны прогнозные величины заболеваемости детского населения по представленной модели. В качестве контроля были использованы текущие значения показателей заболеваемости детей до 14 лет среднего уровня, т. е. 900 ‰, и соответствующие им территориальные нагрузки: пестицидов 3,2 кг/га, минеральных удобрений 145 кг/га и органических удобрений 6,3 т/га. Эти результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, на прогнозируемый период (2010г.) заболеваемость детей повышается по всем классам болезней, но имеет различия в зависимости от действующего фактора.

Под влиянием пестицидов слабое повышение заболеваемости возможно по 3 из 10 классов болезней: по инфекционным и паразитарным болезням – в 1,32 раза, по болезням нервной системы и органов чувств – в 1,30 раза и по болезням системы кровообращения – в 1,31; умеренное повышение заболеваемости возможно по 5 из 10 классов болезней: болезни кожи и подкожной клетчатки – в 1,38 раза, по болезням эндокринной системы – в 1,42 раза, по суммарной заболеваемости – в 1,53 раза, по болезнями органов дыхания – в 1,56 и по болезням мочеполовой системы – в 1,60; значительное повышение заболеваемости от 1,71 до 2,0 возможно по 2 из 10 классов болезней: по болезням органов пищеварения – в 1,71 раза, по болезням крови и кроветворных органов – в 1,81.

Под воздействием планируемых ТН минеральных удобрений в 2010 г. заболеваемость может слабо повышаться от 1,1 до 1,3 раз по 9 из 10 классов болезней и только по 1 из 10 классов болезней, в частности, по болезням органов пищеварения, она может повышаться в 1,34 раза.

Таблица 1. Прогноз заболеваемости детского сельского населения при изолированном действии пестицидов, минеральных и органических удобрений

Наименование класса болезней	Уровень заболеваемости (‰)					
	пестициды		минеральные удобрения		органические удобрения	
	контроль	прогноз	контроль	прогноз	контроль	прогноз
1. Инфекционные и паразитарные болезни	70,84	93,64	76,36	82,12	71,30	88,21
2. Заболевания эндокринной системы	34,26	48,84	31,36	35,90	26,94	51,26
3. Болезни крови и кроветворных органов	21,74	39,43	21,23	27,17	19,59	34,94
4. Болезни нервной системы и органов чувств	61,45	79,96	52,80	61,98	58,72	75,25
5. Болезни системы кровообращения	14,96	19,65	11,83	14,17	13,14	18,31
6. Болезни органов дыхания	543,56	849,67	568,17	657,27	567,69	778,44
7. Болезни органов пищеварения	49,81	85,26	41,62	56,02	37,10	75,44
8. Болезни мочеполовой системы	21,13	34,01	21,76	25,54	23,83	31,09
9. Болезни кожи и подкожной клетчатки	44,46	61,52	29,68	38,50	35,35	54,50
10. Суммарная заболеваемость	905,50	1386,09	904,84	1060,18	897,49	1269,44

Под воздействием территориальных нагрузок органических удобрений в 2010 г. слабое повышение заболеваемости возможно по 3 из 10 классов болезней: по инфекционным и паразитарным болезням – в 1,23 раза, по болезням нервной системы и органов чувств – в 1,28 раз, по болезням мочеполовой системы – в 1,30 раза; более заметное повышение в пределах от 1,31 до 1,7 раз возможно в 5 из 10 классов болезней: по болезням органов дыхания – в 1,37 раз, по суммарной заболеваемости – в 1,41 раза, по болезням системы кровообращения – в 1,39 раза, по болезням кожи и подкожной клетчатки – в 1,54 раз и по болезням крови и кроветворных органов – в 1,78 раз; значительное повышение заболеваемости в 1,71 – 2,0 раз предвидится в 2 из 10 классов болезней, возникающих под воздействием территориальных нагрузок органических удобрений. Так, по болезням эндокринной системы ожидается повышение заболеваемости в 1,90 раза, по болезням органов пищеварения – в 2,03 раз.

Таким образом, наиболее значительное повышение заболеваемости ожидается от воздействия пестицидов: слабое – в 3 из 10 классов болезней, заметное – в 5 из 10 классов и значительное – по 2 из 10 классов болезней. Под воздействием территориальных нагрузок минеральных удобрений в 2010 г. ожидается слабое увеличение заболеваемости. Под воздействием территориальных нагрузок органических удобрений в 2010 г. из 10 классов болезней слабое повышение заболеваемости возможно по 3 классам, заметное – по 5 классам и значительное – по 2 классам болезней. Наиболее значительное повышение заболеваемости ожидается по болезням крови и кроветворных органов, а также по болезням органов пищеварения.

По результатам регрессионного анализа можно рассчитать относительный вклад исследованных нами факторов в ухудшение здоровья детского населения как на текущий период, так и на прогноз 2010 года. Исходя из прогнозируемых на этот период значений воздействующих факторов, относительный вклад в формирование заболеваемости детей будет достигать от воздействия пестицидов – 39,7%, минеральных удобрений – 35,2 % и органических удобрений – 25,1 % . Следовательно, в прогнозируемом периоде на 2010 г. при раздельном действии ведущим фактором в формировании заболеваемости детей будут пестициды, на втором месте – минеральные удобрения и на третьем месте – органические удобрения.

Для описания зависимости заболеваемости детского населения в предположении совместного действия ПМОУ была использована модель множественной линейной регрессии следующего вида с фиксацией направленности их действия :

$$y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 \quad (2)$$

где y – заболеваемость детского населения;

x_1, x_2, x_3 – территориальная нагрузка соответственно пестицидов, минеральных и органических удобрений;

a_0, a_1, a_2, a_3 – идентифицируемые параметры модели.

Как и раньше, параметр модели a_0 имел смысл базового (фонового) значения показателя заболеваемости в отсутствии действия фактора, параметры a_1, a_2, a_3 характеризовали скорость (интенсивность) изменения заболеваемости при действии соответствующих факторов. При фиксации знаков многофакторной модели учитывались тенденции соответствующих однофакторных моделей. Параметры модели и их статистические характеристики рассчитывались по оригинальной методике (авторы Антомонов М.Ю., Русакова Л.Т.). Для суммарной заболеваемости, например, эта модель имела вид:

$$y_{13} = -86,2 + 114,4 \times x_1 + 2,88 \times x_2 + 32,6 \times x_3 \quad (3)$$

По моделям такого вида были рассчитаны прогнозные значения заболеваемости в различных классах болезней у детей до 14 лет, которые представлены в таблице 2. Как следует из этой таблицы, прогнозируемая заболеваемость детей на 2010 г. при совместном действии ТН ПМОУ, как правило, выше, чем в контроле. Так, инфекционные и паразитарные болезни в 2010г. по сравнению с контролем возрастут с 72, 8 до 88,0 %, т.е. в 1,20 раза; болезни органов дыхания – соответственно с 566,4 до 762,0 % или в 1,34 раза, а суммарная заболеваемость – с 902,8 до 1238,7 %, т.е. в 1,37 раза. Заболеваемость крови и кроветворных органов в прогнозируемом периоде повысится с 20, 8 до 33,8 %, т.е. в 1,63 раза. Однако наибольший рост предполагается по заболеваемости органов пищеварения: с 42,8 до 72,2 %, т.е. в 1,68 раз.

Следовательно, как при изолированном, так и при совместном действии ТН ПМОУ ведущим фактором в формировании заболеваемости детей до 14 лет окажутся пестициды, затем – минеральные удобрения и потом – органические удобрения.

Таблица 2. Прогноз заболеваемости детского сельского населения при совместном действии пестицидов, минеральных и органических удобрений

Классы болезней	Заболеваемость в ‰		Увеличение заболеваемости, раз
	средний уровень в настоящее время	2010 г.	
1. Инфекционные и паразитарные болезни	72,8	88,0	1,20
2. Заболевания эндокринной системы	30,8	45,3	1,47
3. Болезни крови и кроветворных органов	20,8	33,8	1,62
4. Болезни нервной системы и органов чувств	57,6	72,3	1,25
5. Болезни органов кровообращения	13,3	17,3	1,30
6. Болезни органов дыхания	566,4	762,0	1,34
7. Болезни органов пищеварения	42,8	72,2	1,68
8. Болезни мочеполовой системы	22,2	30,2	1,36
9. Болезни кожи и подкожной клетчатки	36,4	51,5	1,41
10. Суммарная заболеваемость	902,8	1238,7	1,37

Используя модель множественной регрессии, можно рассчитать фоновую заболеваемость (y_0) как верхнюю границу доверительного интервала свободного члена. При этом фоновая заболеваемость наиболее низкая была для болезней нервной системы и органов чувств ($y_0 = 43,9 \text{ ‰}$); выше – для инфекционных и паразитарных болезней ($y_0 = 54,3 \text{ ‰}$); высокая – у болезней органов дыхания ($y_0 = 307,2 \text{ ‰}$) и суммарной заболеваемости ($y_0 = 421,3 \text{ ‰}$).

Полученные данные математического моделирования позволяют предположить, что в прогнозируемом периоде возможно повышение заболеваемости детей. Следовательно, потребуются мероприятия по ее снижению и, в первую очередь, за счет регулирования ТН ПМОУ.

Таким образом, на основании данного исследования можно сделать следующие выводы:

1. В прогнозируемом периоде на 2010 г. заболеваемость детей под воздействием планируемых ТН ПМОУ может повыситься. При раздельном действии пестицидов суммарная заболеваемость может повыситься в 1,53 раза, под воздействием минеральных удобрений – 1,17 раза, органических удобрений – в 1,41 раза; при этом ожидается следующий вклад разных агрохимикатов в формирование заболеваемости детей: пестицидов – 39,7 %, минеральных удобрений – 35,2 % и органических удобрений – 25,1 %.

2. Анализ структурно – функциональной множественной модели с фиксацией направленности действия ТН показал, что при совместном воздействии ПМОУ заболеваемость детей также может увеличиться: суммарная заболеваемость детей на селе может повыситься в 1,37 раза, заболеваемость органов дыхания – в 1,34 раза, заболеваемость крови и кроветворных органов – в 1,62 раза, заболеваемость органов пищеварения – в 1,68 раза. При комплексном воздействии ТН ПМОУ на 2010 г. вклад каждого из факторов в формирование различных форм заболевания практически такой же, как при их изолированном действии, и происходит преимущественно по типу простой суммации: пестицидов – 39,9 %, минеральных удобрений – до 35,3 % и долевого вклада органических удобрений составит 24,8 %.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ РИСКА, СВЯЗАННОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕСТИЦИДОВ, С УЧЕТОМ ВОЗРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДЕТЕЙ

Е.А.Антонович, А.Е.Подрушняк

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

В связи с широкой химизацией сельского хозяйства, сопровождающейся постоянным рассеиванием на огромных территориях планеты токсических химических веществ, возникла проблема оценки степени риска, связанного с использованием пестицидов.

В 1986–1990 годах в 259 сельскохозяйственных районах 9 республик бывшего СССР изучалось состояние здоровья в регионах с различным уровнем применения пестицидов. [1–7] В опытных районах территориальные нагрузки по действующему веществу были в 6–13 раз выше, чем в контрольных.

Заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет в районах интенсивного применения пестицидов более чем в 2 раза превышала заболеваемость в районах с минимальной пестицидной нагрузкой.

Установлена весовая корреляционная связь – $K > 0,5$ с общей нагрузкой пестицидами 14 форм патологий из 37 анализируемых. Среди них: железодефицитная анемия, поражение верхних дыхательных путей, бронхиальная астма, заболевания печени и почек, поражение эндокринной системы, запаздывание психомоторного развития детей, повышение частоты аллергических заболеваний, расстройства функций нервной системы, увеличение количества аномалий развития (Молдавия, Чувашия) [3, 4], а также высокий уровень общей заболеваемости новорожденных. [6]

Показатели детской заболеваемости много превышали заболеваемость среди взрослого населения.

В 1994 году на Всероссийской научной конференции в Санкт-Петербурге были представлены данные о состоянии здоровья детей в Краснодарском крае в районах интенсивного применения пестицидов в виноградарстве и садоводстве. [8]

По всем показателям в этих районах заболеваемость детей на 1000 была выше, чем в среднем по краю. Особенно высокие показатели заболеваемости отмечены по таким нозологическим формам как аномалии развития, злокачественные новообразования у новорожденных, которые в 3 и 3,5 раза превышали средние по краю, а также заболевания системы кровообращения – в 6,6 раза.

В 1989–1992 годах нами проанализированы результаты автоматизированного мониторинга пищевых продуктов, проводимого в республиках бывшего СССР. Отмечено загрязнение пестицидами молока, молочных продуктов из детских молочных кухонь, грудного молока, плодово-овощных консервов, плодово-ягодных соков и круп.

Были рассчитаны количества пестицидов, могущих поступать в организм ребенка от 0 до 7 месяцев с суточным количеством молока и молочных продуктов в пересчете на 1 кг массы тела. Они в большинстве случаев превышали ДСД (допустимая суточная доза) для человека от 2 до 12 раз.

Расчеты показывают, что суммарные количества пестицидов, могущих поступать в организм детей в возрасте 1 и 3-х лет с рационом при соблюдении МДУ, могут превышать ДСД (допустимую суточную дозу) для человека в 6–12 раз.

В детских молочных продуктах, полученных в 1994 году по импорту от зарубежных фирм, был обнаружен алдрин (0,0044–0,269 мг/кг).

В суточной норме «Адаптированной молочной смеси», в расчете на кг массы тела ребенка, количество этого высокотоксичного и опасного соединения в 5–7 раз превышало ДСД для человека, составляющую 0,0001 мг/кг.

Количества алдрина в «Рисовой смеси» для детей в возрасте 4–6 месяцев в расчете на кг массы тела в 64–70 раз превышали ДСД для человека.

Какие последствия для здоровья детей раннего возраста может иметь факт поступления в организм пестицидов в количествах, превышающих ДСД, установленные для человека как безвредные?

Анализ возрастных различий в чувствительности по отношению к химическим веществам разной природы и назначения, в том числе к пестицидам, показал, что чувствительность молодых организмов к токсическим веществам проявляется как в эксперименте на животных, так и в наблюдениях над детьми на уровне пороговых доз и концентраций.

У детей 12–14 лет, подвергавшихся в процессе обучения на промышленных предприятиях воздействию бензола, динитробензола, дихлорэтана, соединений йода, свинца и др. выявлено нарушение здоровья при концентрациях этих веществ в воздухе на предельно-допустимых уровнях либо ниже их. [9]

С целью выяснения степени возможных возрастных различий в чувствительности к биологически активным веществам были рассчитаны коэффициенты возрастной чувствительности (КВЧ), отражающие различия в дозировании 150 фармацевтических препаратов для детей в возрасте от 0 до 4 лет в сравнении со взрослыми. Дозы рассчитывались на кг массы тела. Расчет массы детей производился по формуле Weech.

В среднем разовые дозы для детей от 1 до 3 месяцев были в 33–16 раз, а суточные в 62–24 раза ниже, чем для взрослых. Максимальные КВЧ для суточных доз составляли от 200 до 100.

Еще более выраженные различия в дозировании для детей по сравнению со взрослыми лекарственных веществ, отнесенных к высокотоксичным и сильнодействующим.

Средние величины разовых доз для детей 6–12 месяцев в 116–80, а суточных в 62–59 раза ниже, чем для взрослых.

Максимальные показатели КВЧ для детей составляют 2500 и 1000. По мере увеличения возраста детей коэффициенты различий снижаются. Однако еще и до 4 лет эффективные дозы для детей в 23–25 раз ниже, чем для взрослых.

Исходя из результатов исследований токсичности многих лекарственных средств, проведенных на мышах и крысах, наиболее чувствительны, как правило, новорожденные, 2-х и 3-х недельные особи. (В.Д. Розанова, 1968 год). [10] Такая же закономерность установлена для пестицидов разных химических классов. КВЧ для производных карбаминовой кислоты и ФОС для новорожденных равны 3–8. (Русяев В.А., Вятчанников К.А., 1969 год). [11,12]

Обращают внимание две особенности: чувствительность крысят проявляется в большей степени на уровне минимально-токсических доз по сравнению с LD_{50} , чувствительность умень-

шается с увеличением их возраста. К четырем неделям КВЧ в большинстве случаев не превышает двух единиц.

Результаты собственных исследований пестицидов из классов ХОС, ФОС и пиретроидов, проведенных на крысах в возрасте 9, 14 и 21 дня, свидетельствуют о высокой чувствительности их по сравнению с половозрелыми животными. КВЧ для циперметрина и дельтаметрина в зависимости от возраста животных колеблется соответственно в пределах 6–26 и 11–22 (Таблица 1).

Высокая чувствительность молодых животных и детей по сравнению с половозрелым организмом обусловлена их анатомо-физиологическими особенностями (нестабильностью обменных процессов, незрелостью ферментных систем, повышенной проницаемостью биологических барьеров, морфологическими особенностями печени и многими другими).

Эти особенности формируют направленность процессов токсикодинамики, токсикокинетики, отражаются на механизме действия токсических веществ на незрелый организм, придавая ему количественные и качественные характеристики. Эти особенности не принимаются во внимание при регламентации пестицидов.

Вместе с тем, неудовлетворительное состояние здоровья детей в районах интенсивного применения пестицидов, загрязнение ими продуктов питания, накопление в тканях новорожденных и в грудном молоке являются прямыми доказательствами существующего риска для человеческой популяции.

Важнейшим критерием, который интегрально отражает опасность пестицидов, является ДСД для человека. На основе ДСД разрабатываются нормативы содержания пестицидов в продуктах питания и др. средах, обосновываются другие регламенты, а также оценивается риск, связанный с их применением.

Тот факт, что дети раннего возраста, в том числе младенцы, получают пестициды с пищей в количествах, превышающих ДСД для человека и при условии, что ОК их находятся в пределах МДУ, свидетельствует о недостаточной обоснованности этого параметра, следовательно, о несовершенстве принятой в мире методологии его разработки.

Концепция «допустимой суточной дозы» была принята в 1963 году на первом Объединенном заседании Комитета экспертов ФАО и Комитета ВОЗ по остаточным количествам пестицидов. Тогда же были определены направления исследований, на результатах которых основывается ее установление.

Таблица 1. Сравнительная характеристика чувствительности к пестицидам крысят разного возраста и половозрелых крыс

Пестициды	Возраст крысят, дни						Половозрелые крысы	
	9		14		21			
	LD ₅₀	ВЧ*	LD ₅₀	ВЧ	LD ₅₀	ВЧ	LD ₅₀	ВЧ
Трихлорфон	167	2,4	266	1,5	333	1,2	400	1
Линдан	62,0±10,2	2,74	—	—	86,0±16,7	2,5	170	1
Циперметрин	—	—	42±9,8	5,9	9,5±3,4	26,3	250	1
Дельтаметрин	—	—	2,49	21,9	4,8	11,1	53,3	1

*ВЧ – коэффициент возрастной чувствительности

Лишь через 25 лет после принятия концепции «допустимой суточной дозы», в 1987 году на Объединенном совещании Комитетов ВОЗ впервые было констатировано, что реакция на действие химических веществ связана с возрастом животных, однако, в методическом руководстве, разработанном Специальной группой ВОЗ по принципам токсикологической оценки ОК пестицидов, опубликованном в 1992 году, оценка риска пестицидов для детей, особенно ранних возрастных групп, не предусматривается. [13]

Итак, в настоящее время, как известно, ДСД для человека рассчитывается на основе недействующей дозы (NOEL), установленной в хроническом эксперименте, с использованием «коэффициента безопасности» с учетом средней массы человека, принятой за 60 кг. Напомним, что ребенок на кг массы тела потребляет в 2–3 раза больше пищи, чем взрослый.

Следует обратить внимание на важную с точки зрения методологии деталь. Группой ВОЗ по принципам токсикологической оценки ОК пестицидов в пище рекомендуется начинать эксперимент на крысах-отъемышах (перешедших на самостоятельное питание), а обследование животных, во избежание стрессовых состояний, ограничивать и проводить через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала эксперимента. Таким образом, первые обследования животных проводятся при достижении ими возраста, равного 4 и 6 месяцам. [13]

Отметим, что детей и животных раннего возраста объединяет незрелость организма к моменту рождения. Анатомо-физиологические особенности, характерные для раннего возраста, свойственны и детям, и животным. Это позволяет классифицировать их по развитию на примерно соответствующие возрастные группы. Классификацией фармакологов (Розанова В.Д.) крысы от рождения до половозрелости подразделяются по развитию на 5 возрастных групп: 9-, 21-дневные, 1-, 2-, 3-х месячные. Они примерно соответствуют детям в возрасте до 1, 3, 6, 12 месяцев и до 3-х и более лет.

В том случае, если эксперимент начинался на животных в возрасте после 1-го месяца и первые их обследования проводятся через 3 месяца, т.е. в возрасте 4 месяцев, мы теряем возможность оценить степень потенциальной опасности изучаемого вещества для детей в возрасте до 3-х лет.

С тем чтобы определить значение этих упущений, нами были проведены субхронические исследования. Препараты испытывались в дозах, недействующих (NOEL) в хронических экспе-

риментах на половозрелых животных. Исследования проводились на крысах начиная с 9 и 14 до 21, 30 и 60-ти дневного возраста.

У подопытных крысят были обнаружены достоверные изменения ряда биохимических показателей в крови и печени, угнетение активности холинэстеразы в плазме и эритроцитах при воздействии дециса и циперметрина, изменение показателей состояния монооксигеназной системы печени и др. Установлены морфологические изменения паренхиматозных органов. В эксперименте с децисом наблюдались снижение массы тела у всех опытных групп и выраженные клинические симптомы интоксикации у самых молодых крысят, получавших пестициды с 14 по 21 день жизни.

Результаты этих исследований показали, что главнейший параметр токсичности пестицидов (ДСД, ADI) не гарантирует их безопасность для детей, а методология его разработки нуждается в усовершенствовании.

Учитывая, что различия в чувствительности к химическим факторам ребенка и взрослого могут достигать сотен и тысяч раз, продукты детского питания для ранних возрастных групп должны производиться в экологически чистых сырьевых зонах без применения пестицидов и других опасных агрохимикатов. Методология установления ДСД требует совершенствования. Экспериментальная модель должна основываться на возрастной периодизации лабораторных животных и детей.

Исходя из результатов исследований фармакологов и собственных исследований, нами предложена периодизация возрастных групп детей и крыс, представленная в Таблице 2.

Нами разработаны методическая схема оценки токсичности химических веществ с учетом возрастной чувствительности и новая экспериментальная модель, которые изложены ниже.

Методическая схема исследований токсичности пестицидов с учетом возрастной чувствительности.

Схема основывается на данных о возрастной периодизации организма детей и экспериментальных животных (крыс) с учетом физиологического развития сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем.

По данным фармакологов школы И.А.Аршавского, В.Д.Розановой, В.А.Русяева и К.А.Вятчанникова, а также результатов собственных исследований наиболее чувствительными к воздействию химических факторов являются новорожденные, 9-, 14-, 21-, 30-дневные крысята.

Таблица 2. Приблизительная периодизация соответствующих возрастных групп детей и крыс с учетом физиологических особенностей развития

Биологический вид	Соответствующие по развитию возрастные периоды					
	Новорожденные 0–1 месяц	1–3 месяца	4–6 месяцев	6–12 месяцев	1–3 года	> 3 лет
Человек						
Крыса	Новорожденные 5 дней	14 дней	21 день	30 дней	60 дней	90 дней

По физиологическому развитию они приблизительно соответствуют возрастным группам детей, представленным в таблице 2.

1. Токсичность пестицида изучается в острых и субхронических экспериментах.

Острая токсичность исследуется на крысах в возрасте 14, 21, 30, 60 и 90 дней и на половозрелых животных.

Устанавливается параметр острой токсичности – LD_{50} .

2. Субхроническая токсичность исследуется на IV группах крысят в возрасте с 14 дней в течение:

I – с 14 по 21 день

II – с 14 по 30 день

III – с 14 по 60 день

IV – с 14 по 90 день.

К каждой подопытной группе подбирается соответствующая контрольная. Параллельно проводятся исследования на половозрелых (6-ти месячных) животных с контролем.

3. Подбор доз для субхронических исследований осуществляется с учетом фактического содержания остатков пестицида в суточном наборе пищевых продуктов, которые обрабатываются пестицидом при самых жестких условиях (максимальных нормах и кратности).

Расчет возможной дозы поступления ОК в организм производится с учетом физиологических норм потребления ребенком в возрасте 12-ти месяцев с массой тела 10 кг. Возможное поступление пестицида в организм ведется на 1 кг массы тела ребенка. Эта доза является исходной. Две другие дозы, которые подлежат исследованию, увеличиваются на один и два порядка величин.

4. Обязательно изучаются накопление, распределение и метаболизм у крысят из групп, у которых проявилась высокая чувствительность к пестициду в субхронических экспериментах, и параллельно у половозрелых животных.

В том случае, если метаболизм в растениях протекает с образованием иных химических веществ, нежели у животных, необходимо оценивать токсичность химических веществ, которые могут поступать с продуктами питания.

Учитывается химическая структура остатков в сельскохозяйственных культурах и метаболитов в организме экспериментальных животных.

5. Критерии оценки состояния подопытных животных подбираются с учетом незрелости отдельных органов и систем, ис-

ходя из их большей уязвимости, а также принимая во внимание данные о механизме токсического действия изучаемого пестицида или класса химических соединений, к которым он принадлежит.

6. Пестициды, к которым установлена высокая чувствительность молодого организма на уровне доз, близких к фактическому содержанию в продуктах питания, не должны внедряться в практику.

Принципиальные положения, вытекающие из работы.

1. Дети в ранние периоды онтогенеза высокочувствительны к биологически активным химическим веществам.

Продукты питания для детей раннего возраста должны производиться с использованием экологически чистых технологий, исключающих использование химических веществ, опасных для здоровья. Необходимо создание экологически чистых зон для получения сырья для детских продуктов.

2. Допустимая суточная доза (AID) пестицида для человека должна гарантировать безопасность для всех контингентов населения, и в первую очередь, детей, учитывая, что с определенного возраста они начинают питаться со взрослыми.

3. Не должны допускаться к применению в сельском хозяйстве пестициды, выделяющиеся с грудным молоком.

4. Необходимо совершенствовать методологии оценки опасности и регламентации пестицидов. Экспериментальная модель, которая используется для токсикологической оценки пестицидов, должна учитывать повышенную чувствительность детей к действию многих ксенобиотиков и основываться на возрастной периодизации детей и экспериментальных животных исходя из физиологических особенностей развития.

Литература

1. Польшченко В.И. Связь изменений здоровья населения с агро-химическими нагрузками. // Здравоохранение (Кишинев). – 1992. – № 3–4. – С. 20–23.
2. Борисенко Н.Ф., Хижняк Н.И. Анализ здоровья сельского населения в регионах с различной интенсивностью применения пестицидов. // Гигиена и санитария. – 1992. – № 1. – С. 47–49.
3. Василос Л.В., Максимчук А.П., Воронко Г.Ш. Состояние здоровья детей в зонах интенсивной химизации сельского хозяйства. // Гигиена и санитария. – 1992. – № 1. – С. 49–50.
4. Алексеев В.А., Кузьмичов В.В., Сергеев К.А., Хотин А.М. Некоторые итоги изучения влияния средств химической защиты растений и минеральных удобрений на здоровье населения и окружающую среду в Чувашской ССР. // Актуальные экологические проблемы Чувашской ССР. Тез. докл. I Научн.-практич. конф., Чебоксары. – 1991. – С. 117–118.

5. Нефедов П.В., Колычева С.С., Медникова В.Г., Кундолекова А.Г. О состоянии здоровья детей в связи с агрохимизацией на Кубани. // Регион. особенности заболеваемости дет. населения. Материалы Всес. науч. конф., Йошкар-Ола, 15–17 октября 1991 года, С. 96–97.
6. Стратулат П.М., Горшков А.В., Щит С.М. Заболеваемость новорожденных детей в зоне интенсивной химизации сельского хозяйства. // Регион. особенности заболеваемости дет. населения. Материалы Всес. науч. конф., Йошкар-Ола, 15–17 октября 1991 года, С. 94–95.
7. Василос Л.В. Распространенность хронической неинфекционной патологии у детей в зонах интенсивной химизации сельского хозяйства. // Регион. особенности заболеваемости дет. населения. Материалы Всес. науч. конф., Йошкар-Ола, 15–17 октября 1991 года, С.92–93.
8. Нефедов В.В., Козарин Б.В. Пестициды – Здоровье детского населения: экологические параллели. // Экология детства: соц. и мед. проблемы. Материалы Всерос. науч. конф., Санкт-Петербург, 22–24 ноября 1994 года. –С. 53–54.
9. Красовский Г.Н., Саркисянц Э.Э., Белоусов А.З., Егорова Н.А. О возрастной чувствительности к действию токсических веществ. // Материалы Всесоюзного симпозиума по изучению влияния химических веществ на молодой организм и вопросам возрастной токсикологии, Москва, 16–17 октября 1969 года, С. 119–126.
10. Розанова В.Д. Очерки по экспериментальной возрастной физиологии. // Л.: Медицина, 1968. –240 с.
11. Русяев В.А., Вятчанников Е.А. Влияние хлорофоса, трихлорметафоса-3 и малатиона на организм белых крыс различного возраста. // Материалы Всесоюзного симпозиума по изучению влияния химических веществ на молодой организм и вопросам возрастной токсикологии, Москва, 16–17 октября 1969 года, С. 147–149.
12. Русяев В.А., Вятчанников Е.А. Токсичность и антихолинэстеразные свойства некоторых карбаматов для белых крыс различного возраста. // Материалы Всесоюзного симпозиума по изучению влияния химических веществ на молодой организм и вопросам возрастной токсикологии, Москва, 16–17 октября 1969 года, С. 150–152.
13. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 104. Принципы токсикологической оценки остаточных количеств пестицидов в пище. // ВОЗ, Женева, 1992. –141 с.

NEW BIOCHEMICAL APPROACHES IN ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY: BALANCE OF OXYGEN RADICALS AND PROTECTIVE SYSTEMS

Hmayak Avagyan

Institute of Environmental Hygiene
and Preventive Toxicology, Yerevan

Introduction.

A number of pollutants (Pesticides, Industrial chemical substances and etc.) are potentially dangerous for the organism since they are known to activate the formation of toxic intermediates in the organism. A relationship between oxygen activation by pollutants and their toxicity has been suggested due to highly reactive oxygen species' formation. As a result, we can use the level of oxygen radicals in the organism as a criteria of harmfulness of the environmental pollutants. Basic and applied research opportunities exist to investigate mechanisms of free radical-mediated oxidative stress and antioxidant defenses, targets of damage, and techniques for assessing injury and repair.

Our research efforts are focused on elucidating the mechanisms of action of enzymes involved in metabolism of xenobiotics.

Specific goals

To elucidate generalized mechanisms of toxic effect of xenobiotics on the organism by means of studying development ways and interconnection of disturbances on molecular level. Development of principally new methodical approaches to the evaluation of their toxic effect on the strength of contemporary physical and physical chemical methods is in the process as well. Development of preventive measures against their harmful influence on human and animal organisms.

Superoxide radical as a mediator of toxic effects of chemical compounds metabolizing with the microsomal monooxygenase system.

It is well known that liver microsomes are sites of detoxification for the majority of foreign or xenobiotic molecules [1,2]. On the other hand toxic effects of many chemical compounds are strengthened during their metabolic transformation in organisms (so called «activation» of the toxic effect) [3]. Many compounds

are not so toxic before the metabolizing by the liver microsomes into cancerogen, mutagen, hepatotoxic, neurotoxic and cardiotoxic agents. One of the mechanisms of this phenomenon is microsomal metabolism of these compounds resulting in the formation of different oxygen free radicals, and, in particular, superoxide radicals, which are known to be highly toxic. We developed molecular criteria for evaluation of toxicity of different substances used as agro- and industrial chemical substances, that have potential toxic effects. In our numerous reports this effect is shown for hydrazine derivatives, some of them possess mutagenic and cancerogenic activity [4]. It was shown that the key agent of their toxic action are superoxide radicals.

Simultaneously we have shown participation of cytochrome P-450 in processes of formation of these oxygen radicals. Important properties of hydrazine derivatives are the metabolizing in liver microsomal system of cytochrome P-450 and formation of enzyme-substrate complexes with cytochrome P-450. From the point of view of the action of chemical compounds to monooxygenase systems of microsomes the most danger for organism produce those of them which inhibit the cytochrome P-450 and disturb these systems. Hydrazine derivatives are reversible inhibitors of cytochrome P-450, unlike the inhibitors which effect not immediately but by means of formation of reactive metabolic intermediates, able to interact to hemoproteid and to inhibit its activity. Many of hidrazines are able to inhibit the different reactions of microsomal oxidation. Hidrazines' ability to form complexes with microsomal cytochrome P-450 has an essential meaning in the mechanism of metabolic reactions inhibition by hidrazines. The realization of toxic effect of hydrazine derivatives carries out by means of intermediate compounds of radical nature, mainly superoxide radicals. These radicals forming in redox reactions of hidrazines may have different toxic effects, which are essentially increased in the case of damaged corresponding protective mechanism of cells. We investigated protective mechanisms against this toxic action of superoxide radicals. In this aspect the great interest is the enzyme superoxide dismutase. On studying the toxic action of hydrazines it has been established that the base of mechanism of inhibition of microsomal cytochrome P-450 during their interaction is exactly the fall of cytosolic superoxide dismutase activity and, as result, intensification of membrane lipid peroxidation and distruction of lipoproteid complex take place.

In our recent works we detected superoxide dismutase in the rat liver microsomes, which differs by its physico-chemical properties from enzyme isolated earlier from mitochondria and cytosol of liver [5]. Finding superoxide dismutase in microsomes, it became obvious, that the last ones possess an autonomous system of protection from the damage by superoxide radicals, generated by phlavoprotein and cytochrom b5 in microsomes. In this connection a question has appeared, whether xenobiotics influence on the microsomal system of superoxide dismutase. Our studies have shown that hydrazine and urea derivatives, pyrozoles, some organophosphorus and organotin compounds, etc. are able to inhibit the rat liver microsomal superoxid dismutase activity. These compounds, that inhibit reactions of microsomal oxidation of specific substrates and decrease cytochrome P-450 content, are characterized by considerable inhibition of microsomal superoxide dismutase activity. Further investigation show that introduction of copper complexes possesing superoixide dismutase activity has a protective effect on the liver microsomal cytochrome P-450. Interaction of superoxide radicals with microsomal monooxygenase system with participation of cytochrome P-450 is the important step of the general mechanism of toxic effects of various compounds, independently on their structural features. Thus, the disbalance of superoxide radicals and protective systems in cells and subcellular structures of the organism is the criterion of the evaluation of pollutant toxicity. Concomitant with the metabolism of environmental agents such as nitrite, carbaryl, paraquat, p-chloroaniline etc. [6,7], the rate of superoxide radicals generation is greatly elevated, thus bringing to disbalance of system «superoxide – superoxide dismutase». This circumstance allows to consider that superoxide radical is one of the common intermediates, formed in the result of metabolism of many compounds. Thus, studies of relative balance between activation and detoxification processes are paramount to understanding of the mechanisms of the toxic action of pollutants. Enhanced oxidative stress, however, targets many vulnerable cell components and, if unchecked, leads to cell lysis, tissue and organ necrosis and ultimately the death of the host due organ failure [8]. DNA is also a vulnerable target for cell damage. Superoxide radicals directly or indirectly damage DNA, resulting in strand scission and chromosome breakage [9].

We consider, therefore, the level of superoxide radicals as one of the risk factors. Besides, the role of these radicals in DNA-damage and cell replication is known to be very important criteria for the general characterization of biosystems. The investigation of disbalance of superoxide radicals and protective systems will reveal general mechanisms of hepatotoxic, cancerogen, mutagen, neurotoxic or other toxic effects of the different environment pollutants.

Conclusion.

There are substantiated approaches for intensive prognosis of toxic properties of chemical substances with the help of experimental model test-system. In particular, we consider microsomes to be the main system of detoxification of foreign compounds and therefore, they may be the valuable biomarker system for express and highly sensitive evaluation of features of biotransformations of foreign compounds using microsomes purified from animal liver. Evaluation of the liver microsomal system of cytochrome P-450 gives the opportunities to examine the metabolic pathways for different classes of chemical and to develop relationships between their potential for interaction and their structure or reactivity. We also developed in vitro test systems as indicators of chemical exposure risk for human.

On the basis of the new biochemical approaches and previously described results we hope to develop novel methods for therapy of intoxication by studied substances. We consider the possible search of compounds with antidote properties: hydroxyl radicals scavenger activity and compounds of low molecular weights activating the superoxide dismutase activity.

Literature cited

1. Brooks G.T. Insecticide metabolism and selective toxicity. *Xenobiotica*, 1986, 16, 989-1002.
2. Avagyan H. Liver microsomal monooxygenase system in metabolism of pesticides. *J. Experimental and Clinical Medicine*, 1988, 27, No 2, 201-205.
3. Parke D.V. Activation mechanisms to chemical toxicity. *Arch. Toxicology*, 1987, 60, 5-15.
4. Avagyan H. Novel molecular criteria for evaluation of toxicity of hydrazine derivatives. Active forms of oxygen as a key link of the toxicity. *Pharmacology and Toxicology*, 1990, No 1, 70-73.
5. Avagyan H., Nalbandyan R. Superoxide dismutase from microsomes: Properties and role. «Cytochrome P-450 and Environment», Novosibirsk, 1987, 41.
6. Horton H.M., Calabrese E.J. A model in vitro system for assessing the effects of oxidant stressor agents on red cells with chemically-induced superoxide dismutase deficiency. *J. Environ. Sci. Health, A* 21(3), 1986, 249-265.

7. Bus J.S. Oxygen activation and lipid peroxidative mechanisms of toxicity of pesticides and other xenobiotics. *Pestic.Chem.Hum. Welfare and Environ.Proc.*, 1983, 3, 457-462.
8. Autor A.P. Reactive oxygen species and cell injury: role in pesticide toxicity. *Toxicology of Pesticides: Experimental, Clinical and Regulatory Perspectives*, 1988, 13, 63-75.
9. Kappus H. Oxidative stress in chemical toxicity. *Arch.Toxicol.*, 1987, 60, 144-149.

УДК 577.121:[615.3:632.95:547:616-006

ВПЛИВ КСЕНОБІОТИКІВ НА ФОРМУВАННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЗА ОНТОГЕНЕЗУ, ЯК СКЛАДОВА ОЦІНКИ ОНКОГЕННОЇ НЕБЕЗПЕКИ АГРОХІМІКАТІВ

Є.А.Баглій, Н.Є.Кривенко

Інститут екології та токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

Противухлинна резистентність організму забезпечується збалансованою діяльністю різних систем і, в першу чергу, імунної, нервової та ендокринної, внаслідок чого трансформовані клітини елімінуються із тканин. Трансформовані клітини, прогресія яких веде до розвитку пухлин, постійно утворюються в організмі завдяки дії зовнішніх і внутрішніх факторів. Таким чином, утворення пухлин можливе тільки в умовах гальмування противухлинної резистентності, або коли ця функція організму не справляється з великою кількістю трансформованих клітин. Канцерогенна дія багатьох хімічних речовин проявляється завдяки пошкодженню ними системи противухлинної резистентності.

Формування противухлинної резистентності організму відбувається через деякий час після народження з розвитком взаємозв'язку в функції імунної, ендокринної та нервової систем. Вивчення канцерогенної активності хімічних речовин, у тому числі і агрохімікатів, проводиться без урахування цього фактору на дорослих тваринах. Між тим, організм дитини з перших

днів народження контактує з канцерогенними факторами. На жаль, це питання тільки починає розроблятися у сучасній онкогігієні [1–4].

Найбільш поширеними факторами оточуючого середовища є нітрозосполуки та поліциклічні вуглеводні. Ці сполуки найбільш за інші вивчені і відповідно результатам цих досліджень мають гігієнічні нормативи.

Серед агрохімікатів, які забруднюють продукти харчування, пріоритетними щодо онкогенної небезпеки є нітрати, з яких легко утворюються канцерогенні сполуки – нітрозодіметиламін(НДМА) та нітроздіетиламін [4,5]. В деяких випадках регламентуються домішки таких канцерогенів до пестицидних препаратів. Умови для утворення нітрозосполук та прояви їх канцерогенної дії є вже на 4 добу після народження [4].

В роботі досліджено вплив найбільш поширених і вивчених канцерогенних речовин на формування протипухлинної резистентності організму з метою з'ясування, чи забезпечують існуючі для них гігієнічні нормативи і відповідно існуючі методичні підходи визначення канцерогенної небезпеки хімічних речовин, у тому числі і агрохімікатів, відсутність впливу на формування протипухлинної резистентності організму за постнатального онтогенезу.

Досліди були проведені на мишах лінії BALB/с 2-х тижневого віку розводки розплідника «Глеваха». Тварин розподіляли на групи в залежності від дози, яку вводили, в кількості не менше, ніж 6 тварин. Штамм вірусу одержали з Інституту експериментальної патології, радіобіології та онкології ім. Р.Є.Кавецького НАН України (ІЕПОР НАНУ).

Розвиток саркоми мишей (Молоні), яка індукується однією ретровірусом, відбувається на фоні формування протипухлинної резистентності організму [6]. Було проведено опрацювання експериментальної моделі «прогресор» та «регресор» розвитку саркоми Молоні та визначення найхарактерніших параметрів цього процесу.

Проведено триразове перепасирування вірусу саркоми Молоні на мишах віком до 10 діб, поки були отримані стабільні показники росту пухлини.

Введення 10 ОІД/50 вірусу 2-тижневим мишам викликало через 4–5 діб в місці введення розвиток пухлини. Потім почався найбільш інтенсивний ріст пухлини, котрий мав вигляд S-подібної кривої, досягаючи максимуму на 9–10 добу. Після цього розміри пухлин не змінювалися, а тварини гинули на 11–

14 добу експерименту. У цих мишей ще не сформувалася протипухлинна резистентність організму, що і обумовлює прогресивну течію пухлинного процесу.

Введення цієї дози вірусу 5-недільним мишам також викликало в місці введення розвиток пухлини з такими ж параметрами росту. Але після досягнення максимальних розмірів на 9–10 добу пухлина зупиняється в рості, а потім зменшується в розмірах і регресує. Регресія пухлини забезпечується активізацією імунної системи організму.

Нітрозодиметиламін 95 % був синтезований в нашій лабораторії і проаналізований за допомогою газового хроматографа з термальним аналізатором А.Н.Главіним (ІЕПОР НАНУ). В дослідях використовувався 3-метилхолантрен фірми «Fulka». НДМА вводили мишам перорально, метілхолантрен дослідним тваринам вводився одноразово інтраперітоніально. Для порівняння була контрольна група тварин.

Тварин щодобово оглядали і відзначали день появи пухлин, динаміку росту і регресії новоутворення. Досліджувались найхарактерніші параметри пухлинного процесу, індукованного вірусом саркоми мишей Молоні: час появи пухлин (доба), константа швидкості росту пухлини (тангенс кута нахилу дотворюючої до кривої росту), час досягнення максимальних розмірів пухлини, максимальний розмір пухлини (мм), константа швидкості регресії пухлини, тривалість регресії (доба). Статистичну обробку результатів досліджень та оцінку достовірності проводили за t-критерієм Стьюдента.

В першій серії експериментів треба було встановити значення часу введення канцерогенів для цієї моделі. При введенні мишам НДМА в дозі 4 мг/кг маси тіла, як до прищеплення вірусу саркоми Молоні, так і на протязі усього експерименту, встановлено, що в дослідних групах пухлини виникають на добу раніше, ніж в контрольній. Введення канцерогену на протязі усього експерименту приводило до прогресивної течії пухлинного процесу – тварини загинули на 9–12 добу після прищеплення вірусу саркоми мишей Молоні. При цьому не визначалося регресії новоутворень до загибелі тварин. Максимальний середній діаметр новоутворень не відрізнявся у дослідних і контрольних групах. У тварин, які одержували НДМА до прищеплення вірусу саркоми мишей Молоні, відзначається більша ступінь пролонгування регресії пухлини. При введенні вірусу одночасно з НДМА не спостерігалось різниці у течії процесу в дослідних і контрольних тварин.

Таким чином, у цій серії експериментів було встановлено, що НДМА викликає ефект тільки при хронічному введенні перед прищепленням вірусу.

У другій серії дослідів при вивченні впливу НДМА на протипухлинну резистентність організму в залежності від дози канцероген вводили мишам перорально щоденно на протязі двох тижнів в дозах 5 мг/кг; 4 мг/кг; 500 мкг/кг; 100 мкг/кг; 1 мкг/кг маси тіла. Через два тижні після початку введення вивчаємих речовин мишам вводили внутрим'язово 10 ОІД/50 вірусу саркоми мишей Молоні.

В табл. 1 приведені зміни вищевизначених параметрів пухлинного процесу у мишей, які зазнали дії НДМА. Треба відмітити, що через 24 години після введення вірусу тварини які отримували канцероген в дозі 5 мг/кг маси тіла, загинули ще до формування пухлинного вузла. При розтині загиблих тварин встановлено повну інволюцію тимусу. У мишей, що отримували НДМА в дозі 4 мг/кг, виявлена прогресивна течія пухлинного процесу. Пухлини досягали максимальних розмірів на 12–13 добу, а миші гинули.

Введення НДМА в дозах від 1 до 0,01 мг/кг суттєво не впливало на перебіг пухлинного процесу у мишей. У всіх групах відмічено практично одночасна поява пухлин на 4–5 добу, що не відрізняється від контрольних. Не виявлено вірогідної різниці у значеннях констант швидкості росту та регресії пухлин у тварин дослідних та контрольної груп. Час досягнення максимальних розмірів пухлин та значення самих розмірів у тварин дослідних груп були дещо більші, ніж у контрольній. Показники часу регресії пухлин також суттєво не відрізнялись між групами.

Таким чином, найбільш виразна різниця в дії різних доз НДМА на перебіг пухлинного процесу визначається переходом від його регресивної до прогресивної течії. Цей показник може бути критеріальним при встановленні пороговості дії канцерогену на формування протипухлинної резистентності за постнатального онтогенезу.

При вивченні впливу метилхолантрени на протипухлинну резистентність організму в залежності від дози, канцероген вводили мишам інтраперітонеально, одноразово за два тижні до введення вірусу в дозах 1000 мкг/кг; 100 мкг/кг; 10 мкг/кг; 1мкг/кг маси тіла. Результати цих дослідів представлені у таблиці 2.

Таблиця 1. Вплив нітрозодиметиламіну на розвиток саркоми мишей Молоні

Доза (мкг/кг) Параметр	4000	1000	500	100	1	Контроль
Час появи пухлин, доба	$3,6 \pm 0,56$	$5,6 \pm 0,35$	$5,1 \pm 0,33$	$5,3 \pm 0,43$	$5,1 \pm 0,35$	$4,8 \pm 0,75$
Константа швидкості росту пухлин	1,8	1,4	1,25	1,45	1,25	1,8
Константа швидкості регресії пухлин	–	1,25	0,9	1,25	0,85	0,76
Час досягнення максимальних розмірів, доба	$7,2 \pm 1,44$	$10,0 \pm 0,58$	$9,7 \pm 1,16$	$8,8 \pm 0,83$	$8,6 \pm 0,73$	$8,2 \pm 0,75$
Максимальний розмір пухлини, см	$1,23 \pm 0,11$	$1,32 \pm 0,08$	$1,48 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,06$	$1,34 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,11$
Тривалість регресії, доба	Тварини загинули на 12 дб.	$17,0 \pm 1,41$	$20,0 \pm 1,79$	$18,8 \pm 0,82$	$16,3 \pm 1,3$	$16,0 \pm 0,11$

Під впливом метилхолантрону у мишей пухлини, індуковані вірусом саркоми мишей Молоні, виникали неодноразово. На четвертий день після інокуляції вірусу саркоми мишей Молоні новоутворення помічені у дослідних груп, які одержували канцероген у дозах 1000 і 100 мкг/кг маси тіла. На 5 день після прищеплення вірусу пухлини з'явилися в групах, які одержали 10 та 1 мкг/кг і контрольній. Максимального розміру новоутворення досягли на третю добу після їх виявлення. Введення дози метилхолантрону 1000 мкг/кг приводило до прогресивної течії пухлинного процесу, на 12 добу після введення вірусу саркоми мишей Молоні тварини загинули. Розвиток пухлин у тварин, які отримали дози канцерогену 100 – 1 мкг/кг по всім вивчаємим показникам, суттєво не відрізнявся від контрольних.

Висновки

1. Показана можливість застосування як експериментальної моделі пухлинного процесу, індукованого вірусом саркоми мишей Молоні, для визначення формування протипухлинної резистентності організму за постнатального онтогенезу. Визначено найхарактерніші параметри процесу розвитку саркоми Молоні: час появи пухлини, константа швидкості росту пухлини, константа швидкості регресії пухлини, час досягання максимальних розмірів, час регресії пухлини або перехід до прогресивного росту. Встановлено, що серед цих параметрів критеріальним для оцінки впливу канцерогенних агентів на формування протипухлинної резистентності є перехід до прогресивної течії пухлинного процесу.

2. Показано, що вплив канцерогенних нітрозамінів та поліциклічних вуглеводнів на формування протипухлинної резистентності організму за постнатального онтогенезу має пороговий характер. Встановлено, що мінімальною діючою на цей процес дозою НДМА є 4 мг/кг маси тіла при хронічному введенні препарату, для метилхолантрону – 1 мг/кг маси тіла при одноразовому інтраперітонеальному введенні. Дози 1 мг/кг НДМА та 100 мкг/кг метилхолантрону є недіючими на процес формування протипухлинної резистентності організму за постнатального онтогенезу. Відсутність впливу нітрозамінів та поліциклічних вуглеводнів на формування протипухлинної резистентності організму за постнатального онтогенезу на прикладі досліджених речовин забезпечується існуючими для них гігієнічними нормативами, розрахованими на підставі існуючої методології [7].

Таблиця 2. Вплив 3-метилхолантрени на розвиток саркоми мишей Молоні

Доза (мкг/кг) Параметр	1000	100	10	1	Контроль
Час появи пухлин, доба	4,1 ± 0,35	4,25 ± 0,43	4,7 ± 0,47	5,0 ± 0,82	4,8 ± 0,75
Константа швидкості росту пухлин	1,8	1,4	1,41	1,25	1,8
Константа швидкості регресії пухлин	–	1,24	1,2	0,91	0,76
Час досягнення максимальних розмірів, доба	8,4 ± 0,73	8,0 ± 1,0	9,7 ± 0,47	8,3 ± 0,47	8,2 ± 0,75
Максимальний розмір пухлини, см	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,1	1,38 ± 0,13	1,13 ± 0,12	1,13 ± 0,11
Тривалість регресії, доба	Тварини загинули на 12 дб.	15,0 ± 2,0	17,0 ± 1,79	15,3 ± 1,7	16,0 ± 0,11

Література:

1. Баглей Е.А. Проблемы канцерогенной безопасности при применении пестицидов. Довкілля та здоров'я. 1997.–2. –С. 23–26.
2. Dich J., Zahm S., Hanberg A., Adami H.O. Pesticides and cancer. In: Cancer causes control. 1997.–8.–P. 420–443.
3. Daniels J.L., Olshan O.F., Savitz D.A. Pesticides and Childhood Cancers. Environment. Health. Perspect. 1995.–10, 105.–P. 1068–1077.
4. IARC Monographs of the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Some N-Nitroso Compounds.–Lyon.–Vol. 17, –1978. –400 p.
5. Рубенчик Б.Л. Образование канцерогенов из соединений азота. –Киев: Наукова думка, 1990. –220 с.
6. Levy J.P., Leclerc J.C. The murine sarkoma virus-induced tumor: Exception of general model in tumor immunology? In: Advances in Cancer Research. –New York. 1977. –V. 24. –P. 2–66.
7. Литвинов Н.Н., Парфенов Ю.Д., Воронин В.М., Журков В.С. Расчет ПДК нитрозодиметиламина и нитрозодиетиламина по результатам хронических экспериментов на мишах. Гигиена и санитария. 1990. –4. –С. 33–36.

УДК 613.6:613.036.882-08

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ПЕСТИЦИДАМИ У СВЕКЛОВОДОВ

Г.М.Балан, С.И.Иванова, В.А.Бабич, В.В.Вознюк

Институт экогигиены и токсикологии Л.И.Медведя,
г. Киев

Применение пестицидов (П) и минеральных удобрений – необходимая мера повышения сельскохозяйственного производства. Однако общеизвестны и негативные стороны использования химических средств защиты растений в сельском хозяйстве [1, 2, 3, 4]. Известно, что П и минеральные удобрения длительно сохраняются во внешней среде, накапливаются в почве, воде, воздухе, пищевых продуктах. Циркулируя в биосфере, П систематически поступают в организм, вызывая материальную или функциональную кумуляцию и неблагоприятные эффекты на различные органы и системы, способствуют хронизации и более частому развитию общесоматической патологии, а при определенных условиях – развитию интоксикаций [1, 2, 3].

© Г.М.Балан, С.И.Иванова, В.А.Бабич, В.В.Вознюк, 1998

Причиной острых отравлений П чаще всего являются нарушения технологии их использования (несоблюдение сроков выхода полеводов на обработанные поля, использование повышенных концентраций П и др.). В последние годы острые отравления в Украине на обработанных полях регистрируются преимущественно у свекловодов при формировании густоты насаждений и прополке сорняков, как при нарушении гигиенических регламентов, так и при проведении ручных работ в казалось бы безопасные сроки. О возможных причинах развития острых интоксикаций П, возникающих при соблюдении сроков выхода на обработанные поля, в литературе имеются разноречивые сведения. Одни авторы считают, что причиной острых отравлений могут быть газообразные продукты превращения П в почве под влиянием ультрафиолетовой радиации и влажности (фосген, дифосген, хлористый водород, цианистый водород, окись и двуокись углерода и др.) [5, 6]. Л.А. Алтарева [7] сообщает, что применение хлорорганических П и азотных удобрений на свекловичных полях способствует повышенному содержанию в воздухе таких токсических продуктов фотохимических реакций как окись углерода, двуокись азота, аммиак. При сочетанном применении П и фосфорных, а также сложных удобрений, в воздухе отмечаются повышенные концентрации фтористого водорода и фосфористого водорода. Громова В.С. и соавт.[5, 6] также сообщают, что при соблюдении сроков выхода на обработанные поля для здоровья людей сохраняется опасная ситуация. Она обусловлена наличием в зоне дыхания пыли, содержащей остаточные количества удобрений, П и токсичных газообразных продуктов распада хлорсодержащих П [5, 6]. При этом, если поля обрабатывались впервые, выделение газов начинается через 18–20 дней и продолжается в течение недели, при ежегодном внесении – через неделю и продолжается около двух месяцев. Максимальное содержание хлористого водорода отмечается при наиболее высокой температуре воздуха, фосгена – в утренние часы с максимальной ультрафиолетовой радиацией. К факторам, способствующим интенсивному выделению газов, относят увлажнение, температуру почвы, а также характер почвы [6]. Так, хлорсодержащие газы в наибольших количествах выделяются из почв, характеризующихся нейтральной или щелочной реакцией среды; цианистый водород – из почв с высоким содержанием гумуса. Причем азотные удобрения различных видов оказывают неодинаковое влияние на выделение газов: аммиачная вода, аммиач-

ная селитра и мочеви́на усиливают, а сульфат и карбонат аммония снижают интенсивность данного процесса. УФ облучение стимулирует выход хлорсодержащих газов на почвах с нейтральной и щелочной реакцией среды. Авторы считают, что фосген и цианистый водород концентрируются больше в утренние часы на высоте 0,5–1,0 м от поверхности почвы.

В ряде работ доказан механизм воздействия токсичного тумана на сельскохозяйственных полях, обработанных П. Доказано, что в результате сорбции П на поверхности капелек тумана отмечается повышение ПДК П в 50–60 раз по сравнению с максимально возможной концентрацией паров П в сухом атмосферном воздухе [8, 9]. Такая ситуация характерна для тех условий, при которых в летнее время могут образовываться капельки тумана над поверхностью почвы, обработанной П и при неблагоприятных для самоочищения атмосферы условиях (безветрие, температурная инверсия), причем для ряда П при наличии капель тумана происходит возрастание концентраций в 100–1000 раз по сравнению с сухим воздухом. Для гептахлора, например, это увеличение составляет 100 000 раз. Особенно опасны для здоровья работающих ситуации формирования токсичного тумана в условиях быстрого, в течение нескольких часов, падения барометрического давления и значительного прогрева почвы, когда концентрация высоколетучих соединений повышается в 100–400 раз. Вероятность острого отравления полеводов при формировании токсического аэрозоля в виде тумана повышается в связи с тем, что аэрозоли по данным Кагана Ю.С. [10] более токсичны, чем пары. Это обусловлено, по-видимому, тем, что задержка и всасывание аэрозолей происходит на всем протяжении дыхательного тракта, начиная с полости носа.

Кроме токсичного тумана, образованию повышенных концентраций П в атмосферном воздухе способствуют насыщенные пары, имеющие температуру почвы [9]. При охлаждении до температуры воздуха насыщенные пары становятся перенасыщенными, что может привести к формированию мельчайших капелек или кристаллов со значительным превышением концентрации П.

Острые отравления П регистрируются, как правило, при температуре воздуха выше 25–28 °С после обильных дождей при высокой влажности в безветренную погоду при проведении ручных работ на плохо проветриваемых участках полей. Высокая температура воздуха, солнечная радиация, повышенная

физическая нагрузка вызывают гиперемии кожи и повышенное потоотделение у работающих, что значительно усиливает всасываемость П.

Анализ случаев острых групповых отравлений П у свекловодов в Украине за последние годы показал, что если в 70–80-ых годах чаще регистрировались отравления на полях, обработанных хлор- и фосфорорганическими соединениями, то в последние годы отмечаются острые интоксикации такими П как производные дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д) в сочетании с остатками других П и действием фотооксидантов, преимущественно при нарушении гигиенических регламентов.

Нами изучены клинические проявления и отдаленные последствия острого отравления П и продуктами взаимодействия П и агрохимикатов у 99 свекловодов. Первую группу составили 43 больных с острыми отравлениями гербицидом аминной солью 2,4-Д в сочетании с продуктами взаимодействия пестицидов и минеральных удобрений (фотооксидантами). В пользу данной причины отравления свидетельствовало следующее:

1) совпадение появления массовых жалоб полеводов на резкий посторонний запах и признаков интоксикации (головная боль, головокружение, першение в горле, тошнота, рвота) с началом обработки соседнего поля гербицидом 2,4-Д;

2) обнаружение 2,4-Д в листьях и на почве лесополосы на границе между полями;

3) идентификация 2,4-Д в крови у 49 % пострадавших свекловодов;

4) обнаружение умеренно повышенных концентраций фотооксидантов и следовых количеств хлорорганических П в воздухе над полями, где произошло отравление.

Вторую группу составили 56 больных, перенесших острое отравление фотооксидантами на трех различных свекловичных полях в один и тот же жаркий день (температура воздуха 28–29 °С, влажность 96–98 %) после проливных дождей. При исследовании этиологии заболевания были исключены пищевые токсикоинфекции, лептоспироз и др. инфекции. Было установлено, что данные поля обрабатывались с соблюдением гигиенических норм такими П, как бурефен, пирамин, зеллек, поаст, гексилур и ТХАН, а также аммиачной водой и аммиачной селитрой. Свекловоды проводили ручные работы в безопасные сроки после обработок. Через 2 часа после начала работы полеводы стали отмечать горечь во рту, головную боль, головокружение, общую слабость, сонливость, тошноту, рвоту. Гигиени-

ческими исследованиями, проведенными после острого отравления свекловодов в воздухе рабочей зоны данных полей, повышенных концентраций П не обнаружено, однако выявлены повышенные концентрации фотооксидантов (окись и двуокись азота, окись углерода, хлористый водород, хлороформ, хлор, фосген и др.) Для двуокиси азота найденные величины превышали в 20 раз максимально допустимые разовые и в 35 раз среднесуточные ПДК для атмосферного воздуха. Все 99 свекловодов были женщины, средний возраст больных первой группы – $47,6 \pm 6,3$ года, стаж работы $16,1 \pm 8,9$, средний возраст больных второй группы – $38,2 \pm 5,7$ года, стаж работы $16,2 \pm 7,6$ лет. При поступлении в клинику у больных первой группы, перенесших острое ингаляционное отравление гербицидом аминной солью 2,4-Д в сочетании с продуктами взаимодействия П и минеральных удобрений, отмечались интенсивная гиперемия кожи, акроцианоз, гипергидроз, преимущественно гипотония, умеренные общемозговые нарушения, оживление сухожильных рефлексов, боли в правом подреберье, головная боль, головокружение, парестезии в кистях и стопах.

У всех больных отмечалась тошнота, в 33,3 % – рвота. При обследовании у 34 из 43 больных (79,1 %) выявлен астено-вегетативный синдром, у 8 – токсическая энцефалопатия (в 13,9 % – первой степени и в 4,7 % – второй). У 26 больных выявлена вегетативно-сенсорная полиневропатия верхних и нижних конечностей (в 24 % случаев – первой степени и в 2 % – второй степени). У 12 больных отмечалась токсическая гепатопатия (в 16,3 % случаев – первой степени и в 11,6 % – второй). У 5 из 12 больных с токсической гепатопатией отмечался гепатодепрессивный синдром, в 10 случаях – цитолитический синдром в различной степени выраженности. В 18 % случаев выявлена умеренная гипохромная анемия, в 13,9 % – токсическая миокардиодистрофия.

Клинические проявления острого отравления продуктами взаимодействия пестицидов и минеральных удобрений (фотооксидантами) у 56 больных характеризовались гиперемией кожи лица, инъекцией сосудов склер и слизистых, першением в горле, преимущественно тахикардией, умеренной артериальной гипертензией, в 68 % случаев головной болью, головокружением, общим возбуждением, умеренным бронхоспазмом, болезненностью живота в области эпигастрия и в правом подреберье, тошнотой, рвотой, парестезиями. При обследовании у 32 из 56

больных этой группы (57 %) выявлен астено-вегетативный синдром, у 17 – токсическая энцефалопатия (в 21,4 % случаев первой степени, в 8,9 % – второй).

У 38 больных выявлена вегетативно-сенсорная полиневропатия (в 53,6 % случаев первой степени и в 14,3 % – второй степени). У 40 из 56 больных выявлена токсическая гепатопатия (в 35,7 % случаев первой степени и в 35,7 % – второй). У всех 40 больных с токсической гепатопатией отмечался умеренный цитолитический синдром, у 38 отмечался также синдром печеночной недостаточности в разной степени выраженности (с пониженным содержанием в крови альбуминов, протромбина, холинэстеразы, церулоплазмينا, холестерина). В 46 % случаев на 2–3 неделе заболевания развилась умеренная гипохромная анемия, в 28,6 % случаев была выявлена токсическая миокардиодистрофия, у 9 больных (16,1 %) выявлен острый эрозивный гастрит.

При проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у больных обеих групп наряду с общей детоксикационной терапией применялась углеродная энтеросорбция в течение 10–12 дней, в 6 случаях – гемосорбция, а также антигипроксанты, ноотропы (пирацетам внутривенно в течение 2 недель, затем перорально в течение месяца). Выявлена терапевтическая эффективность указанной схемы лечения.

Таким образом, клиническая картина острых отравлений свекловодов гербицидом аминной солью 2,4-Д и продуктами взаимодействия П и минеральных удобрений (фотооксидантами) характеризуется полисиндромностью с преобладанием неврологических нарушений. При лечении указанной патологии целесообразно применение в комплексной терапии энтеросорбции, в тяжелых случаях – гемосорбции. Продолжающаяся регистрация случаев острых групповых отравлений П и продуктами их взаимодействия с минеральными удобрениями, несмотря на планомерное проведение комплекса организационно-технических и санитарно-гигиенических мероприятий, свидетельствует о необходимости внедрения механизированной технологии выращивания сахарной свеклы и полного исключения ручного труда.

Литература

1. Кундиев Ю.И., Краснюк Е.П. Бойко В.Г. Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства. – К.: Здоров'я.-1989.- 271с.

2. Краснюк Е.П., Тимофеева Н.Т. Клиническая характеристика основных форм профессиональной патологии работников сельского хозяйства // Гиг. труда и профзаболевания. – 1982. – № 1. – С. 19–23.
3. Медведь Л.И. Токсикология пестицидов // Гигиена труда в сельскохозяйственном производстве. – 1981. – С. 156–241.
4. Кундиев Ю.И., Краснюк Е.П., Бойко В.Г. Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства. – К.: Здоров'я. – 1989. – 271 с.
5. Громова В.С., Громов В.Л., Головкова З.И. // Вопросы теории и практики охраны труда в сельском хозяйстве. – Орел., 1979. – С. 89–91.
6. Громова В.С., Максименко О.А. Влияние азотных удобрений и УФ-облучения на разложение хлорорганических пестицидов в почвах различных типов // Гигиена и санитария. – 1985. – № 3. – С. 24–26.
7. Алтарева Л.А. О причинах интоксикации при работе на полях сахарной свеклы после применения полихлорпинена. // Гигиена и санитария. – 1978. – № 1. – с. 109–111.
8. Гончарук Е.И., Коршун М.Н., Чалый А.В. О роли почвенного воздуха в возникновении острых отравлений. // Гигиена и санитария. – 1981. – № 10. – С. 35–39.
9. Гончарук Е.И., Филатова И.Н., Липатова Т.Э. Механизм возникновения токсического тумана на сельскохозяйственных полях // Гигиена и санитария. – 1987. – № 11 – С. 15–17.
10. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. – М., 1977.

УДК 613.6:614. 76:614.774:615.917:686

МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТРОПОГЕННОГО ЗАБРУДНЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

*В.Г.Бардов, Б.П.Сучков, Л.С.Некрасова,
Г.П.Степаненко, С.Т.Омельчук*

МОЗ України, Науковий лабораторний гігієнічний центр,
кафедра пропедевтики гігієни, військової та радіаційної
гігієни Національного медичного університету
ім.О.О.Богомольця, м.Київ

По мірі зростання ступеня антропогенного забруднення навколишнього середовища його негативний вплив на здоров'я населення збільшується (Гончарук Є.Г. та співавт., 1995).

© В.Г.Бардов, Б.П.Сучков, Л.С.Некрасова, Г.П.Степаненко, С.Т.Омельчук, 1998

Враховуючи багатоплановий характер антропогенного забруднення об'єктів навколишнього середовища в Україні, його можливий негативний вплив на здоров'я населення, особливо після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), Міністерство охорони здоров'я України у 1991 р. на конкурсній основі доручило Науковому лабораторному гігієнічному центру Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (НЛГЦ НМУ) розробити методи гігієнічної оцінки впливу комплексу забруднювачів антропогенного походження на організм людини, оцінити ступінь цього впливу після аварії на ЧАЕС, розробити відповідні довгострокові профілактичні заходи.

Цю роботу колектив НЛГЦ НМУ виконував протягом 4-х років. До виконання окремих фрагментів роботи були залучені клінічні кафедри НМУ, науково-дослідний лабораторний центр НМУ, Головне санепідуправління МОЗ України, Інститут географії АН України, Держкомгідромет, Київські обласна та міська СЕС, Київська міська станція швидкої медичної допомоги, Київська обласна клінічна лікарня.

Після завершення роботи розроблено ряд методів вивчення впливу забруднювачів антропогенного походження на організм людини. Загальна схема їх використання включає такі етапи:

1. збір, статистична обробка та кількісний аналіз даних, що характеризують стан навколишнього середовища на рівень здоров'я населення за допомогою апробованих методів;

2. поглиблений якісний та кількісний аналіз стану навколишнього середовища та рівня здоров'я населення за допомогою розроблених виконавцями методів:

- 2.1. скринінгова оцінка впливу антропогенних факторів на вколишнього середовища на здоров'я населення;

- 2.2. лабораторне визначення забруднення об'єктів навколишнього середовища стронцієм-90 та цезієм-137+134 за допомогою експресних методів;

- 2.3. контроль рівня електромагнітних полів у навколишньому середовищі та захисту населення від їх негативного впливу;

- 2.4. оцінка негативного впливу комплексу шкідливих факторів на організм з використанням показників активності металоферментів в крові донорів;

- 2.5. оцінка здоров'я населення, що мешкає в різних умовах забруднення навколишнього середовища, з використанням системи показників: загальної смертності новонароджених від ок-

ремих причин, материнської та перинатальної смертності, захворюваності новонароджених та вагітних жінок;

2.6. оцінка впливу комплексу шкідливих факторів навколишнього середовища на організм дітей дошкільного віку;

2.7. клінічна та клініко-лабораторна оцінка стану здоров'я вагітних і жінок фертильного віку при дії на них комплексу шкідливих факторів;

2.8. оцінка бар'єрної функції легень при захворюваннях органів дихання в умовах дії на організм комплексу шкідливих факторів;

3. відтворення в лабораторному експерименті навантаження на організм стандартної людини комплексу виявлених шкідливих факторів, що відповідає менш 0,1; 0,1; 1 та 10-кратному навантаженню за 5 років з відбором найбільш специфічних та інформативних критеріїв оцінки стану організму;

4. картографо-математична оцінка еколого-гігієнічної ситуації, складання довгострокового прогнозу змін рівня здоров'я населення під впливом еколого-гігієнічної ситуації, що складається.

Вказані схема та методи апробовані у Вишгородському і Баришівському районах Київської області та Дніпровському районі м. Києва. Вибір районів спостереження мав наукові передумови. На підставі проведеного якісного та кількісного аналізу ступеня радіаційного забруднення об'єктів навколишнього середовища після аварії на ЧАЕС були підраховані додатки до довічної дози опромінення осіб, що народилися у 1986 р. Для мешканців Вишгородського, Дніпровського та Баришівського районів співвідношення між вказаними показниками складають 1: 3 : 5.

Дозові навантаження на населення вказаних районів за підрахунками науковців не передбачають можливості виникнення нестохастичних захворювань радіаційної природи, але не виключають можливості збільшення стохастичних і генетичних ефектів.

Піддані якісному та кількісному аналізу дані досліджень інших забруднювачів навколишнього середовища: рівнів електромагнітних полів промислової частоти (щоквартальні вимірювання), інтенсивності шуму, дані лабораторних досліджень 10 214 проб колодязної води на вміст нітритів, 9 438 проб – на вміст ніратів, 8 042 проб артезіанської води на вміст нітритів, 7 290 проб – на вміст нітратів, дані 16 239 лабораторних аналізів 10 663 проб основних продуктів харчування (м'ясо, птиця, риба,

молоко і молочні продукти, яйця, крупи, картопля, капуста, яблука) на вміст залишкових кількостей пестицидів, солей важких металів (свинець, кадмій), дані про забруднення атмосферного повітря в населених пунктах районів спостереження.

Встановлено, що в доаварійний період електромагнітне забруднення в названих районах не було небезпечним для населення. Проте рівень шуму в Дніпровському районі м. Києва досягає 80 дБА, тобто частина населення району зазнавала його несприятливу психофізіологічну дію. Середньорічне збільшення рівня шуму на протязі періоду спостереження складало від 1 до 1,5 дБА.

Про ступінь забруднення навколишнього середовища залишковими кількостями азотних мінеральних добрив в доаварійний період можна судити по частоті виявлення нітритів та нітратів в колодязній воді у концентраціях, що перевищують ГДК. У Вишгородському районі частота виявлення таких проб була у п'ять разів вища, ніж у Баришівському районі.

Інтенсивність забруднення основних продуктів харчування залишковими кількостями пестицидів щорічно збільшувалась і в доаварійний період. Забруднення найчастіше виявляли у пробах молока, капусти та картоплі. У Баришівському районі асортимент пестицидів у доаварійний період був у 2–3 рази ширшим, ніж у Вишгородському районі.

Таким чином, було встановлено, що в доаварійний період навколишнє середовище територій спостереження забруднювалось переважно за рахунок екзогенних хімічних речовин, тобто пестицидів та агрохімікатів. Лише в Дніпровському районі мало місце шумове забруднення.

Аналіз рівня здоров'я населення в доаварійний період виявив такі особливості:

- загальну тенденцію до зростання захворюваності населення хворобами системи кровообігу;

- відсутність чіткої залежності між ступенем забруднення атмосферного повітря і показниками фізичного розвитку дітей та підлітків;

- загальну тенденцію до зниження частоти нормальних пологів, збільшення частоти токсикозів, анемій, захворюваності вагітних на захворювання нирок, а також до збільшення загальної захворюваності новонароджених.

За п'ять років після аварії на ЧАЕС якісному та кількісному аналізу піддані дані 36 748 вимірювань гамма-фону, 14 984 – сумарної питомої радіоактивності, 7 925 визначень вмісту цезію-137 в 868 – стронцію-90, дані щоквартальних вимірювань

рівнів електромагнітних полів промислової частоти та інтенсивності шуму в населених пунктах районів спостереження, дані про забруднення атмосферного повітря понад 40 забруднювачами з 800 джерел, дані лабораторного дослідження 16 475 проб колодязної води, 11 394 проб артезіанської води на вміст нітритів та нітратів, дані лабораторного дослідження на вміст солей свинцю, кадмію, міді, цинку у 627 пробах основних харчових продуктів, дані 20 788 аналізів проб харчових продуктів і води, 3 057 проб ґрунту на вміст залишкових кількостей пестицидів.

Одним з негативних наслідків аварій на ЧАЕС стало інтенсивне забруднення об'єктів навколишнього середовища радіонуклідами. Електромагнітне забруднення навколишнього середовища в післяаварійний період не зазнало суттєвих змін.

Шумове забруднення значно збільшилось в Дніпровському районі (на 1–1,5 дБА щорічно) і стало помітним поблизу великих автомагістралей у Вишгородському та Баришівському районах (на рівні 60–67 дБА). В післяаварійний період в 3,3 % проб хліба і молока виявили у підвищених концентраціях (вище ГДК) свинець, кадмій та мідь. В 1,5 рази збільшилась кількість проб колодязної води з підвищеним (вище ГДК) вмістом нітритів, в 2 рази – нітратів. Забрудненість пестицидами молока, капусти та картоплі також зросла у середньому у 1,5 рази.

Аналіз показників, що характеризують здоров'я населення, показав, що у ці роки воно погіршилось за рахунок зростання захворюваності населення гіпертонічною хворобою (43,0 %), жовчокам'яною хворобою та холециститом (на 70,8 %), ішемічною хворобою серця (на 59,3 %), захворюваннями лімфатичної і кровоносної системи (на 41,6 %) та іншими видами патології. Серед новонароджених збільшилась частота аномалій розвитку (до 25 на 1000). Найбільш негативні зрушення спостерігаються у Вишгородському районі ($p < 0,05$).

За матеріалами досліджень розроблені та впроваджені в практику охорони здоров'я нові санітарні норми та правила (2), методичні розробки (11), інформаційні листи (5), опубліковано понад 100 наукових статей та тез доповідей.

Значення отриманих результатів наукових розробок в галузі методичних аспектів вивчення впливу антропогенного забруднення навколишнього середовища на здоров'я населення значно зростає з початку реалізації сумісного документу МОЗ та Міністерства охорони навколишнього середовища та ядерної безпеки «Навколишнє природне середовище і здоров'я населен-

ня України. Доповідь до плану дій з гігієни навколишнього середовища», 1998 (проект, фінансований Євробюро ВООЗ, Копенгаген).

УДК 543.544:632.028

**ПРИМЕНЕНИЕ КАПИЛЛЯРНОЙ
ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ
ЯДОХИМИКАТОВ В МУКЕ И ЗЕРНОПРОДУКТАХ**

*Е.Н.Баркатина, А.Л.Перцовский, В.И.Мурох,
Н.Д.Коломиец, О.В.Шуляковская,
С.П.Барков, О.Н.Венгер*

Республиканский научно-практический центр
по экспертной оценке качества
и безопасности продуктов питания МЗ РБ, г. Минск

Газовая хроматография как быстрый и эффективный метод анализа сложных смесей веществ, позволяющий исследовать с большой точностью их микроколичества, в настоящее время используется во многих областях, в том числе для определения остаточных количеств (ОК) пестицидов в продуктах питания. Особое внимание исследователей привлекают высокотоксичные и устойчивые в природных условиях хлорорганические пестициды (ХОП), интенсивное применение которых до середины 80-х годов привело к загрязнению окружающей среды. В настоящее время в связи с запретами к применению ХОП во многих странах наметилась тенденция к уменьшению их содержания в окружающей среде, однако в литературе этому вопросу по-прежнему уделяется внимание [1, 2] в связи со способностью ХОП к кумуляции в организме человека и животных. Количество ХОП в жировой ткани человека и грудном молоке исследуется в ряде работ [3, 4].

Так как хлеб и зернопродукты являются одним из основных продуктов питания жителей Беларуси и составляют по данным Министерства статистики до 16 % в продовольственной

корзине, то представлялось важным провести более детальное исследование по вопросу загрязнения указанных продуктов ОК высокотоксичных ХОП, поскольку даже небольшие количества пестицидов оказывают негативное воздействие на здоровье человека.

Настоящая работа посвящена анализу ОК ХОП в муке, полученной из зерна, выращенного в отдельных регионах Беларуси, и импортной, а также в зернопродуктах с помощью капиллярной газожидкостной хроматографии.

Отбор проб осуществляли по общепринятым методам, затем проводили экстракцию ХОП из исследуемых образцов растворителями (гексаном, смесью гексан-ацетон, ацетон-вода и т.д.) [5]. Экстракты очищали концентрированной серной кислотой и анализировали на хроматографе «Perkin Elmer 8700» с детектором по электронному захвату.

Для газохроматографического анализа остатков ХОП в продуктах питания санэпидемслужбы чаще всего используют насадочные колонки [5]. Однако они имеют сравнительно невысокую эффективность, что часто не позволяет разделять отдельные ХОП от сопутствующих примесей. Нами использована кварцевая капиллярная колонка длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм с силиконовой жидкой фазой DB-1. Анализ осуществляли при программировании температуры от 200° до 250 °С со скоростью 30/мин. Температура испарителя – 210 °С, детектора – 300 °С. Газ-носитель – аргон. Количественный анализ проводили методом абсолютной градуировки по высотам или площадям пиков. В исследуемых продуктах изучали содержание следующих ХОП: α -, β -, γ - изомеров гексахлорциклогексана (ГХЦГ); алдрин, гептахлор и ДДТ и его метаболитов ДДЕ и ДДД. Для всех образцов исследовали по 3 параллельных пробы. Относительное среднее квадратичное отклонение не превышало 15 %. Нижний предел измерения составлял для α -ГХЦГ, γ -ГХЦГ, алдрин, гептахлор и ДДЕ 0,005 нг; β -ГХЦГ, ДДД и ДДТ – 0,025 нг в 5 мкл анализируемой пробы.

Исследованные нами 66 образцов зерна и зернопродуктов [6] были представлены мукой, крупой (гречкой, рисом) и макаронными изделиями, поставленными в нашу Республику из Польши, Венгрии, США и других стран (всего из 16). Во всех из них обнаружен метаболит ДДТ – ДДЕ, при этом максимальное его содержание в рисе из Чехии составляло 0,0060 мг/кг продукта, что в 3,3 раза меньше допустимого [7]. В 17 (25,8 %)

Таблица. Содержание остаточных количеств ХОП в образцах муки импортной и полученной из зерна, выращенного в Республике Беларусь*

γ-ГХЦГ			α-ГХЦГ			ДДЕ			ДДЕ		
Кол-во пустых проб	Кол-во полож. проб	Диапазон концент-раций, мг/кг	Кол-во пустых проб	Кол-во полож. проб	Диапазон концент-раций, мг/кг	Кол-во пустых проб	Кол-во полож. проб	Диапазон концент-раций, мг/кг	Кол-во пустых проб	Кол-во полож. проб	Диапазон концент-раций, мг/кг
<i>Мука Республики Беларусь (52 пробы)</i>											
12	40	<0,0001-0,0006	26	26	0,0010	40	12	0,0012	41	11	0,0015
<i>Мука импортная (23 пробы)</i>											
5	18	0,0006	9	14	0,0007	17	6	0,0006	14	9	0,0008

* – Допустимые уровни ОК ХОП в зерне и зернопродуктах [7]: γ- ГХЦГ 0,5 мг/кг продукта; гексахлоран 0,2 мг/кг продукта; ДДТ – 0,02 мг/кг продукта.

образцах отмечено наличие γ -ГХЦГ также в допустимых количествах (максимальное содержание в макаронах из Венгрии (0,0010 мг/кг).

Кроме того, в данной работе изучен 61 образец муки урожая 1997 г, выращенного в Минской, Могилевской, Витебской и Гродненской областях (52 пробы), и муки, поступающей для пищевых целей из других стран (23 пробы из Венгрии, Польши, Чехии, Литвы, Украины, России). Использование для анализа капиллярной хроматографической колонки позволило провести качественный и количественный анализ тех небольших количеств ХОП, которые присутствуют в муке. Изученные пробы муки содержали ОК (α -ГХЦГ, γ -ГХЦГ, ДДЕ и ДДТ (табл.).

Пробы муки, полученные из зерна, выращенного в Беларуси, содержали ОК (α -ГХЦГ (77 %), γ -ГХЦГ (50 %), ДДЕ (23 %) и ДДТ (21 %). В образцах импортной муки обнаружены ОК α -ГХЦГ (78 %), γ -ГХЦГ (61 %), ДДЕ (23 %) и ДДТ (39 %). Диапазоны содержания ОК ХОП в муке из Республики Беларусь и импортной указаны в таблице. Из полученных данных следует, что качественный и количественный состав ОК ХОП в пробах муки из Республики Беларусь и других стран практически совпадает и намного меньше ДУ [7]. Исследованные образцы муки не содержали β -ГХЦГ; гептахлора, алдрина и ДДД.

Необходимо отметить, что применение капиллярной хроматографической колонки, в отличие от насадочной, позволяет достичь полного разделения более сложной смеси ХОП, содержащей 16 компонентов (вещества перечисляются в порядке увеличения времени удерживания: α -ГХЦГ; β -ГХЦГ; γ -ГХЦГ; δ -ГХЦГ; гептахлор, алдрин, гептахлора эпоксид (изомеры В и А), о,р'-ДДЕ; диэлдрин; р,р'-ДДЕ; о,р' -ДДД; эндрин; р,р' -ДДД; о,р' ДДТ; р,р' -ДДТ). Знание всего спектра ХОП в пищевых продуктах необходимо для экологического контроля за ними, а также для правильного расчета суточной дозы ХОП, приходящейся на человека.

Таким образом, проведенные исследования показали, что использование капиллярной газовой хроматографии предпочтительно при анализе остаточных количеств хлорорганических пестицидов в продуктах питания. В изученных 52 пробах муки из Республики Беларусь и 23 пробах муки из других стран найдены небольшие количества α -ГХЦГ, γ -ГХЦГ, ДДЕ и ДДТ.

Литература

1. Зимоков И.Е., Канишева Т.Т. Хлорорганические пестициды в рыбе и снижение их содержания при кулинарной обработке // Пищевая промышленность. – 1991. – № 5. – С. 88–89.

2. Urdaneta H., Medina B., Ascota Z. Organochlorine compounds in fish from a Fanning Station in the Municipality of Paez, State of Zulia, Venezuela // Bull. Environ. Contam. Toxicol. –1995. –V. 54. –P. 703–710.
3. Waliszewski S.M., Pardio Sedas V.T., Infanzon R.M., Rivera J. Determination of Organochlorine Pesticide Residues in Human Adipose Tissue: 1992 Study in Mexico // Bull. Environ. Contam. Toxicol. –1995. –V. 55. –P. 43–49.
4. Barkatina E.N., Pertsovsky A.L., Murokh V.I., Kolomiets N.D., Shulakovskaya O.V., Navarich O.N., Macarevich V.I. Organochlorine Pesticide Residues in Breast Milk in the Republic of Belarus // Bull. Environ. Contam. Toxicol. –1998. –V. 60. –P. 231–237.
5. Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. –М.: ВО Колос, 1992. –Т. 1. –567 с.
6. Баркатина Е.Н., Мурох В.И., Коломиец Н.Д., Перцовский А.Л., Шуляковская О.В. Газохроматографическое определение остаточных количеств хлорорганических пестицидов в продуктах питания // ЖАХ. –1998. –Т. 53, № 7. –С. 1–5.
7. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. –М.: Изд-во стандартов, 1990. –185 с.

УДК 615.9:617.3

ВОПРОСЫ ГИГИЕНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ОТХОДОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА (ОПП) И ОСАДКОВ СТОЧНЫХ ВОД (ОСВ) В КАЧЕСТВЕ УДОБРЕНИЙ

Г.Б.Барселянц, А.Г.Арзуманян

НИИ гигиены окружающей среды и профилактической
токсикологии; НИИ овоще-бахчевых культур, г. Ереван

Одним из основных звеньев химизации является сбалансированное обеспечение растений необходимыми элементами питания, гарантирующими получение высоких урожаев, полноценной по качеству сельскохозяйственной продукции. Это может быть выполнено за счет применения полных минеральных удобрений (азотных, фосфорных, калийных) и комплекса микроудобрений. Что касается микроудобрений, то их производство на промышленной основе не было налажено в бывшем СССР.

Вопрос: где взять микроудобрения? Микроэлементы являются дефицитными, дорогостоящими металлами, что ограничивает их производство. В связи с этим идут поиски дешевых источников сырья для производства микроудобрений. Такими источниками являются различные отходы. Проблема отходов – это мировая проблема. Во всем мире ежегодно накапливаются многие сотни миллионных тонн только промышленных отходов производства. Куда их девать? Существует в основном три направления их реализации:

1. переработка и обезвреживание;
2. захоронение;
3. утилизация.

Что касается первых двух положений, то это практически не наша компетенция. Нас интересует вопрос извлечения полезных компонентов из отходов с целью их использования для питания растений.

В качестве макро- и микроудобрений могут быть использованы отходы:

1. отходы промышленного производства (ОПП);
2. осадки сточных вод (ОСВ).

Благодаря реализации ОПП и ОСВ сельское хозяйство получает дешевые удобрения от промышленности, снижается себестоимость основной продукции, решается проблема безотходного производства. Получение ценных продуктов за счет утилизации ОПП и ОСВ сопровождается решением задач охраны природы, что позволяет не только уменьшить загрязнение окружающей среды, но и дает значительный технико-экономический эффект. Защита окружающей среды от загрязнения, требования экономики и др. создали предпосылки для использования ОПП и ОСВ в качестве источника для получения макро- и микроудобрений.

Так, например, промышленное производство микроудобрений в США развивается в 3-х направлениях: 1) простые удобрения, имеющие в своем составе один микроэлемент. Используют их под культуры, которые остро нуждаются именно в каком-то одном микроэлементе, т.е. простые микроудобрения узкоцелевые; 2) комплексные удобрения. В их состав входят как макро-, так и микроудобрения. Преимущество этих удобрений перед простыми заключается главным образом в технологии применения и сокращении затрат на внесение; 3) преимущество ОПП заключается в защите окружающей среды от загрязнения и экономическом эффекте.

Минеева В.А. и соавт. в своей статье: «Где взять микроудобрения?» прежде всего останавливаются на ресурсосберегающих технологиях, в которых для производства микроудобрений предлагают использовать разнообразные отходы. Некоторые отходы используют как микроудобрения после минимальной доработки. Почти готовым микроудобрением являются шламы горнообогатительных фабрик. Они содержат практически все микроэлементы.

Для осуществления санитарно-химического контроля за содержанием микроэлементов, т.е. тяжелых металлов в сельскохозяйственной продукции в 1986 г. ГСЭУ МЗ СССР разработаны ПДК свинца, кадмия, мышьяка, ртути, меди, цинка и железа в продовольственном сырье и пищевых продуктах. В своей статье о нормировании содержания тяжелых металлов Ильин В.Б. пишет, что в настоящее время накоплен некоторый предварительный материал, характеризующий область критических концентраций тяжелых металлов в наземной массе растений. Интервалы критических концентраций металлов в растениях, несмотря на то, что они получены разными авторами для каждого металла, достаточно близки. Разумеется, что области критических концентраций еще не сами ПДК, однако они несут существенную информацию практического плана как для поиска ПДК, так и для предварительной оценки степени загрязнения почвенного покрова.

Что касается осадков сточных вод, то их с полным правом можно отнести к универсальным органоминеральным удобрениям. ОСВ содержат в своем составе комплекс органических, минеральных макро-и микроэлементов и ряд других компонентов, необходимых для роста, развития и питания растений. В большинстве цивилизованных стран мира от 30 до 70 % ОСВ используются в сельском хозяйстве.

По данным министерства коммунального хозяйства Литвы, на очистных сооружениях ежедневно накапливается до 6 тыс. м³ осадка городских сточных вод. В осадке кроме органических веществ и элементов питания растений содержатся соли тяжелых металлов: молибдена, меди, марганца, никеля, свинца и др. Результаты проведенных санитарно-химических и агрохимических исследований позволили авторам рекомендовать использование осадков из расчета 5–10 т/га сухого вещества.

По данным Чегринцев Г.Я., в ОСВ наибольшую опасность представляют пять металлов: цинк, медь, свинец, никель и хром. Результаты исследований показали: 1. токсическое влияние на

биоценоз почвы оказывают высокие концентрации металлов, которые не могут быть достигнуты при внесении ОСВ из расчета обеспечения растений элементами питания; 2. гигиенический критерий, определяющий возможность и условия применения ОСВ в сельском хозяйстве – это уровень накопления тяжелых металлов в сельскохозяйственной продукции. Результаты исследований позволили авторам рекомендовать допустимые уровни одновременного внесения в почву ряда металлов с ОСВ в течение одного вегетационного периода в кг/га: цинк – 9,0; медь – 2,0; марганец – 13,0; свинец – 0,5; никель – 1,0; хром – 5,0.

Положительный опыт по использованию ОСВ в качестве удобрений без ущерба для окружающей среды накоплен в ФРГ, где федеральными властями издано распоряжение относительно утилизации ОСВ. Установлены предельно допустимые дозы внесения ОСВ в почву – 1,7 т/га сухого вещества. Ими проведены агрохимические исследования, которые показали, что при внесении в течение 3-х лет ОСВ в почву в дозе 5 т/га не отмечалось повышения содержания солей тяжелых металлов в почве.

Наш институт имеет значительный опыт по токсиколого-гигиенической оценке ОПП, которые поступали на протяжении более 15 лет из различных промышленных районов бывшего союза. Это позволило нам разработать и регламентировать применение более 30 промышленных отходов.

Параллельно с этим проводились исследования и ОСВ. В настоящее время нами изучаются ОСВ станции аэрации г. Еревана.

На основании результатов токсиколого-гигиенических, санитарно-химических и агрохимических исследований нами установлено, что ОСВ относятся к малотоксичным соединениям со слабо выраженными кумулятивными свойствами и кожно-резорбтивным действием. Установлено улучшение вкусовых качеств и тенденция к увеличению витамина С в опытных образцах томатов. Отмечается увеличение урожайности в зависимости от дозы вносимых в почву ОСВ от 9 до 18 %. Оптимальная доза внесения ОСВ в почву составляет 4 и 5 т/га.

Таким образом, на основании вышеизложенного для разработки регламентов безопасного применения ОПП и ОСВ в качестве удобрений мы рекомендуем следующие методические подходы.

1. Необходимо иметь: а) сведения о их физико-химических свойствах, рецептурном составе, ГОСТ или ТУ; б) заключение агрохимической службы об эффективности применения рекомендуемого ОПП или ОСВ в сельском хозяйстве; в) препаративную форму ОПП или ОСВ, норму расхода на единицу площади, кратность обработки, срок последней обработки до сбора урожая.

2. При выдаче рекомендации о возможности применения ОПП или ОСВ в качестве удобрений обязательным условием должно быть указание (для каждого изучаемого продукта), какие компоненты необходимо контролировать в растительных продуктах.

3. ОПП или ОСВ, содержащие вещества, обладающие канцерогенной или мутагенной активностью, к использованию не допускаются, если не будет обеспечена потеря биологической активности, что должно быть подтверждено соответствующими методами физико-химического анализа и токсикологическими исследованиями.

4. Контроль за качеством растительных пищевых продуктов, выращенных с применением ОПП или ОСВ, должен осуществляться зональными контрольно-токсикологическими лабораториями станции защиты растений и санитарно-эпидемиологическими станциями.

5. Схема и объем токсикологических исследований ОПП и ОСВ определяется в зависимости от их состава и возможных путей поступления в организм.

6. Для токсикологической характеристики ОСВ необходимы исследования на микрофлору и гельминтоношение, а ОПП – на радиационную активность.

7. Для гигиенической оценки растительных пищевых продуктов, выращенных с применением ОПП или ОСВ, обязательным условием является изучение их органолептических свойств и химического состава.

8. Учитывая, что ОПП и ОСВ являются многокомпонентными соединениями и могут содержать различные токсические примеси, которые не определяются доступными методами исследования, необходима постановка биологического эксперимента при скармливании лабораторным животным продукции, выращенной с применением изучаемых ОПП или ОСВ.

9. Продолжительность биологического эксперимента 10–12 месяцев для зерновых культур. В случае, если ОПП или ОСВ предназначены для применения под сезонные культуры и чело-

век их употребляет не продолжительное время (3–5 месяцев в году), срок эксперимента может быть сокращен.

10. При постановке биологического эксперимента подопытные животные получают испытываемые пищевые продукты в количествах, соответствующих их суточному пищевому рациону в том случае, если этот продукт входит в состав их рациона. Если пищевой продукт не входит в состав рациона животных, его скармливают в количествах, соответствующих максимальному потреблению человеком в пересчете на 1 кг массы тела.

На основании токсиколого-гигиенических и санитарно-химических исследований выдается заключение о возможности применения конкретно для данного отхода промышленного производства или осадков сточных вод в качестве удобрения.

УДК 613.64:546.562:678.632

МЕТОД ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОЛА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ФЕНОПЛАСТОВ

И.В.Беляева

ГП НИИ медико-экологических проблем Донбасса
и угольной промышленности, г. Донецк

Фенопласты применяются в качестве материалов для тепловой и коррозионной защиты, для производства различных радио- и электротехнических деталей с диэлектрическими свойствами, а также как конструкционный материал в машиностроении.

Получают фенопласты поликонденсацией фенола и формальдегида. При их производстве и переработке в воздух рабочей зоны будут выделяться фенол, формальдегид, пары отвердителя. Поэтому, исходя из требований техники безопасности при производстве и переработке пластмасс, необходимо проводить контроль воздуха рабочей зоны на содержание вредных веществ, в частности, фенола.

© И.В.Беляева, 1998

Фенол является сильным нервным ядом. Острое ингаляционное отравление отмечалось при концентрации его в воздухе на уровне 8–12 мг/м³. ПДК в воздухе рабочей зоны 0,3 мг/м³ [1].

Учитывая высокую токсичность фенола и возможность аварийных ситуаций на производстве, актуально применение химических газоопределителей, позволяющих оперативно определять концентрации фенола в воздухе рабочей зоны непосредственно в месте отбора пробы лицами, не имеющими специальной подготовки.

Химический газоопределитель представляет собой портативный прибор, состоящий из индикаторной трубки (ИТ), которая является измерительной частью прибора, и сильфонного аспиратора АМ-5, служащего для отбора пробы воздуха. Определяемое вещество, проходя через индикаторную трубку, взаимодействует с химическим реагентом, нанесенным на твердый инертный носитель. При этом происходит изменение окраски индикаторной массы. По длине слоя индикаторной массы, изменившей окраску, судят о концентрации вещества в воздухе.

Целью данной работы была разработка индикаторной массы для определения фенола в воздухе рабочей зоны. В настоящее время известно более двадцати цветных химических реакций для качественного и количественного определения фенола [2, 3], протекающих в растворах. Нами в процессе разработки индикаторной массы были опробованы только те реакции, которые протекают достаточно быстро на твердом носителе при обычных условиях, т.е. не требуют нагревания реакционной смеси, наличия легко летучих растворителей и др.

1. Реакция азосочетания фенола с фторборатом 4-нитрофенилдиазония. При работе с этим реагентом было установлено, что он разлагается в буферных растворах (тетраборатных и ацетатных), которые необходимы для создания щелочной реакции среды. Кроме того, при сушке индикаторной массы при температуре 80 °С этот реагент подвергался термическому разложению. Нанесение на твердый носитель порошка фторбората 4-нитрофенилдиазония не позволило получить индикаторную массу, определяющую фенол в концентрациях ниже 30 мг/м³.

2. Реакция взаимодействия фенола с 2,6-дибромхинонхлориминном (реактивом Гиббса). При нанесении раствора реактива Гиббса на твердый носитель было установлено, что этот реагент разлагается в ацетатном буферном растворе, ограниченное время устойчив в тетраборатном растворе.

Это приводило к быстрой потере реакционных свойств индикаторной массы. Нанесение реактива Гиббса на твердый носитель в виде порошка не позволило получить индикаторную массу, достаточно быстро реагирующую с фенолом. Твердофазная реакция фенола с реактивом Гиббса происходит очень медленно. По данным И.М. Коренмана [2] при малых количествах фенола максимальная окраска наблюдается только через несколько часов.

3. Реакция фенола с 4-аминоантипирином. Данная реакция отличается достаточно высокой чувствительностью. Она протекает с участием феррицианида железа при $\text{pH}=9-10$ с образованием антипирилхинонимина.

Однако при разработке индикаторной массы было установлено, что при нанесении на твердый носитель растворов 4-аминоантипирина и феррицианида железа (в отсутствие фенола), протекает окислительно-восстановительная реакция между исходными реагентами, после чего данная индикаторная масса не изменяет своей окраски при взаимодействии с фенолом.

4. Реакция фенола с п-диметиламинобензальдегидом и хлоридом железа. Индикаторная масса, полученная в результате нанесения на твердый носитель этих реагентов, имела низкую чувствительность по отношению к фенолу. При концентрации фенола на уровне 30 мг/м^3 наблюдались малоинтенсивные переходы окраски от желтого цвета к оранжевому.

5. Реакция фенола с фосформолибденовой синью. Данная реакция имеет достаточно высокую чувствительность по отношению к фенолу. При действии $0,05 \text{ мкг}$ фенола образуется молибденовая синь за счет восстановления молибдена, входящего в комплексный анион фосформолибденовой кислоты. Однако индикаторная масса, полученная путем обработки твердого носителя раствором фосформолибденовой кислоты при избытке аммиака, не была селективной по отношению к фенолу и реагировала со многими ароматическими углеводородами.

6. Реакция фенола с сульфатом церия. Сульфат церия – сильный окислитель, поэтому он восстанавливается слабым восстановителем, каковым является фенол. При взаимодействии фенола с раствором сульфата церия в концентрированной серной кислоте, нанесенным на твердый носитель, происходит изменение окраски из желтой в коричневую. Данная индикаторная масса была достаточно селективной, давала контрастный переход окраски индикаторной массы и позволяла определять фенол в присутствии бензола, толуола, формальдегида, окси-

дов азота, оксидов углерода, диоксида серы. Однако основным недостатком данной индикаторной массы была низкая чувствительность определения фенола. Нижний предел определения фенола составлял 7 мг/м³.

7. Реакция фенола с метаванадатом алюминия. Как показали исследования, только индикаторная масса на основе метаванадата алюминия в серной кислоте позволяет определять фенол на уровне 1 мг/м³. В результате протекания окислительно-восстановительной реакции происходит изменение степени окисления ванадия, сопровождающееся переходом окраски из желтой в серую.

Для разработки оптимальной рецептуры индикаторной массы на основе метаванадата алюминия был поставлен дробный факторный эксперимент 2⁴⁻¹ и получено уравнение зависимости длины изменившего окраску слоя индикаторной массы от следующих параметров:

$$L = 39,16 + 35,0X_1 + 2,9X_2 - 8,1X_3X_4, \quad (1)$$

где L – длина слоя индикаторной массы, изменившей окраску после реакции с фенолом,

X_1 – диаметр твердого носителя, мм;

X_2 – массовая доля серной кислоты, %;

X_3 – массовая доля метаванадата алюминия, %;

X_4 – объем наносимого на 5 г твердого носителя раствора метаванадата алюминия, см³.

Анализ уравнения (1) показывает, что увеличение диаметра твердого носителя и концентрации серной кислоты приводит к увеличению длины окрашенного слоя, а увеличение концентрации метаванадата алюминия и объема раствора, наносимого на твердый носитель, приводит к уменьшению длины окрашенного слоя.

Твердый носитель представляет собой механическую смесь измельченных силикагеля (марка КСМ № 6С) фракции 0,3–0,5 мм и стеклянного порошка фракции 0,5–0,7 мм. Раствор метаванадата алюминия с массовой долей 0,4 %, приготовленный в 3,5 % растворе серной кислоты, наносят на стеклянный порошок в количестве 0,06 см³ на 1 г носителя.

Полученную массу сушат до сыпучего состояния в сушильном шкафу при температуре 80 °С. Силикагель насыщают концентрированной серной кислотой и смешивают с подготовленным стеклянным порошком. Силикагель, насыщенный кон-

центрированной серной кислотой, служит для создания необходимого для реакции окислительно-восстановительного потенциала. Полученной индикаторной массой заполняют стеклянные трубки диаметром 5,5 мм.

Изучение зависимости длины изменившего окраску слоя индикаторной массы от концентрации фенола проводили с помощью поверочных газовых смесей, полученных на образцовом генераторе паров фенола 669 ГН-02 производства АО «Украналит». Градуировка индикаторных трубок проводилась при следующих значениях концентраций фенола: 1,3; 3,5; 5,8; 7,3; 10,2; 17,0 мг/м³ при отборе 2 дм³ поверочной газовой смеси (20 ходов аспиратора АМ-5). Полученные данные были обработаны по методу наименьших квадратов и получена зависимость длины изменившего окраску слоя индикаторной массы (L) от концентрации фенола (C) (ур. 2).

$$L = 2,468 C \quad (2)$$

На основании этих данных был рассчитан градуировочный график и построена измерительная шкала индикаторной трубки для определения фенола в воздухе рабочей зоны в диапазоне концентраций от 1 до 12 мг/м³ при отборе 2 дм³ воздуха.

Основной метрологической характеристикой газоопределивателя является относительная основная погрешность измерения, которая включает в себя погрешность аспиратора, погрешность построения градуировочного графика индикаторной трубки, погрешность приготовления поверочной газовой смеси, погрешность приготовления растворов реагентов. Методами математической статистики была рассчитана погрешность измерения, которая составила ± 21 %.

Т.о., разработанный химический газоопределиватель фенола позволяет оперативно определять фенол в воздухе рабочей зоны в диапазоне концентраций от 1 до 12 мг/м³ в присутствии формальдегида, бензола, толуола, оксидов азота, диоксида серы, оксида углерода с погрешностью, не превышающей согласно ГОСТ 12.1.005–88 суммарной погрешности измерения, равной ± 25 %.

Литература

1. Вредные вещества в промышленности. Т.1. Органические вещества / под ред. Н.В.Лазарева, Э.Н.Левиной. – Л.: Химия, 1976. –592 с.
2. И.М.Коренман. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. –М.: Химия, 1975. –359 с.

З.В.Губен-Вейль. Методы органической химии. Т. 2. —М.: Госхимиздат, 1963. — 836 с.

4. Инструментальный метод определения фенолов в объектах окружающей среды/ В.А.Кремер, А.М.Боровских., Н.А.Бенедис и др.// Сер. Охрана окруж, среды и рац. использ, природ, ресурсов/ НИИТЭХИМ. —1984. —№ 5. —С. 1–41.

УДК 615.9:576.5

МЕТОДЫ ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ ТЕСТ-ОБЪЕКТА ТЕТРАНЫМЕНА PYRIFORMIS

А.С.Богдан

Белорусский НИ санитарно-гигиенический институт,
г. Минск

В силу широкой химизации всех отраслей народного хозяйства, а также особенностей экологической ситуации, сложившейся к настоящему времени в значительной части регионов, человек подвергается сочетанному воздействию многокомпонентной смеси ксенобиотиков, основная часть которых поступает в организм трансалиментарным путем, и радиации. В этих условиях наряду с необходимостью совершенствования системы гигиенического регламентирования и оценки загрязнения окружающей среды весьма актуальной является задача разработки теоретических основ и методических подходов к оценке биологического действия загрязнителей окружающей среды, а также препаратов, предназначенных для минимизации их отрицательного действия на организм. При этом гигиенически и биологически значимыми являются концентрации препаратов, как близкие к предельно допустимым (так называемые факторы малой интенсивности), так и сверхмалые дозы (10^{-13} М и ниже), когда перестает работать закон действующих масс Вант-Гоффа.

Эти задачи сложно решить в рамках традиционной системы гигиенической регламентации в силу ее трудоемкости, длительности и дороговизны. Совершенствование этой системы пред-

полагает широкое использование экспрессных методов оценки химических веществ и биотестирования объектов окружающей среды.

В итоге двадцатилетней разработки и апробации экспрессных методов гигиенических исследований на популяции одноклеточных организмов инфузорий *Tetrahymena pyriformis* нами разработана методология комплексной биологической оценки объектов природного и искусственного происхождения, позволяющая за непродолжительное время и с незначительными материальными затратами получить результаты, коррелирующие с данными опытов на теплокровных животных.

Принцип методов заключается в анализе характера роста популяции *Tetrahymena pyriformis*, развивающейся в среде культивирования, содержащей исследуемые объекты. Изменения в процессах жизнедеятельности организма на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях сопровождаются изменениями скорости роста клетки, организма, популяции. Учитывая, что рост животных, растений, популяций подчиняется одним законам, анализ и количественная оценка изменений скорости роста популяции *Tetrahymena pyriformis*, происходящих под влиянием факторов химической и физической природы, позволяет выявить общебиологические закономерности воздействия этих факторов на организм. Поэтому токсиколого-гигиенические исследования на *Tetrahymena pyriformis* имеют как научное значение, позволяя раскрыть некоторые закономерности воздействия токсикантов и биологически активных веществ на организм, носящие общебиологический характер, так и практическое, ускоряя процедуру регламентирования химических веществ и биотестирования объектов окружающей среды.

Методическая схема включает методы, позволяющие осуществить полную токсиколого-гигиеническую оценку химических веществ в остром, подостром, хроническом и пролонгированном экспериментах; оценить воздействие препаратов и их комбинаций в малых и сверхмалых дозах; синтетические материалы хозяйственного, бытового и медицинского назначения; оценить технологии выращивания, переработки и хранения продуктов питания; материалы, контактирующие с пищевыми продуктами; пищевые добавки технологического и лечебно-профилактического назначения; препараты лечебно-профилактического назначения, предназначенные для повышения устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов

химической и физической природы; осуществить биотестирование объектов окружающей среды и оценить эффективность природоохранных мероприятий.

Основные этапы исследования

1. Первичная токсикологическая оценка осуществляется на популяции *Tetrahymena pyriformis* в стационарной фазе роста. Эффект токсического действия учитывается по реакции «жизнь-смерть». Первичной токсикологической оценке подвергаются вещества, проходящие гигиеническую регламентацию; сырье, предназначенное для производства лечебно-профилактических препаратов и пищевых добавок; полимеры медицинского назначения и контактирующие с пищевыми продуктами; загрязненные продукты питания и объекты окружающей среды. Оценивается острая, подострая, хроническая токсичность; комбинированное действие многокомпонентных смесей; определяется пороговая доза, рассчитываются LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , $K_{кум}$, $K_{к.д.}$.

Продукты питания, питьевая вода, вытяжки из полимерных материалов, проявившие токсичность в остром эксперименте, не могут быть использованы по назначению и дальнейшему исследованию не подлежат. Остальные объекты проходят дальнейшие этапы исследования.

2. Биологическая оценка объектов в хроническом эксперименте осуществляется на популяции *Tetrahymena pyriformis* в лаг-фазе, логарифмической фазе, фазе замедленного роста до ее вступления в стационарную фазу роста. В хроническом эксперименте оцениваются препараты, прошедшие токсикометрию в остром эксперименте; пищевые продукты, вытяжки из полимерных материалов, не проявившие токсичности в остром эксперименте; исследуется пищевая ценность продуктов питания и изучаются протекторные свойства препаратов и продуктов лечебно-профилактического назначения; осуществляется биотестирование объектов окружающей среды, не проявивших токсичности в остром эксперименте.

В хроническом эксперименте для всех исследуемых объектов определяют показатели, характеризующие закономерности роста популяций (число организмов, число поколений, время генерации, мгновенная скорость роста); анализируют кривую роста популяции; изучают адаптогенные (Кад), иммуномодулирующие свойства (оценка в баллах) исследуемых объектов; оценивают комбинированное действие многокомпонентных смесей (Кк.д.). Для регламентируемых препаратов определяют пороговую дозу. При исследовании пищевых продуктов допол-

нительно определяют показатели их биологической и пищевой ценности (коэффициенты эффективности белка, корма, стандартизованная и относительная биологическая ценность, биологическая эффективность). При изучении пищевых добавок и препаратов лечебно-профилактического назначения исследуют их защитное действие при лучевом и химическом повреждении, оценивая в %.

Объекты, оказавшие отрицательное воздействие на *Tetrahymena pyriformis* в хроническом эксперименте, не могут быть использованы по назначению и дальнейшему исследованию не подлежат. Остальные объекты исследуются в пролонгированном эксперименте.

3. Биологическая оценка объектов в пролонгированном эксперименте осуществляется при семикратном (что соответствует семи поколениям теплокровных животных) пересеве популяции *Tetrahymena pyriformis* в логарифмической фазе роста, культивируемой в среде, содержащей исследуемые препараты, в свежеприготовленную среду, содержащую препараты в тех же концентрациях. В пролонгированном эксперименте оцениваются препараты, проходящие гигиеническую регламентацию, после их оценки в остром и хроническом экспериментах; продукты питания, вытяжки из полимерных материалов, вода и другие объекты окружающей среды, не проявившие токсичности в хроническом эксперименте; пищевые добавки и препараты лечебно-профилактического назначения.

В пролонгированном эксперименте исследуются те же показатели, что и в хроническом. Дополнительно рассчитывается показатель, характеризующий резерв адаптационных возможностей популяции и исследуется мутагенная активность объектов. На основании анализа полученных результатов рассчитывается ДСД (допустимая суточная доза). По результатам оценки проведенных исследований :

- оформляется биологический паспорт на исследованные препараты; осуществляется отбор препаратов, рекомендуемых к внедрению в народное хозяйство и проходящих затем, при необходимости, более углубленное исследование на теплокровных животных;

- дается заключение о возможности применения полимерных и других синтетических материалов в быту, пищевой и медицинской промышленности;

- дается заключение о возможности применения новых технологий в производстве продуктов питания;

– делается заключение об эффективности препаратов, пищевых добавок и продуктов лечебно-профилактического назначения и даются рекомендации по их применению;

– дается заключение о качестве объектов окружающей среды и эффективности природоохранных мероприятий.

Разработанными методами осуществлена биологическая оценка ряда токсикантов и биологически активных веществ в диапазоне концентраций 10^{-23} – 10^{-1} М/л.

Изучение влияния биологически активных веществ на такой показатель как скорость роста популяции выявило фазовые колебания периодов стимуляции и угнетения роста по мере увеличения концентрации препаратов или времени экспозиции. При этом пик активности выявлен для концентраций 10^{-13} – 10^{-18} М/л (сверхмалые), затем активность снижается и не обнаруживается вовсе; равная или более высокая достигается лишь при увеличении концентрации до 10^{-6} – 10^{-4} М/л (факторы малой интенсивности). Затем наступает токсичный эффект, увеличивающийся пропорционально увеличению концентрации препарата.

Анализ результатов, полученных на популяции одноклеточных организмов, сопоставление их с результатами, полученными в экспериментах на растительных организмах и на теплокровных животных, позволяют сделать вывод о разном механизме действия препаратов в малых и в сверхмалых дозах, несмотря на схожесть физиологического проявления. Этот вывод подтверждают результаты пролонгированного эксперимента с количественной оценкой адаптационных механизмов. Первоначальная стимуляция процессов адаптации низкими концентрациями препаратов завершается их срывом при длительном воздействии препарата. Те же препараты в сверхмалых дозах часто приводят к увеличению адаптационного потенциала и повышению устойчивости организма к действию вредных факторов.

Общий характер ответа биологических объектов на действие биологически активных веществ позволяет рекомендовать разработанные нами методы для осуществления комплексной биологической оценки объектов на *Tetrahymena pyriformis*. Эти разработки представляют интерес как для практической санитарной службы, так и для учреждений, осуществляющих исследования научно-прикладного и фундаментального характера.

ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРАВИЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НИТРИФИКАЦИИ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Ю.А.Бунятян, С.Б.Погосян, М.С.Петросян

НИИ гигиены окружающей среды и профилактической
токсикологии Минздрава РА, г.Ереван

Поиск путей и разработка приемов снижения потерь и повышения эффективности азота удобрений идут в нескольких направлениях: это и совершенствование агротехнических приемов, и создание удобрений с контролируемой скоростью высвобождения азота, и непосредственное воздействие на процессы, вызывающие потери азота удобрений из почвы. Одним из приемов последнего пути является использование ингибиторов нитрификации (ИН). ИН вносятся в небольших количествах совместно с аммонийным азотом, чаще с карбамидом, селективно подавляют жизнедеятельность нитрифицирующих микроорганизмов, обеспечивают временную консервацию азота в аммонийной форме до периода интенсивного потребления его сельскохозяйственными культурами. При этом ограничиваются потери азота удобрений в газообразной форме, как за счет биологической и хемоденитрификации, так и за счет вымывания нитратов из почвы, повышаются размеры и продуктивность усвоения внесенного азота растениями.

Транслокация в растения из почвы является одним из путей появления нежелательных веществ в растении, что и несет в себе потенциальную опасность для потребителей продуктов питания. Степень опасности ИН, как и др. агрохимических токсикантов, определяется частотой обнаружения и их уровнем в продуктах питания. Известно, что уровень содержания остаточных количеств (ОК) в продуктах питания обусловлен физико-химическими и др. свойствами соединений. Однако кроме непосредственных факторов, таящих в себе опасность для здоровья человека и окружающей среды, объекты наших исследований: ИН пиразолового ряда – 1-карбамоил-3(5)-метилпиразол (КМП), N-гидроксиметил-3(5)-метилпиразол (ГММП) и

триазол – 4-амино-1,2,4-триазол (АТГ), имеют способность включаться в сложные естественные процессы и определенным образом влиять на биологическое равновесие природных систем, в частности, на азотный обмен почвы. Последним и обусловлено их применение.

ИН в сельском хозяйстве применяются как в смеси с карбамидом в виде гранул с нанесенным ИН, где последний составляет 2% от азота карбамида (Nк), так и отдельно. Как правило, удобрения вносят в почву в 1 или 2-ой декаде мая однократно до посевов, глубина заделки удобрения с ИН 8–10 см. При раздельном применении сначала вносят в почву удобрения, а затем в тот же день на поверхность почвы наносят ИН в виде суспензии.

В лабораторных условиях испытывались ИН с карбамидом в разных вариантах: Nк 60 + КМП, Nк 90 + КМП, Nк 120 + КМП, аналогично для ГММП и Nк 90 + АТГ, Nк 180 + АТГ, Nк 270 кг/га + АТГ и множество других.

Нами проанализировано свыше 2000 образцов сельскохозяйственной продукции, в том числе пробы риса (зерно и растения), картофеля, огурцов, томатов, капусты, свеклы, моркови, дыни, арбуза, шпината, лука и др., выращенных в различных географических зонах бывшего Союза культурах, на различных типах почвы (чернозем, дерново-подзолистая, серозем и др.) в разные стадии вегетации, при различных нормах расхода ИН как в смеси, так и раздельно. Наряду с этим анализировались образцы различных видов почвы, на которых вышеуказанная сельскохозяйственная продукция была выращена, а также образцы дренажных вод и близлежащих водоемов.

Результаты исследований показали, что по органолептическим показателям (внешний вид, цвет, запах, привкус) качество опытных образцов не отличалось от таковых в контроле. Все образцы риса белого цвета (единичные зерна с цветными оттенками), без постороннего запаха и привкуса. Как показало исследование, применение карбамида, модифицированного КМП и ГММП во всех вариантах, не оказывало существенного влияния на влажность риса. Обнаруженные некоторые изменения в опытных образцах риса не имеют существенного значения, так как укладываются в допустимые колебания.

При определении кислотности, характеризующей свежесть риса, обнаружено повышение ее в вариантах Nк 90 + КМП, Nк 90 + ГММП.

Во всех вариантах опыта (за исключением Nk 90 + КМП) обнаружено повышенное содержание крахмала на 7–13 % по сравнению с контролем. Зольность опытных образцов существенно не отличалась от контрольных.

Таким образом, по большинству изученных показателей лучшим качеством обладает продукция, выращенная в вариантах Nk 60 + КМП и Nk 60 + ГММП.

Применение под капусту тех же вариантов и 2 % АТГ приводит к повышению содержания витамина С и сахара и снижению кислотности.

Внесение 4 % КМП под капусту тех же сортов ухудшает синтез витамина С, снижая его содержание на 17,6 %.

Применение ИН под морковь приводит к повышению содержания каротина, витамина С и сахара.

Результаты анализа образцов сельскохозяйственной продукции, почвы, воды на предмет содержания ОК ИН и нитратов при применении различных доз ИН показывают, что в товарно-зрелой продукции они не обнаруживаются. Качество и пищевая ценность сельскохозяйственной продукции, выращенной с применением ИН, в большинстве случаев, не ухудшались. Однако, в ряде случаев в опытных образцах были обнаружены значительно большие количества нитратов, чем в контрольных.

Тщательность постановки многочисленными авторами вегетационных и иных лабораторных исследований с ИН, в том числе и с КМП, ГММП, АТГ выявило не вызывающее сомнений высокое положительное влияние ИН на эффективность карбамида при одновременном снижении концентраций нитратов в товарной продукции сельскохозяйственного производства. Однако при переходе к полевым и иным испытаниям ИН многофакторность и невладение агрохимическими и климатическими ситуациями в ряде случаев приводит к нежелательным последствиям, в частности, в отношении накопления нитратов в растениях, что противоречит ранее выявленной в условиях лаборатории логике применения ИН.

Несоответствие норм карбамида и ИН без учета уреазной активности почв, несоблюдение сроков внесения удобрения совместно с ИН исходя из почвенных факторов, без учета сроков вегетации выращиваемой культуры, игнорирование фактора относительной предпочтительности для растений той или иной формы азота, отсутствие четкой картины реального состояния активности ферментов почв, незнание физико-химических характеристик стабильности ИН в каждом конкретном случае,

чрезмерное накопление аммонийной формы азота, приводящее к вспышке общей биологической активности и ранней деградации ИН и, как следствие, к усилению процессов нитрификации – все это и многие другие факторы могут привести и приводят к обратному эффекту в аспекте накопления нитратов в растении, что, во-первых, неблагоприятно сказывается на химическом составе растения, во-вторых, создает негативное отношение к ИН что приводит к необоснованному отказу от столь необходимых как в агротехническом и экономическом, так и эколого-гигиеническом аспектах препаратов.

В связи с этим сельскохозяйственные испытания ИН на сегодняшний день еще не выявили всех значимых факторов их эффективного и безопасного применения, а также вопросы использования того или иного ИН в дальнейшем.

Органам Госсаннадзора рекомендуется при контроле товарной продукции, выращенной с применением ИН, определять их ОК, контролировать уровни содержания нитратов, по количествам которых можно судить о нарушениях регламентов и технологии применения ИН.

УДК 615.9172/'9+543/632.911

ТОКСИКО-КИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ИНГИБИТОРОВ НИТРИФИКАЦИИ (ИН) В ОРГАНИЗМЕ ТЕПЛОКРОВНЫХ

*Ю.А.Бунятян, С.Б.Погосян,
М.С.Петросян, С.А.Джагацпанян*

НИИ гигиены окружающей среды и профилактической
токсикологии Минздрава РА, г. Ереван

Для уяснения процессов перемещения и метаболизма токсических веществ в организме и сопоставления концентраций ксенобиотиков с соответствующими токсическими эффектами, полученными при токсикологических исследованиях, важную роль играют модели. Для построения математического аналога процесса прохождения вещества через столь сложную систему,

какой является животный организм, последний должен быть мысленно упрощен, расчленен на более простые части. Для описания динамики концентраций ИН в организме мы избрали одночастевую модель токсикокинетики, где в качестве единственной части избрана ее центральная часть – плазма крови, однако модель усложнена тем, что избран внесосудистый путь введения ксенобиотиков (перорально), т.е. учитывается процесс всасывания (абсорбция). Эта модель наиболее проста и наряду с обычными упрощениями предусматривает еще одно – организм единое целое и уменьшение концентрации препаратов в крови описывается с помощью одной константы скорости – константы элиминации. Несомненно, подобное упрощение модели скажется на точности, так как пренебрегается многосторонними процессами обмена между частями организма. Однако эта неточность в деталях компенсируется простотой расчетов, экспрессностью, которые приводят, несмотря на упрощения, к объективным результатам. При внесосудистом введении препарата концентрация его в крови при всасывании возрастает и, пройдя через максимум, наблюдается ее падение. Таким образом, в нашем случае задача сводится к математическому описанию процессов изменения содержания вещества в крови при постепенном всасывании его известного количества (D) и одновременного выделения. Итоговый закон – окончательный вид искомой функции, описывающей поведение вещества в однофазной биологической системе при условии экспоненциального поступления в систему известной дозы вещества и последующего удаления его по аналогичному закону, описывается уравнением:

$$Y = D \frac{K}{N - k} (e^{-kt} - e^{-Nt})$$

Как видно из уравнения, решение его сводится к определению двух констант: константы абсорбции (k) и константы элиминации (N), что возможно многочисленными методами кинетических расчетов, базирующихся на определении времени полунасыщения (полуабсорбции) и полувыведения (полуэлиминации) из экспериментальных данных по поступлению и выведению вещества, представленных в виде графиков в координатах «концентрация-время» или «lg концентрации-время» или иным расчетным методом, заключающимся в подборе концентраций на графике в точках t , $2t$, $3t$, удовлетворяющих определенным условиям.

В предварительном эксперименте были выявлены оптимальные экспозиции отбора проб биологического материала (кровь, печень, почки, сердце, легкие, селезенка, мозг, моча, кал) с учетом проведенных ранее токсикологических исследований, а затем был поставлен основной эксперимент на половозрелых крысах. Исследованию подверглись четыре ингибитора нитрификации (ИН): 1-карбамоил-3(5)-метилпиразол (КМП), N-гидроксиметил-3(5) - метилпиразол (ГММП), 4-амино-1,2,4-триазол (АТГ) и 2-хлор-6-(трихлорметил)-пиридин (нитрапиридин - НП). Исследования проводились с использованием трех доз для каждого ИН ($1/2$, $1/5$, $1/10$ от LD_{50}). В каждой из экспозиций для каждой дозы отдельного ИН исследовался усредненный биоматериал группы животных из 6 особей. На основании полученных данных построены графики зависимости «концентрация-время» и определены время полунасыщения (полуабсорбции) и полувыведения (полуэлиминации), а затем и соответствующие константы k и N , которые для ряда $НП < ГММП < КМП < АТГ$ составляют соответственно: $k - 0,09, 0,41; 0,87; 1,73$; $N - 0,03; 0,05; 0,08; 0,22$. Для ряда $АТГ < КМП < ГММП < НП$ время полуаосорбции (полунасыщения, полувсасывания) составляет соответственно 0,4; 0,8; 1,7; 7,8 часа, а полуэлиминации (полувыведения) составляет 3,22; 9,2; 12,7; 22 часа.

Выявленные константы позволили математически описать процессы изменения содержания КМП, ГММП, АТГ, НП в крови при постепенном всасывании их известных доз и одновременном выделении, построить кривые процессов абсорбции и элиминации, а также суммарного процесса, вид и форма которых не зависит от дозы, являясь функцией свойств указанных ИН. Графическим и расчетным методами определено время достижения максимального содержания веществ в крови (организме), составляющее соответственно 1,36; 3,02; 5,84; 18,33 часа для ряда $АТГ < КМП < ГММП < НП$, не зависящее от дозы. Рассчитаны величины наибольшего подъема содержания веществ в крови (организме) в зависимости от дозы, вводимой перорально, что напрямую коррелирует с наблюдаемой клиникой острой интоксикации.

Определено расчетное время выведения значимых количеств препаратов из органов и крови с момента введения, которое составляет 4,5; 12,5; 20,0; 33,3 часа соответственно для ряда $АТГ < КМП < ГММП < НП$, что совпадает с результатами эксперимента. Однако незначительные количества препаратов могут

определяться в крови соответственно для того же ряда на 10-11; 3; 5; 4-5 сутки, что вероятно объясняется наличием более стойких связанных форм препарата с субстратами организма (белками, липидами, углеводами).

Установленное в токсикологическом эксперименте отсутствие кумулятивных свойств изучаемых ИН, подтверждено константами элиминации препаратов, кинетическими кривыми, свидетельствующими о невозможности накопления ИН в органах и системах организма подопытных животных.

Ряд токсико-кинетических параметров (площадь под токсико-кинетической кривой, общий клиренс и др.) позволяют при сопоставлении расчетных и экспериментальных данных судить о величинах биодоступности и биоконцентрации при пероральном поступлении определенных доз соединений в организм.

Выявлена прямая связь между дозой препарата, вводимой экспериментальным животным, и рассчитанным временем биологического действия. При этом время биологического действия возрастает для определенных доз в ряду АТГ<КМП<ГММП<НП, что коррелирует с процессом элиминации препаратов.

Проведенные токсико-кинетические исследования позволили дать более точную количественную характеристику токсического действия некоторых ИН пиразолового, триазолового и пиридинового рядов на организм теплокровных.

Литература

1. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Филев В.А. Количественная токсикология. —Л.: Медицина, 1973. —287с.
2. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. —М.: Медицина, 1985. —464 с.

КОНТАМИНАЦИЯ БИОСФЕРЫ ТОКСИЧЕСКИМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ И ЗДОРЬЕ НАСЕЛЕНИЯ В ПРОМЫШЛЕННО РАЗВИТОМ ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

*В.Д.Ванханен, Т.А.Выхованец, В.И.Денисенко,
Г.Я.Гончаров, В.М.Черенков*

Донецкий государственный медицинский университет
им. Горького;
Донецкая областная санитарно-эпидемиологическая
станция

Глобальное загрязнение среды обитания человека токсическими химическими веществами приводит к значительному их накоплению в объектах окружающей среды и дальнейшему поступлению в организм с продуктами питания, водой, воздухом.

В промышленно развитом Донцком регионе с компактным расположением разнопрофильных предприятий, составляющих пятую часть промышленного потенциала Украины, наблюдается высокая степень антропопрессии и денатурализации окружающей среды. Это создает предпосылки и условия для возникновения экологических поражений населения, проявляющихся в различных специфических эффектах действия (эмбриотоксическое, гонадотоксическое, тератогенное и мутагенное), ослаблении иммунной защиты организма, повышенной заболеваемости и смертности.

В связи с изложенным, а также учитывая место человека в экосистеме (завершающее звено в трофической цепи), продолжительность жизни (отягощающий фактор), объем потребляемой пищи и воды (определяющий суммарное суточное поступление в организм ксенобиотиков), становится очевидной актуальность проблемы охраны внутренней среды организма и защиты населения от экологических поражений.

Цель работы – на основе изучения контаминации биосферы и гигиенической оценки ксенобиотической нагрузки на организм в промышленно развитом регионе (на приме Центрального Донбасса) разработать и обосновать систему мер профилактики экологических поражений населения.

Для достижения цели: а) изучено содержание солей тяжелых металлов (ртути, свинца, кадмия, цинка, меди), мышьяка и нитратов в атмосферном воздухе, почве, воде и местных пищевых продуктах; б) оценена ксенобиотическая нагрузка на организм детских и взрослых групп населения и изучены корреляционные связи заболеваемости различных групп населения с содержанием ксенобиотиков в пищевых продуктах; в) разработана и обоснована система мер по обеспечению населения экологически безопасными пищевыми продуктами.

Материалы и методы исследований. Объектами исследований были продукты растительного (овощи, фрукты) и животного (молоко, молочные продукты, мясо, мясные продукты, рыба, жиры и др.) происхождения (6098) проб, а также почва (441 проба), вода источников централизованного водоснабжения (122 пробы), атмосферный воздух (1800 проб). При изучении влияния загрязненности пищевых продуктов на заболеваемость различных возрастных групп населения Донецкого региона, проводился корреляционный и регрессионный анализ (18 районов Донецкой области).

Результаты и обсуждение. По данным содержания ксенобиотиков в атмосферном воздухе, почве и воде наибольший процент проб с превышением регламентов обнаруживали при исследовании почвы. Почва является мощным и активным накопителем ксенобиотиков техногенного происхождения. Она способна трансформировать подвижные водорастворимые формы ксенобиотиков в неподвижные связанные, которые прочно закрепляются почвенными частицами. Наибольший процент проб с превышением регламента отмечался по кадмию (47 %) и мышьяку (34,1 %). Остальные элемент, содержание которых в исследуемых пробах почвы было выше допустимых уровней, расположились в убывающем порядке следующим образом: ртуть (27,7 %), цинк (23,8 %), медь (20,0 %), свинец (18,7 %).

В атмосферном воздухе удельный вес проб с превышением допустимых уровней был наибольший по свинцу (10,0 %) и меди (3,1 %). Ртуть и мышьяк превышали регламенты в 2,9 % и 2,0 % проб соответственно. В исследованных пробах атмосферного воздуха цинк определялся в концентрациях, не превышающих регламент.

Концентрация ксенобиотиков в воде источников централизованного водоснабжения не превышала предельно допустимые уровни. Вместе с тем, содержание ксенобиотиков в воде следует учитывать при определении суммарной ксенобиотической нагрузки на организм.

В результате загрязнения атмосферного воздуха, почвы и воды ксенобиотиками происходит их миграция в продукты питания. В условиях Донецкого промышленного региона в структуре загрязненности пищевых продуктов приоритетные места занимают соли свинца (12,0 %), ртути (6,7 %), меди (6,2 %). Кадмий, цинк и мышьяк содержались в повышенных концентрациях в 3,8 %, 3,3 % и 2,1 % проб соответственно. Содержание нитратов в продуктах растениеводства Донецкого региона превышало регламенты в 16,4 % проб.

Среди солей тяжелых металлов свинец, ртуть и медь являются основными загрязнителями для всех основных групп пищевых продуктов в условиях Донецкого промышленного региона. Изученные продукты по удельному весу проб, в которых количество указанных химических соединений было выше нормы, расположились в убывающем порядке следующим образом: по свинцу – мукомольно-крупяные изделия (62,2 %), хлебо-булочные изделия (32,4 %), мясо (17,1 %); по ртути – молоко (57,5 %), мясо (17,1 %), молочные продукты (15,0 %); по меди – молочные продукты (69,8 %), хлебо-булочные изделия (55,9 %), мясные продукты (37,5 %), мясо (29,3 %), молоко (25,0 %), мукомольно-крупяные изделия (17,4 %).

При изучении суммарного суточного поступления отдельных ксенобиотиков в организм детского и взрослого населения установлено, что поступление кадмия в возрастных группах 7–11 лет составляет 0,060 мг/сутки, 11–14 лет – 0,087 мг/сутки. При этом отмечается превышение безопасного уровня поступления кадмия в возрастной группе 11–14 лет почти на 48 %. Поступление цинка в возрастной группе 1–1,5 лет (в мг/сутки) составляет 3,01, от 1,5 до 3-х лет – 4,4, 5–7 лет – 5,1, 7–11 лет – 6,1, 11–14 лет – 8,3. Общее поступление цинка с рационом превышает суточную потребность в возрасте 1–1,5 лет на 7,7 %, в возрасте 11–14 лет – на 18,8 %. В то же время следует отметить, что в возрастных группах 1,5–7 лет уровень поступления цинка ниже биотической дозы.

Поступление меди с рационом и водой увеличивается с возрастом ребенка и составляет в возрасте 1–1,5 лет – 1,2 мг/сутки, 1,5–3 лет – 1,6 мг/сутки, 3–5 лет – 1,9 мг/сутки, 5–7 лет – 2,1 мг/сутки, 7–11 лет – 2,8 мг/сутки, 11–14 лет – 3,8 мг/сутки. Поступление меди с рационом превышает суточную потребность в возрастной группе 1,5 лет на 27,5–52,1 %, а в возрастной группе 7–14 лет на 24,5–66,4 %.

Общее поступление нитратов в организм всех возрастных групп не превышало допустимых уровней и составило в возрастной группе 1–1,5 лет – 48,5 мг/сутки, увеличиваясь в возрастной группе 11–14 лет до 113,7 мг/сутки. Наибольший удельный вес в поступлении нитратов в организм детей имеют овощи, зелень (37,4 %) и картофель (28,8 %). При этом основными источниками нитратов из овощей являются капуста (34,9 %), свекла (22,9 %), морковь (14,6 %).

Суммарное поступление свинца в 1–3 группах физической активности не превышает безопасные уровни. В группах 4–5 суммарное поступление его составляет соответственно (в мг/сутки) 0,53 и 0,59, что превышает безопасные уровни поступления на 7,4 % и 19,9 %.

В 3, 4, 5 группах физической активности суммарное поступление кадмия составляет соответственно (в мг/сутки) 0,103, 0,122, 0,143, что превышает безопасные уровни на 12 %, 23,3 % и 43,1 %.

Необходимо отметить, что поступление ртути в 4–5 группах физической активности находится на верхней границе безопасных уровней.

В 5 группе физической активности суммарное поступление цинка составляет 12,8 мг/сутки, меди – 15,17 мг/сутки, что превышает безопасные уровни на 7,3 % и 3,5 %.

При анализе суммарного поступления нитратов в организм взрослого человека установлено, что среднесуточное поступление нитратов в организм взрослого населения различных групп физической активности не превысило 50 % безопасного уровня поступления нитратов и составило 107,7 – 142,9 мг/сутки. При этом следует отметить, что при максимальных уровнях содержания нитратов в исследованных продуктах, их суточное поступление может превысить безопасный уровень в 2,5–3 раза.

При изучении влияния загрязненности пищевых продуктов тяжелыми металлами на состояние здоровья детского и взрослого населения Центрального Донбасса установлена средняя корреляционная связь между загрязненностью пищевых продуктов цинком и заболеваниями кожи и подкожно-жировой клетчатки ($\rho = 0,4$), заболеваниями органов пищеварения ($\rho = 0,3$), новообразованиями ($\rho = 0,3$), осложнениями беременности ($\rho = 0,5$), заболеваниями костно-мышечной системы ($\rho = 0,5$), эндокринной системы ($\rho = 0,5$). Положительная корреляционная связь выявлена между содержанием в продуктах мышьяка и заболеваниями костно-мышечной системы ($\rho = 0,3$),

новообразованиями ($\rho=0,3$). Средняя корреляционная связь установлена между загрязненностью пищевых продуктов медью и врожденными аномалиями ($\rho=0,5$); загрязненностью кадмием и заболеваниями кожи ($\rho=0,3$), осложнениями беременности ($\rho=0,3$), врожденными аномалиями ($\rho=0,3$) и новообразованиями ($\rho=0,3$).

В плане профилактики экологических поражений алиментарного генеза населения Донецкого промышленного региона разработана система гигиенического мониторинга, которая включает три основных звена: химический мониторинг, медико-биологический мониторинг, прогноз и обоснование мер профилактики экологических поражений населения ксенобиотиками. На основании описанного гигиенического мониторинга ксенобиотиков в пищевых продуктах и рационах питания разработана комплексная программа «Здоровье и экологически безопасные продукты питания» с учетом разных путей поступления токсичных элементов в пищевые продукты. Программа позволяет реализовать на практике научно обоснованные методы по обеспечению населения Донецкого промышленного региона экологически безопасными пищевыми продуктами.

УДК 615.9;632.95;616.8

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПИРЕТРОИДЫ: ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

С.В.Вековшинина

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Важное место при токсикологическом исследовании пестицидов занимает оценка их нейротоксического действия. По данным ВОЗ при определении пороговых уровней 588 химических соединений для 167 из них (29 %) лимитирующим показателем были неврологические нарушения и изменения поведенческих реакций [1].

Синтетические пиретроиды, относятся к искусственно созданным инсектицидным препаратам с достаточно выраженным нейротоксическим эффектом. Низкие нормы расхода и способность пиретроидов к быстрой биодegradации позволили значительно увеличить объем их использования в сельском хозяйстве и быту (одна треть от общего количества применяемых в мире инсектицидов). Однако одновременно возросла опасность возникновения отравлений людей данными препаратами в результате нарушений правил их применения, а также в случае использования пиретроидов в суицидальных целях, о чем свидетельствуют многочисленные данные литературы [2].

Несмотря на то, что пиретроиды обладают избирательной инсектицидной активностью, нельзя забывать, что они являются нейротропными препаратами и для человека, так как взаимодействуют с молекулами натриевых каналов нейрональных мембран не только насекомых, но и млекопитающих.

По характеру острой токсичности для млекопитающих все пиретроиды делятся на 2 типа. Пиретроиды I типа (пиретрины, аллетрин, перметрин и др.) вызывают гиперактивность, агрессивное поведение и тремор тела животных (Т-синдром). Характерными особенностями нейротоксического действия пиретроидов II типа – цианопиретроидов (дельтаметрин, циперметрин, суми-альфа и др.) являются роющие движения, саливация, хорееатетозы и судорожные припадки (CS-синдром). Таким образом, интоксикации, вызванные пиретроидами, характеризуются, в первую очередь, нарушениями функции нервной системы как наиболее чувствительной к их воздействию.

Ряд симптомов (лицевые парестезии у людей, гиперчувствительность, атаксия) свидетельствуют о вовлечении в патогенез периферических аксонов, что находит свое подтверждение в ряде экспериментальных данных. Так, при воздействии фенвалерата и перметрина в токсических дозах наблюдали аксональное набухание и дегенерацию, а также фрагментацию седалищного нерва крыс [3]. В то же время наши собственные исследования, проведенные на самом чувствительном к возникновению нейропатий виде животных – курах, показали, что синтетические пиретроиды не вызывают развитие парезов и параличей в отдаленные сроки [4]. Согласно результатам, полученным другими авторами в экспериментах на крысах, морфологические изменения в нервах при воздействии пиретроидов (дельтаметрина и циперметрина) были слабо выраженными и не носили дозозависимого характера. Таким образом, большин-

ство исследователей сходятся на том, что серьезные структурные нарушения нервного волокна не являются характерными для нейротоксического действия пиретроидов. Скорее всего, в данном случае мы имеем дело с нарушениями функционального характера.

Одним из важных показателей функционального состояния нервной системы является активность холинэстераз, воздействие которых направлено на расщепление ацетилхолина. Известно, что между токсичностью пиретроидов и их антихолинэстеразными свойствами корреляционная связь почти не прослеживается, в связи с чем нет достаточных оснований рассматривать в качестве механизма их нейротоксического действия ингибирование холинэстераз. В наших исследованиях только один пиретроид – суми-альфа в высокой дозе – $1LD_{50}$ вызывал антихолинэстеразный эффект, что свидетельствует о неспецифичности этого эффекта для нейротоксического действия пиретроидов.

В то же время результаты электрофизиологического исследования (с фиксацией напряжения на мембране) на нейронах улитки показали, что пиретроиды вызывают дозозависимое блокирование ацетилхолиновых рецепторов. Полученные нами данные подтверждают способность пиретроидов вызывать функциональные изменения постсинаптической нейрональной мембраны. Неспецифический и некооперативный характер связывания синтетических пиретроидов с ацетилхолиновыми рецепторами является доказательством воздействия данных препаратов на хемовозбудимые ионные каналы. Высокое сродство пиретроидов при связывании с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами также наблюдали и другие авторы.

Важные открытия в механизме действия пиретроидов были сделаны Narahashi, который показал, что их нейротоксический эффект обусловлен нарушением процесса генерации и распространения возбуждения по нерву [5]. Он установил три эффекта при воздействии пиретроидов на нервную систему беспозвоночных: усиление отрицательного следового потенциала действия нерва; множественные разряды нерва на одиночный стимул; блокирование нервно-мышечной передачи. В дальнейшем было подтверждено аналогичное действие пиретроидных соединений на млекопитающих.

Так, нами было показано, что децис, суми-альфа и цимбуш в дозе $1LD_{50}$ вызвали резкое удлинение абсолютной и относительной рефрактерной фаз как седалищного, так и хвостового нервов крыс и нарушение мионевральной лабильности (сниже-

ние амплитуды потенциалов действия скелетных мышц). В некоторых случаях наблюдалось снижение скорости распространения возбуждения по нерву, возникновение множественных разрядов мышцы на одиночное раздражение нерва.

Наиболее вероятной мишенью нейротоксического действия пиретроидов признаны натриевые каналы. Идентифицировано, по крайней мере, 3 возможных места связывания пиретроидов с натриевыми каналами: цис-, транс- и отрицательное аллостерическое. Влияние пиретроидов на функциональное состояние периферической нервной системы объясняется способностью этих препаратов взаимодействовать с натриевыми каналами нейрональной мембраны и таким образом усиливать активацию входящего натриевого тока в период генерации потенциала действия нейронов, вследствие чего повышается период невозбудимости (рефрактерности) нервного волокна, нарушается генерация импульса в перехватах Ранвье – снижается скорость распространения возбуждения.

Изучение поведенческих реакций в опытах на млекопитающих показало, что пиретроиды также влияют на уровень активности центральной нервной системы, что выражается в угнетении условных и безусловных рефлексов. По данным Crofton и соавт. пиретроиды вызывают доза-зависимое снижение амплитуды и увеличение латентного периода акустической стартл-реакции, а также угнетение двигательной активности крыс в восьмилучевом лабиринте [6]. Нами при исследовании влияния пиретроидов на поведенческую активность крыс в открытом поле было установлено, что такой препарат как суми-альфа в дозе $0,2LD_{50}$ способен вызывать нарушение ориентировочно-исследовательской деятельности крыс, как на стадии неспецифической ориентировки, так и на стадии исследовательской деятельности.

Таким образом, при оценке нейротоксического действия пиретроидов важно учитывать, что пиретроиды практически не влияют на активность холинэстераз, поэтому биохимический метод определения холинэстеразной активности в биосубстратах в данном случае будет не эффективным. Хорошие результаты дает использование электрофизиологического метода, так как механизм действия пиретроидов обусловлен нарушением процессов генерации и распространения возбуждения в нервных волокнах. Способность пиретроидов изменять трансмембранные ионные процессы приводит к снижению общей неспецифической активации головного мозга, что проявляется изменениями

поведенческой активности животных в открытом поле, нарушением формирования условных рефлексов. В связи с этим, поведенческие методики также успешно используются при токсиколого-гигиенической оценке пиретроидов.

Литература

1. Principles and methods for the assessment of neurotoxicity associated with exposure to chemicals // *Environmental health criteria* 60. – Geneva: World health organization. – 1986. – 180 p.
2. He F., Wang S., Liu L et al. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning // *Arch. Toxicol.* – 1989. – 64. – P. 54–58.
3. Gray A.J., Soderlund D.M. Mammalian toxicology of pyrethroids // *Insecticides* / Eds. D.H. Huston, N.R. Roberts. – Chichester: John Wiley and Sons. – 1985. – № 5. – P. 207.
4. Вековщина С.В. Комбинированное действие фосфорорганических пестицидов и синтетических пиретроидов на функциональное состояние периферической нервной системы // *Журн. АМН Украины.* – 1995. – Т. 1, № 2. – С. 373–378.
5. Narahashi T. Nerve membrane ionic channels as the primary target of pyrethroids // *Neurotoxicol.* – 1985. – № 6, № 2. – P. 3–22.
6. Crofton K.M., Reiter L.W. Effects of two pyrethroid insecticides on motor activity and the acoustic startle response in the rat // *Toxicol. And Appl. Pharmacol.* – 1984. – № 75. – P. 318–328.

УДК 613.6:63:632.95.026.1

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УСТАНОВЛЕНИЮ ВЕЛИЧИНЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕСТИЦИДОВ

В.И.Великий, С.Г.Сергеев

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Исходя из представлений о риске, его величина является произведением вероятности нежелательного события на величину возможного ущерба от нежелательного события [1]. Интегральными частями установления величины риска воздействия факторов среды на здоровье является количественное определение интенсивности воздействия, связанных с ним эффектов

(например, концентраций и доз, поступающих в организм определенными путями, идентификация опасности, определение зависимости доза-эффект и др.), которые обеспечивают необходимую информацию для оценки, принятия решений и управления риском. Измерение величины риска для здоровья исследуемой популяции или лиц, находящихся в центре или на конечном этапе распределения воздействия, возможно при условии получения наиболее полной информации, которая обеспечивается соответствующими подходами и методиками.

С учетом анализа отечественного и зарубежного опыта [2, 3, 4, 5, 6, 7] при обобщении и разработке подходов к установлению величины профессионального риска воздействия пестицидов использована концепция количественной оценки опасности воздействия химических веществ при их комплексном поступлении в организм, система критериев установления и оценки реальной опасности пестицидов, а также общие принципы защиты оператора, применяющего пестициды, разработанные в соответствии с директивой 91/414/ЕЕС [8].

Предлагаемые ниже подходы отражают общую схему получения информации об опасности и риске пестицидов для здоровья работающих, находящихся в центре начального этапа воздействия этих веществ на популяцию.

Составными частями измерения величины риска для человека при профессиональном контакте с пестицидами являются два основных этапа: первый – установление величины возможной опасности воздействия; второй – установление наличия, интенсивности и распространенности эффектов от воздействия.

Для установления величины возможной опасности необходимо определение концентраций, которые действуют на работающего, и связанных с ними суммарных доз, поглощенных организмом работающего при поступлении определенными путями. При установлении наличия, интенсивности и распространенности эффектов необходимо провести идентификацию опасности, определить зависимость доза-время-эффект и выявить частоту реализации вредного эффекта у работающих при производственном контакте с пестицидами.

На первом этапе, для определения величины возможной опасности (р) необходимо:

а) установление индивидуальной экспозиционной дозы (уровня загрязнения воздуха рабочей зоны и кожи работающего) в пределах конкретного времени – производственной операции, рабочей смены (возможно также использование величин

обработанной площади или количества примененного препарата по действующему веществу (д.в.) с использованием следующих формул:

$$C_v = \frac{C_{t1} + C_{t2} + \dots + C_{tn}}{t_1 + t_2 + \dots + t_n} \times 60, \quad (1)$$

где C_v – концентрация д.в. в воздухе рабочей зоны, мг/м³;
 C_t – концентрация д.в. в воздухе рабочей зоны при выполнении определенного производственного цикла, мг/м³;
 t – продолжительность производственного цикла, мин;
 60 – мин;

$$C_{dt} = \frac{C_{к1} + C_{к2} + \dots + C_{кn}}{n} \times N, \quad (2)$$

где C_{dt} – уровень загрязнения кожи, (мг) за период применения пестицида – производственный цикл, смену;

C_k – суммарный уровень загрязнения открытых участков кожи и кожи под спецодеждой за определенную часть рабочей смены, мг, мг/дм² по д.в.;

n – количество определений суммарного загрязнения кожи за известную часть рабочей смены;

N – повторяемость определений в течение рабочей смены;

б) переход от индивидуальной экспозиционной дозы к поглощенной дозе и установление ее величины при поступлении препарата через кожу (D_k , мг/кг массы тела) и ингаляционным путем ($D_{инг.}$, мг/кг массы тела) в пределах конкретного времени – рабочей смены (величины обработанной площади, количества примененного препарата) с использованием следующих формул:

$$D_k = K_{o/k} \times C_{dt}, \quad (3)$$

где $K_{o/k}$ – орально-кожный коэффициент [9, 10], косвенно характеризующий степень всасывания вещества через кожу, при установлении которого, кроме величины $ЛД_{50}$, для веществ, обладающих выраженной кожно-резорбтивной токсичностью, могут быть использованы пороговые дозы при многократном воздействии;

C_{dt} – уровень загрязнения кожи, мг (см. формулу 2);

$$D_{инг.} = C_v \times V_{dt}, \quad (4)$$

где C_v – концентрация пестицида в воздухе рабочей зоны, мг/м³ (см. формулу 1);

V_{dt} – объем дыхания человека в течение рабочей смены с учетом тяжести и напряженности труда, м³/кг массы тела;

в) установление адекватных критериев безопасности – допустимых доз при профессиональном воздействии пестицидов, которые предлагается определять как максимально безвредные дозы действующего вещества для работающего при воздействии перкутанным и ингаляционным путями в течение ежедневного контакта с пестицидом в период его применения. Допустимые дозы при поступлении дермальным ($ДД_{\text{проф. к.}}$) и ингаляционным путем ($ДД_{\text{проф. инг.}}$) следует устанавливать с применением коэффициента запаса, исходя из величин недействующих доз для наиболее чувствительных животных при перкутанном и ингаляционном воздействии, полученных в хроническом или субхроническом эксперименте.

Формулы для расчета $ДД_{\text{проф. (к.) (инг.)}}$ в мг/кг имеют общий вид:

$$ДД_{\text{проф. (к.) (инг.)}} = (НД \times 70 \text{ кг}) / К.з., \quad (5)$$

где НД – недействующая доза, (мг/кг) при многократном воздействии на лабораторных животных как для перкутанного ($НД_k$), так и ингаляционного ($НД_{\text{инг.}}$) пути поступления;

70 кг – средняя масса тела взрослого человека;

К.з. – коэффициент запаса, величина которого предлагается для мало- и умеренноопасных веществ от 6 до 20, для высоко- и чрезвычайно опасных веществ от 20 до 40, для веществ, обладающих отдаленными и сенсibiliзирующими эффектами – более 40.

Расчет $НД_{\text{инг.}}$, (мг/кг) выполняется в соответствии с формулой:

$$НД_{\text{инг.}} = НК \times 0,24, \quad (5.1)$$

где НК – недействующая концентрация, мг/м³;

0,24 – объем дыхания, м³/кг м.т. (произведение объема дыхания 0,04 м³/(кг м.т.х час) для крыс на время экспозиции в течение 6 часов при ежедневном воздействии);

При отсутствии экспериментальных данных о недействующей перкутанной дозе ($НД_k$), ее величину допустимо определять по формуле:

$$НД_k = НД_o \times K_{o/k}, \quad (5.2)$$

где $НД_о$ – недействующая пероральная доза при многократном воздействии;

$K_{о/к}$ – орально-кожный коэффициент.

При отсутствии экспериментальных данных о недействующей ингаляционной дозе ($НД_{инг.}$) величину допустимой дозы при поступлении ингаляционным путем предлагается определять по формуле:

$$ДД_{проф. инг.} = (ПДК (ОБУВ)_{п.р.з.} \times 1,74) / 70, \quad (5.3)$$

где $ПДК(ОБУВ)_{в.р.з.}$ – гигиенический норматив в воздухе рабочей зоны;

1,74 – стандартизованный дыхательный объем человека, м³ за час;

70 – средняя масса тела взрослого человека, кг.

Расчет $ДД_{проф. инг.}$ по формуле 5.3 допустим в соответствии с [11] и исходит из того, что продолжительность воздействия химических веществ на работающего в концентрации, равной ПДК в воздухе рабочей зоны, не должна превышать 15 мин. и может повторяться не чаще 4 раз в течение смены;

г) установление величины возможной опасности (р) при перкутанном, ингаляционном и комплексном воздействии при профессиональном контакте с веществом с использованием формулы:

$$p = D_{к.} / DD_{проф.к.} + D_{инг.} / DD_{проф.инг.} \quad (6)$$

Возможная опасность токсического действия вещества на работающих возрастает с увеличением приведенных в формуле отношений и их суммы. Степень возможной опасности (р) ≥ 1 предлагаем оценивать как допустимую, от 1,1 до 10 – как умеренную, от 10,1 до 20 – как высокую и > 20 – как чрезвычайно высокую.

Изложенное касалось первого этапа установления величины риска при профессиональном контакте с пестицидами, позволяющего оценивать опасность доз, воздействующих на работающего. Однако, на данном этапе оценка величины опасности будет не полной, если не раскрыта связь воздействующих доз с возникновением вредных эффектов. Последнее приобретает особенное значение при высоких уровнях опасности и сложности ее предотвращения в реальных условиях применения пестицидов.

По нашему мнению, в случае, когда степень возможной опасности вредного воздействия на работающего является высокой или чрезвычайно высокой, необходимо выполнение второго этапа установления величины риска – подтверждения и идентификации опасности путем выявления частоты вредных эффектов при установленной интенсивности и длительности профессионального воздействия пестицидов.

В данном случае профессиональный риск (R) рассматривается как произведение возможности нежелательного события (р) на частоту возникновения ее нежелательных последствий (А) и рассчитывается с использованием формулы:

$$R = pA, \quad (7)$$

где р – это возможная опасность (возможность поступления вещества в организм и его вредного воздействия на человека);

А – частота выявления определенных вредных эффектов.

Величина А устанавливается по формуле:

$$A = 1 + (a_{\text{эф.}} \times a_{\text{экс.}}), \quad (7.1)$$

где 1 – величина допустимого уровня опасности;

$a_{\text{эф.}}$ – число лиц с выявленными эффектами, признанными вредными и связанными с воздействием вещества;

$a_{\text{экс.}}$ – общее количество обследованных лиц, которые пребывали в течение установленного времени в профессиональном контакте с веществом.

Эффекты признаются вредными при оценке специфических тестов – показателей интоксикации, тестов экспозиции с количественным определением пестицидов и их метаболитов в биосредах экспонированного организма, интегральных клинико-физиологических исследований и показателей заболеваемости. В случае, если вредные эффекты не выявлены ($a_{\text{эф.}} \times a_{\text{экс.}} = 0$), то величина $A = 1$, соответственно риск не идентифицирован и равен возможной опасности, которая не реализовалась. При $A > 1$ – риск реален и идентифицирован, его величина возрастает пропорционально частоте выявленных вредных эффектов.

Подход к установлению величины профессионального риска вредного воздействия пестицидов является поисковым и требует дальнейшей методологической разработки, в т.ч. совершенствования методов вычисления, количественного выражения, оценки полученных величин и их классификации. На данном этапе используемый нами подход к установлению величины и

значимости путей реализации возможной опасности позволяет получить информацию для решения ряда практических вопросов по выявлению возможного неблагоприятного воздействия пестицидов на организм работающих и разработать соответствующие требования к использованию средств индивидуальной защиты, продолжительности выполнения работ, сроков их возобновления на обработанных участках.

Литература

1. Качинський А.Б., Сердюк А.М. Методологічні основи аналізу ризику в медико-екологічних дослідженнях та його значення для екологічної безпеки України // Лікарська справа. –1995. –№ 3–4. –С. 5–15.
2. Каган Ю.С. Способ количественной оценки комбинированного и комплексного действия на организм химических и физических факторов внешней среды // Гигиена и санитария. –1973. –№ 12. –С. 89–91.
3. А.В.Павлов, В.Н.Ракитский. О критериях оценки опасности пестицидов // Врач.дело. –1984. –№ 3. –С.101–104.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. –№ 4263–87.
5. Методические указания по комплексной гигиенической оценке поступления пестицидов в организм человека. –Киев, –1982.
6. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи (Методические указания). –№ 2102–79.
7. Uniform Principles for Operator Protection. –Berlin. –1992.
8. Council Directive of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market (91/414/EEC)/ /Official Journal of the European Communities. –19.8.91.
9. Кундиев Ю.И. Всасывание пестицидов через кожу и профилактика отравлений. – Киев: Здоров'я, 1975. –200 с.
10. Строй А.Н. Гигиеническая регламентация применения фосфамида в сельском хозяйстве// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. –К., 1986.
11. Гигиенические критерии оценки условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса: Руководство.// Мед. труда и пром. экол. –1995. –№ 6. –С. 35–47.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТАРЫХ ЗОЛОШЛАКОВЫХ ОТХОДОВ

Н.Т.Гатицкая, А.И.Кашлюк

Северодонецкая горсанэпидстанция

При работе Северодонецкой ТЭЦ на твердом топливе – угле донецком длиннопламенном – в период 1953–1979 гг. зола и шлак гидротранспортом удалялись на золоотвал. Сюда же сбрасывались зашламленные воды небольшого химико-металлургического завода. Дренажные воды из-под золоотвала сначала самотеком, а затем насосами через общесбросной канал города отводились в р. Северский Донец, частично – на повторное золоудаление, а также фильтровались в подземные горизонты. В настоящее время золоотвал занимает в пойме реки земельный участок 25,0 га, высота его 13 м, поверхность неровная, в большинстве заросшая камышом, имеются небольшие участки водного зеркала. После перевода ТЭЦ на газомазутное топливо с 1980 г. система гидрозолоудаления не эксплуатируется.

Лабораторией строительного комплекса предложено использовать скопившиеся золошлаковые отходы в качестве сырья для стройматериалов: известково-зольного кирпича, шлакоблоков и др.

Учитывая, что в золоотвале находятся многолетние накопления неоднородных отходов производства, горСЭС проведены комплексные исследования золошлака с целью определения его безопасности для здоровья человека.

Предварительно проведены санитарно-микробиологические, гельминтологические, физико-химические и радиологические исследования 10 усредненных проб золошлака: по 5 проб в наиболее старой, западной части и наиболее подготовленной для разработки, восточной части золоотвала, а затем изучены токсикологические свойства в объеме первичного токсиколого-гигиенического паспорта.

Микробиологические исследования проведены в соответствии с МУ №1446–76. Определялись показатели общей микробной обсемененности, титры бактерий группы кишечной палочки и

кlostридий, а также патогенная микрофлора (шигеллы, сальмонеллы, энтерококки). Оценка проводилась по 3 категориям почвы: чистая, загрязненная, сильно загрязненная.

Гельминтологические исследования проведены согласно «Инструкции по организации... исследований объектов окружающей среды в зоне лесостепных районов Украины» от 28.06.85 г. Определялись наличие яиц гельминтов и их жизнеспособность.

Радиологические исследования выполнены в соответствии с РСН 356–91. Проводилась экспресс-оценка радиоактивности золошлака в натуре.

Санитарно-химические исследования проведены согласно «Руководству по санитарной охране почвы» (М.; 1972) и в моделированных условиях с приготовлением 1–10-дневных вытяжек из золошлака с применением титриметрического, фотометрического, потенциометрического и хроматографического методов анализа.

При проведении токсикологических исследований золошлак измельчался в мелкодисперсный порошок. В соответствии с нормативными документами по общепринятым методам определена среднесмертельная доза (DL_{50}) при пероральном введении для белых крыс, изучено возможное кожно-резорбтивное действие на белых крысах; местное раздражающее и sensibilizing действие на кожу изучалось на морских свинках.

В результате проведенных комплексных исследований получены следующие данные.

Микробиологические показатели 10 проб золошлака с оценкой их санитарного состояния проведены ниже в таблице:

Как видно из таблицы, при оценке санитарного состояния по 4 показателям из 10 исследованных проб золы 7 проб (70 %) отвечают нормативам 1 категории чистой почвы, 3 пробы (30 %) относятся ко 2 категории – загрязненная почва. Патогенная микрофлора во всех пробах золы не обнаружена.

При санитарно-гельминтологическом исследовании золы в 9 пробах яйца глистов не обнаружены. В 1 пробе из восточной части золоотвала найдены яйца остриц – 20 яиц в 1 кг золы. Все яйца нежизнеспособные.

Мощность дозы внешнего гамма-излучения в западной части золоотвала составила 6–9 мкР/час, в восточной части – 14–15 мкР/час, эти показатели находятся в пределах нормального радиационного фона (6–25 мкР/час)..

Таблица

№ п/п	ОМО в 1 г сухой золы	Титр БГКП	Титр клостридий, г	Патогенная микрофлора	Оценка по категории почв
<i>Западная часть золотавала</i>					
1	8000	1,0	более 0,1	не обнаружена	чистая
2	120000	более 1,0	более 0,01	не обнаружена	чистая
3	125000	1,0	0,01	не обнаружена	чистая
4	134500	0,001	0,001	не обнаружена	загрязнен.
5	151200	0,01	0,01	не обнаружена	загрязнен.
<i>Восточная часть золотавала</i>					
6	6900	более 1,0	более 1,0	не обнаружена	чистая
7	2200	более 1,0	более 1,0	не обнаружена	чистая
8	156900	0,01	0,1	не обнаружена	загрязнен.
9	80000	1,0	более 1,0	не обнаружена	чистая
10	60000	более 1,0	0,1	не обнаружена	чистая

Золошлак представляет собой гранулы различной конфигурации диаметром 0,02–1,0 см серого цвета. Он не способен к самовоспламенению, не взрывоопасен, не горюч. Во время переработки золошлака возможно пыление. По различным данным содержание в нем окиси кремния от 40 до 63,6 %.

Оставшиеся водные вытяжки прозрачные бесцветные. Запах золы и водной вытяжки почвенный, без особенностей, органические загрязнения не ощущаются. Водные вытяжки имеют щелочную реакцию (рН 8,0–8,3). Из 1 кг золошлака во всех пробах в воду мигрирует незначительное количество органических веществ, требующих для своего окисления от 8 до 32,8 мг/дм³ кислорода (ХПК), а также непредельные и другие вещества, способные присоединять от 4,4 до 28,8 мг/дм³ брома.

Из золошлака в воду переходят растворимые минеральные соединения, о чем свидетельствуют высокая жесткость вытяжек (до 145,5 мг-экв/дм³) и относительно высокий уровень их общей минерализации (2500–3700 мг/дм³). Максимальное содержание некоторых веществ в пересчете на сухой золошлак составило (мг/кг): сульфатов – 750; хлоридов – 60; железа – 0,34; меди – 0,042; цинка – 1,8; кальция – 106; магния – 19,5; формальдегида – 0,28. Алюминий, хром, никель, кобальт, свинец в водных вытяжках не обнаружены.

Среднесмертельная доза (DL₅₀) при пероральном введении 50 % водной суспензии золошлака для белых крыс не установлена, так как самая высокая доза – 10 г/кг, которую удалось за 2 раза ввести в желудок белых крыс, гибели животных не вызвала. После введения в желудок животные несколько заторможены, спустя час крысы стали активными. Каких-либо изменений на протяжении двухнедельного наблюдения не выявлено.

Кожно-резорбтивное действие золошлака не выявлено. Общее состояние крыс, хвосты которых 20 дней по 4 часа погружались в 70 % мазь из золошлака на свином жире, было удовлетворительным. Масса тела, поведенческие реакции опытной группы не отличались от контрольных животных. В составе периферической крови подопытных животных в ходе эксперимента отмечаются колебания: к концу наблюдается снижение количества эритроцитов (P<0,05) и соответственно, цветного показателя (P<0,01); при некотором снижении числа лейкоцитов наблюдается увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов (P<0,01) и снижение эозинофилов (P<0,05). В то же вре-

мя по сравнению с контрольными животными статистически достоверных изменений в крови не наблюдается. Содержание в сыворотке крови мочевины, хлоридов, общего и С-реактивного белка, а также тимоловая проба не отличались от контроля. Морфология внутренних органов в пределах физиологических показателей.

Однократное нанесение золошлака в виде 70 % мази на кожу морских свинок раздражающего действия не оказало. В ходе 30-кратных первичных аппликаций и при тестировании (14 повторных) гибели морских свинок не было. Клинические наблюдения за реакцией кожи, местного раздражающего и сенсибилизирующего кожу действия не выявили. Кожа была слегка суховата, тургор ее сохранен, волосы отрастали нормально. Общее состояние животных удовлетворительное, они активны, слизистые глаз чистые, шерсть блестящая. Клинико-биохимические исследования: общий анализ крови, количество общего и С-реактивного белка, содержание хлоридов, мочевины, липидов и тимоловая проба в сыворотке крови не отличались от контрольной группы и физиологических норм. Патоморфологические исследования кожи и внутренних органов печени, легкого, почек, надпочечников – без особых отклонений.

Выводы

1. Золошлаковые отходы Северодонецкой ТЭЦ при внутрижелудочном введении белым крысам по степени воздействия на организм относятся к малоопасным соединениям – 4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007–76. Опасность развития острого отравления золошлаковыми отходами отсутствует.

2. По характеру местного действия золошлаковые отходы не оказывают раздражающего действия на кожу и относятся к нулевому классу (Методические указания № 2102–79).

3. Сенсибилизирующего кожу действия золошлаковых отходов на морских свинках не выявлено.

4. По результатам комплексных исследований в 10 пробах золошлаковых отходов не обнаружены возбудители заболеваний и жизнеспособные яйца глистов, т.е. в эпидемическом отношении золошлак не представляет опасности.

5. По замерам радиоактивности мощность экспозиционной дозы гамма-излучения в 10 точках территории золоотвала находится в пределах нормального радиационного фона (6–15 мкР/час).

6. При санитарно-химическом исследовании водных вытяжек из золошлака в моделированных условиях отмечается незначительное выделение растворимых в воде органических веществ, микроэлементов и тяжелых металлов. В то же время из золошлака вымывается значительное количество растворимых минеральных веществ.

7. В соответствии с ГОСТ 12.1.005–88 принимается предельно-допустимая концентрация пыли золошлака в воздухе рабочей зоны 2 мг/м^3 , в атмосферном воздухе – $0,3 \text{ мг/м}^3$. Методы контроля пыли в воздухе рабочей зоны и атмосферном имеются.

8. При разработке золоотвала как карьера стройматериалов необходим периодический контроль качества сырья по санитарно-микробиологическим, гельминтологическим и радиационным показателям.

9. Лица, занятые процессами переработки золошлака, должны проходить ежегодные медицинские осмотры в соответствии с приказом Минздрава Украины № 45 от 31.03.94 г.

10. Производственные помещения и оборудование, используемые при разработке карьера и переработке золошлака, должны отвечать требованиям санитарных норм по организации технических процессов и санитарно-гигиеническим требованиям к производственным помещениям и оборудованию. Работающие должны использовать средства индивидуальной защиты органов дыхания.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ТА ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА СУМІСНОЇ ДІЇ АГРОХІМІКАТІВ ТА ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Є.Г.Гончарук, М.М.Коршун, О.П.Яворовський

Національний медичний університет
ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Загальновідомо, що обґрунтування і реалізація комплексу заходів, що спрямовані на поліпшення здоров'я населення, повинне базуватися на фундаментальних дослідженнях як чинників, що визначають частоту найбільш розповсюдженної патології серед різноманітних груп населення, так і механізмів дії цих чинників на організм людини. Останнє, на сьогодні, набуває особливого значення, бо в сучасних умовах організм людини зазнає комплексної, комбінованої і сумісної дії багатьох чинників різної природи.

В наших попередніх експериментальних і епідеміологічних дослідженнях були вивчені особливості комбінованої дії пестицидів і запропоновані найбільш інформативні показники оцінки стану здоров'я населення, що зазнає саме такого впливу [1,2]. Так, в дослідях з використанням моделі «мати-плід-новонароджений» було встановлено, що пестициди різних хімічних груп (хлор- і фосфорорганічні сполуки, аніліди карбонових кислот, синтетичні піретроїди) можуть накопичуватись в молоці на рівні, який на 1–2 порядки вищий за вміст токсиканту в крові, а потім надходити з грудним молоком до організму новонародженого при природному годуванні [1]. Крім того, було встановлено, що плацента не виконує своєї бар'єрної функції відносно хлор- і фосфорорганічних пестицидів, внаслідок чого вони в значних кількостях надходять в організм немовлят ще в утробний період розвитку. На підставі біохімічних, морфологічних, в тому числі електронно-мікроскопічних, досліджень було доведено, що ушкодження в організмі новонароджених виявлялись навіть при дії на організм матерів таких доз пестицидів, які були значно нижчими за поріг багаторазової хронічної дії і

майже дорівнювали допустимій добовій дозі. Зазначені обставини дозволили з'ясувати причини підвищеного рівня захворюваності дитячого населення, і насамперед новонароджених, в реальних умовах забруднення навколишнього середовища пестицидами [2].

В останнє десятиріччя в Україні в зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС суттєво загострилась проблема сумісного впливу на здоров'я населення комплексу негативних чинників хімічної природи, зокрема агрохімікатів та іонізуючої радіації.

Тому нами було здійснено експериментальне вивчення основних ланок патогенезу поєднаної дії малих доз іонізуючого випромінювання, пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію з метою наукового обґрунтування підходів до профілактики негативних наслідків їх дії на здоров'я населення, що потерпіло внаслідок аварії на ЧАЕС.

Особливості та механізм сумісної дії на організм іонізуючої радіації, пестицидів, нітратів, солей Pb та Cd вивчали у двох серіях радіотоксикологічних досліджень: в першій оцінювали загальнотоксичну дію, у другій – віддалені ефекти дії. В експериментах моделювали максимальні реальні дозові навантаження чинників, дії яких зазнало населення Київської області у період з 1986 по 1990 роки, а також дози на один порядок нижче та вище зазначених. При обґрунтуванні доз спирались на принцип екстремальності, тобто враховували максимальний вміст ксенобіотиків у продуктах харчування і питній воді, а також сумарну еквівалентну дозу опромінення населення найбільш постраждалих районів – Поліського та Іванківського (за матеріалами Київської обласної СЕС, Держкомгідромету СРСР, «Дозиметрической паспортизации населенных пунктов Украины, подвергшихся радиоактивному загрязнению после Чернобыльской аварии» (сб. 3, Киев, 1993).

Хронічний радіотоксикологічний експеримент проводили на білих аутбредних щурах-самцях з вихідною масою 140–160 г, які були поділені на три дослідні та одну контрольну групи по 70 голів у кожній. Реальні навантаження досліджуваних чинників моделювали на тваринах 2-ї дослідної групи. Вони протягом 84 діб зазнавали комбінованого впливу пестицидів різних хімічних груп (ГХЦГ, базудіну, атразіну, маврику, 2М-4Х), нітрату калію, ацетату свинцю і хлориду кадмію в дозах (Dі) на рівні 1–20 допустимих добових доз. Тварини 1-ї групи зазнавали впливу на рівні 1/10 Dі, тварини 3-ї групи – на рівні 10 Dі. На 21, 42, 63 та 84-у добу експерименту тварини дослі-

дних груп були піддані γ -опроміненню на установці «Ігур-1» (Co^{60} ; потужність дози – 0,38 Р/хв) кожний раз у дозах: 1-а група – 0,07 рад, 2-а – 0,7 рад, 3-я – 7 рад. По закінченні впливу тварин дослідних та контрольної груп протягом 21 доби утримували на загальновіварійному раціоні (відновлювальний період).

Оцінку функціонального стану тварин проводили за інтегральними, гематологічними, біохімічними, гістологічними і гістохімічними показниками, які визначали перед кожним наступним опроміненням та по закінченні відновлювального періоду. Особливу увагу приділяли вивченню перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і системі антиоксидантного захисту (АОС).

До 1-го строку спостереження тварини зазнали комбінованої дії тільки хімічних речовин. Це призвело до гальмування темпів приросту маси тіла тварин, превалювання процесів збудження у центральній нервовій системі, розвитку гемоглобінемії, еритроцитозу та лейкопенії, підвищення активності лужної фосфатази у сироватці крові. Крім цього, комбінована дія пестицидів, нітратів, солей Pb та Cd в усіх дозах викликала активацію ПОЛ та накопичення його кінцевих продуктів у біосубстратах. Причому, чим вищими були дози речовин, тим більше посилювалася пероксидація ліпідів. Одночасно залучалися захисні механізми нейтралізації процесів пероксидації, що проявлялося підвищенням активності оксидоредуктаз (каталази і пероксидази) крові.

У подальшому, в динаміці експерименту, мала місце сумісна дія хімічних чинників та іонізуючої радіації. Це призвело до вираженої активації процесів вільнорадикального окислення ліпідів, накопичення ТБК-активних продуктів у біосубстратах, підсилення спонтанної та індукованої хемілюмінісценції сироватки крові. Тобто, діючи на одні й ті ж біологічні системи, хімічні речовини та іонізуюче випромінювання посилювали біологічні ефекти одне одного. Внаслідок напруженості компенсаторних процесів, реактивного підвищення рівнів оксидоредуктаз та церулоплазміну спостерігався період уявного благополуччя. Однак виснаження резервних можливостей призводило до прогресування патологічного процесу навіть після припинення впливу.

Встановлено, що вивчений комплекс чинників впливає на периферичну кров і стан центральної нервової системи, характеризується гепато-, нефро- і кардіотоксичністю, викликає ураження тонкого кишечника. Політропна дія проявляється

ся змінами динаміки маси тіла, підвищенням рухової активності, розвитком еритропенії, лейкопенії та змін у лейкоцитарній формулі, фазовими змінами активності транс-аміназ і лужної фосфатази у сироватці крові.

За даними гістологічних та гістохімічних досліджень тривала поєднана дія хімічних чинників і іонізуючого випромінювання призводила до виражених дистрофічних і деструктивних процесів у печінці, нирках та серці тварин. Структурні зміни життєво важливих органів розвивалися на фоні зниження їх енергетичної забезпеченості, що проявлялося пригніченням активності ферментів дихання при одночасному, спочатку підсиленні, а згодом – послабленні гліколітичних процесів.

Звертає на себе увагу, що припинення дії комплексу чинників протягом 3 тижнів не призвело до нормалізації стану тварин. Більш того, зареєстровані у цей період зміни з боку ряду показників свідчили про поглиблення патологічного процесу.

Необхідно відзначити, що рівень пероксидації ліпідів у тканинах організму, стан антиоксидантних систем, ступінь зміни структури органів, активність ферментів дихання та гліколізу, залежали, у першу чергу, від тривалості поєднаної дії комплексу чинників. У меншій мірі вони корелювали з рівнем поєднаного радіаційного і хімічного навантаження.

У другій серії досліджень вивчали вплив комплексу чинників на ембріональний розвиток та генетичний апарат статевих клітин лабораторних тварин.

Встановлено, що комплекс чинників в усіх дозах виявляє ембріотоксичну дію, а саме: вірогідно зменшує чисельність посліду (на 17,7–25,6 %), викликає загибель зародків на до- та постімплантаційних стадіях розвитку (загальна ембріолетальність в дослідних групах – 32–47 % в порівнянні з 21 % у контролі), змінює співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі у бік збільшення числа самок у посліді, сповільнює процеси осифікації кісток (в 2,1–5,2 разів) і загальний розвиток плодів (зменшує краніо-каудальний розмір плодів на 9,4–11,7 %), викликає дефекти розвитку центральної нервової системи (в 3-ій дослідній групі у 6 % плодів).

Доведено, що поєднана дія іонізуючого випромінювання, пестицидів, нітратів, солей Pb та Cd призводить до виникнення домінантних летальних мутацій у чоловічих статевих клітинах. Це проявлялося збільшенням ембріональної смертності в усіх дослідних групах. До того ж середні та високі рівні чинників (2-а і 3-я групи) викликали грубі порушення ядерного апарату

сперматозоїдів, що проявлялося значною доімплантаційною ембріолетальністю. Низький рівень впливу (1-а група) обумовлював менше число порушень хромосом, що призводило до постімплантаційних втрат. У зв'язку з цим можна стверджувати, що ступінь пошкодження генетичного апарату статевих клітин під впливом комплексу досліджуваних чинників підпорядковується залежності «доза-ефект».

Таким чином, основні шляхи реалізації сумісної дії на організм іонізуючого випромінювання, пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію у дозах, які моделюють реальні навантаження на населення Київської області за 1986–1990 рр., полягають в активації перекисного окислення ліпідів, компенсаторній мобілізації систем антиоксидантного захисту, що з часом призводить до посиленої витрати природних антиоксидантів та виснаження їх резервів, розвитку тканинної та циркуляторної гіпоксії. До того ж досліджуваний комплекс чинників виявляє ембріотоксичну та мутагенну дію.

Встановлені у експерименті основні шляхи реалізації поєднаної дії на організм іонізуючого випромінювання і хімічних чинників дозволили дійти висновку, що у системі профілактики повинні бути передбачені заходи, спрямовані на підвищення радіорезистентності і корекцію антиоксидантної нестачі. Це можливо досягнути за рахунок використання принципів раціонального харчування з підсиленням його антиоксидантної, радіозахисної і антитоксичної спрямованості.

Виявлені у дослідженнях дозові і строкові залежності свідчать про необхідність охоплення профілактичними заходами населення, що проживає на усій території Київської області. До того ж, профілактичними заходами повинне бути охоплене, у першу чергу, дитяче населення, жінки фертильного віку, вагітні та матері, що годують. Особлива увага до цих найбільш чутливих верств населення обумовлена більшою ймовірністю ембріотоксичних і мутагенних ефектів при поєднаній дії чинників.

Отримані результати дозволяють цілеспрямовано планувати і здійснювати заходи з ранньої діагностики, патогенетичної терапії і профілактики негативних наслідків поєднаної дії на організм іонізуючої радіації і пріоритетних забруднювачів ґрунту.

Література

1. Гончарук Е.И., Сидоренко Г.И., Голубчиков М.В., Прокопович А.С. Использование системы мать-плод-новорожденный для изучения

комбинированного действия пестицидов и других химических веществ // Гиг. и сан. –1990. –№ 6. –С. 4–7.

2. Гончарук Е.И., Шестаков В.И., Вороненко Ю.В. и соавт. Эпидемиологическое изучение здоровья населения в регионах повышенного содержания пестицидов в почве // Тез. докл. 2-го международного симпозиума ученых СССР-ЕЭС «Окружающая среда и здоровье», М., 1991. –С. 80–83.

УДК 618.911.3:613:632.95:547

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПЕСТИЦИДАМИ.

С.В. Гуньков

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя,
г. Киев

Как известно, деятельность человека протекает при часто меняющихся условиях окружающей среды, что требует постоянной активности компенсаторных механизмов. Их лабильность и надёжность определяют сохраняемость биологического вида и его эволюцию. Неблагоприятные факторы способствуют возникновению нарушений функции нервной, эндокринной, иммунной и других систем, которые в нормальных условиях мобильны и имеют достаточный запас стойкости и тесно взаимодействуют между собой (Мазорчук Б.Ф., 1988, Васильева И.А., 1984, Федорович О.К., 1991)

Целью данного исследования было изучение состояния репродуктивной системы у женщин, находящихся в контакте с пестицидами. Для этого было проведено комплексное обследование 110 женщин, контактирующих с пестицидами.

Как показали проведенные исследования (табл. 1), воспалительные заболевания матки и придатков наблюдались у 30 % женщин, кольпиты – у 11,8 % женщин. Эти показатели были выше у женщин с небольшим стажем работы. Такие изменения, по нашему мнению, могут быть связаны первоначально со снижением защитно-адаптационных резервов организма и последующей дезадаптацией организма. Вызваны они токсическим воздействием пестицидов на организм женщины.

Таблица 1. Характеристика частоты гинекологической патологии у женщин, контактирующих с пестицидами

Стаж работы	до 5 лет	от 5 до 10 лет	от 10 до 15 лет	более 15 лет	Всего	
					абс.ч.	%
Воспаления матки и придатков	3	14	8	9	34	30,1
Кольпиты	1	7	3	2	13	11,8
Бесплодие	2	4	2	2	10	9,9
Эрозия	—	12	6	5	23	20,9
Фибромиома матки	—	12	5	3	34	30,1

Проведенные исследования показали, что у женщин с небольшим стажем работы в 25 % случаев наблюдалось бесплодие. Частота этой патологии обычно колеблется в пределах 5–10 % (Сметник В.П. и соавт, 1995). Как правило, в большинстве случаев причиной бесплодия являются хронические воспалительные заболевания и нарушение гормональной регуляции менструального цикла (Алипов В.И. и соавт., 1994). Пестициды оказывают токсическое воздействие как на яичник, так и на гипоталамическую регуляцию гонадотропинов (Сивочалова О.В., 1989). В период острой дезадаптации организма возникает определённый дисбаланс функции иммунной, эндокринной и других систем, что приводит к бесплодию.

Кроме бесплодия воспалительные заболевания способствуют образованию эрозий шейки матки, хотя определённую роль в возникновении этой патологии играет травматический фактор, состояние местного иммунитета и эндокринной системы. По нашим данным частота этой патологии у женщин, контактирующих с пестицидами, составила 20,9 %. Наиболее высокий этот показатель у женщин со стажем работы от 5 до 10 лет (30 %). По мере увеличения стажа контакта с пестицидами, этот показатель убывает, однако превышает обычную частоту этого заболевания, которая колеблется в пределах 10–15 % (Сметник В.П., 1995).

Воздействие неблагоприятных факторов влечёт за собой активацию специфических клеток гипоталамуса, координирующих эндокринные функции (Сивочалова О.В., 1989). Ядра гипоталамуса особенно чувствительны ко всем изменениям, происходящим в крови. Проявляется это увеличением секреции нейrogормонов. Это влечет за собой нарастание в крови концентрации гонадотропинов, детерминирующих возникновение дискоординации в функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Проявляется это морфологическими изменениями в органах мишенях: матка, яичники и способствует возникновению различных заболеваний. К таким заболеваниям относятся доброкачественные новообразования матки, которые обычно встречаются у 1–2,5 % женщин.

При профосмотрах женщин, контактирующих с пестицидами, в 18,2 % случаев были выявлены доброкачественные новообразования матки. Наиболее часто фибромиома матки встречалась у женщин контактирующих с пестицидами от 5 до 10 лет (30 %). С увеличением стажа работы отмечается постепенное снижение частоты этой патологии до 10 %, что в 4 раза превышает общепринятые нормы.

Таким образом, у женщин контактирующих с пестицидами, наблюдается высокий уровень гинекологической заболеваемости. Особенности клинического течения и частота выявляемой патологии зависят от длительности контакта с пестицидами.

Литература

1. Алипов В.И., Бескровная Н.И., Кошелева Н.Г., Волкова З.А. // Репродуктивная функция женщин, работающих на химическом производстве. Л., 1994.
2. Васильева И.А. Профилактика нарушений специфических функций и антенатальная охрана плода у работниц вискозного производства // Автореферат ... докт. мед. наук. —Киев, 1984. —43 с.
3. Мазорчук Б.Ф. Беременность и роды у женщин, проживающих в зонах воздействия пестицидов // Автореферат ... доктора мед.наук. —Киев, 1988. —38 с.
4. Сивочалова О.В. Особенности репродуктивной системы женщин, работающих овощеводами закрытого грунта // Автореферат... доктора мед. наук. —Ленинград, 1989. — 46 с.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. —Санкт-Петербург: СОТИС, 1995. —201 с.
6. Федорович О.К. Нарушение детородной функции, гинекологическая заболеваемость, их профилактика и терапия у женщин села, подверженных комбинированному воздействию производственных и агроэкологических факторов // Автореферат ... доктора мед. наук. —Киев, 1991. —46 с.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СОЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Н.В.Гусаревич, И.И.Кедрова

Белорусский НИ санитарно-гигиенический институт,
г. Минск

В последние годы в Беларуси, как и в большинстве стран Восточной Европы, активизировался интерес к использованию в пищевой промышленности, в частности мясоперерабатывающей, соевых белковых продуктов. Соевые бобы, содержащие в среднем 35 % белка, 17 % жира, 10 % углеводов, являются источником не только ценного растительного масла, но и наиболее полноценного растительного белка.

Промышленная переработка сои была первоначально ориентирована на получение соевого масла, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты семейств Омега 3 и Омега 6 в оптимальном соотношении. В настоящее время в экономически развитых странах создано крупномасштабное производство соевых белковых продуктов из шрота: нетекстурированной и текстурированной соевой белковой муки (50–64 % белка), нетекстурированных и текстурированных соевых белковых концентратов (65–90 %) и соевых белковых изолятов (более 90 % белка), нашедших применение в мясоперерабатывающей, хлебопекарной и кондитерской промышленности, при производстве заменителей женского молока, диетических и специализированных продуктов.

В настоящее время в Республику Беларусь ввозятся все типы соевых белковых продуктов. Обезжиренная соевая мука, являясь самой простой формой соевых белковых продуктов, богата олигосахаридами, придающими муке бобовый привкус, который негативно воспринимается некоторыми людьми. Олигосахариды сои содержат альфа-галактозные и бета-фруктозные связи, которые не расщепляются ферментами, синтезируемыми в организме человека. Неразрушившиеся олигосахариды в толстом кишечнике под воздействием микрофлоры расщепляются с образованием большого количества газов, что вызывает ме-

теоризм. Текстурирование соевой муки не изменяет ее состава и лишь слегка улучшает вкусовые характеристики. Обезжиренная соевая белковая мука широко используется в производстве кормов для сельскохозяйственных и домашних животных, из текстурированной соевой муки производятся дешевые полуфабрикаты, реализуемые в настоящее время в странах СНГ под названием «Соевый гуляш», «Соевый шницель», «Соевое мясо» (следует отметить некорректность названия данных продуктов «соевым мясом», поскольку их химический состав не идентичен мясным продуктам).

Соевую муку целесообразно использовать при производстве хлебобулочных изделий, т. к. добавление к пшеничной муке 6 % соевой муки позволяет в 2 раза повысить коэффициент эффективности белков. В результате комбинирования белков зерновых и белков сои, лимитированных по разным аминокислотам, происходит их взаимное дополнение, в результате которого величина скоров в конечной белковой композиции выше, чем у входящих в нее белков. Поскольку хлебобулочные изделия, обогащенные текстурированной соевой мукой, обладают повышенной биологической ценностью, они могли бы при широком их производстве частично компенсировать имеющийся в рационе части населения дефицит белка. В связи с тем, что в соевой муке сохраняются все присутствующие в соевых бобах антиалиментарные факторы: фитогемагглютинины, фитин, соевый трипсиновый ингибитор и т.д., ее не следует использовать в мясоперерабатывающей промышленности и при производстве продуктов детского питания. Экстрагирование растворимых углеводов позволяет получить соевые белковые концентраты, лишенные бобового привкуса. Благодаря удалению в процессе производства олигосахаридов возникает меньше проблем с усвояемостью данных продуктов. Наиболее высоким содержанием белка характеризуются соевые белковые изоляты, широко применяемые в пищевой промышленности. Недостаток мясного сырья и достижение высокой рентабельности производства обуславливают активное внедрение соевых белковых концентратов и изолятов в мясоперерабатывающей промышленности.

Применение соевых белковых продуктов при производстве мясopодуkтов может снизить их биологическую ценность. Соевые белки дефицитны по серосодержащим аминокислотам (скор 88 %), кроме того, в белках сои содержится на 40 % меньше лизина, чем в говядине. Это обстоятельство необходимо учитывать в связи с тем, что белки зерновых культур, име-

ющих значительный удельный вес в рационе населения, дефицитны по данной аминокислоте. При сокращении поступления лизина значительно снижается общая усвояемость белков рациона.

При разработке комбинированных продуктов соевые белки должны добавляться к мясу, птице и рыбе в количестве, при котором скор всех незаменимых аминокислот в конечной белковой композиции был бы не меньше 1,0. Более высокая степень замещения приведет к снижению биологической ценности комбинированного продукта. При решении вопроса о включении соевых белковых продуктов в рационы питания необходимо учитывать, что это может отрицательно сказаться на обеспеченности организма минеральными веществами и витаминами.

Все соевые белковые продукты могут содержать белковые антиалиментарные факторы: лектины (термолабильный белок) и соевый трипсиновый ингибитор. Основная часть лектинов является термолабильными соединениями и полностью разрушается при обычной кулинарной обработке. Соевый трипсиновый ингибитор отличается относительно высокой термической устойчивостью. Так, нагревание сухих соевых продуктов даже до 130 °С или кипячение их при 100 °С в течение получаса не приводит к существенному снижению активности трипсинового ингибитора. Для полной инактивации соевого ингибитора необходимо автоклавирование при 115 °С в течение 20 минут или кипячении в течение 3 часов (Б.И.Смоляр, 1991).

Как показали исследования, проведенные сотрудниками Института питания РАМН, активность соевого ингибитора может сохраняться и при ферментативном гидролизе соевого шрота и соевых белковых продуктов. Так, в 100 г ферментативных гидролизатов соевого белкового изолята «Supro 500E», используемого при производстве гипоаллергенных продуктов питания, может содержаться 3,5 мг активного соевого ингибитора трипсина (Гмошинский И. В. и др., 1996).

Согласно представляемых фирмами-изготовителями спецификаций, в 100 г соевых белковых концентратов может содержаться до 300 мг соевого трипсинового ингибитора. Соевый трипсиновый ингибитор, образующий стойкие энзимингибирующие комплексы, подавляет активность главных протеолитических ферментов поджелудочной железы – трипсина и химотрипсина. Содержащийся в 100 г сырой соевой муки ингибитор может инактивировать трипсин и химотрипсин, секретируемый

человеком за сутки (Сыновец А.С., Левицкий А.П., 1985). В результате белки рациона перевариваются не полностью, что приводит к существенному снижению их усвояемости.

Особого внимания требует использование в питании населения соевых продуктов, изготовленных по новым технологиям из цельных соевых бобов. Традиционные для стран Азии методы приготовления продуктов питания из сои включают стадию микробиологической биотрансформации, в ходе которой происходит ферментация и обогащение продуктов витаминами, разрушается ряд содержащихся в сое антиалиментарных факторов, что значительно повышает усвояемость соевых продуктов. Например, темпех содержит в 2 раза больше рибофлавина и в 7 раз больше витамина РР, чем исходные соевые бобы, кроме того, продукт значительно обогащается витамином В₁₂.

Установлено, что «соевое молоко», полученное по современным технологиям, основанным на кратковременной влаготепловой обработке гомогената соевых бобов, может оказывать неблагоприятное влияние на организм. Исследования, проведенные сотрудниками Хабаровского медицинского института (Гончарова Е.Н. и др., 1997), показали, что 15 % добавка к рациону половозрелых крыс-самок «соевого молока» приводила к комплексному изменению функционирования репродуктивной системы животных, вызванному, очевидно, изменением гормонального статуса. Авторы считают, что это может быть обусловлено наличием в бобах сои фитоэстрогенов и фитогонадотропинов (Иванченко В. А., Гродзинский А.М. и др., 1989) и влиянием соевых продуктов на биотрансформацию эндогенных эстрогенов в печени (Мартинчик А.Н. и др., 1987). Установлено, что обработка «соевого молока», полученного из цельных соевых бобов, токами СВЧ приводит к ослаблению неблагоприятных эффектов, оказываемых данным продуктом на репродуктивную систему половозрелых самок белых крыс (Гончарова Е.Н. и др., 1997).

Соевые продукты, изготовленные по новым технологиям, должны подвергаться углубленному токсиколого-гигиеническому исследованию, включающему, в случае необходимости, и проведение экспериментов на лабораторных животных.

При проведении государственной гигиенической регистрации в Республике Беларусь соевых продуктов необходим тщательный анализ информации о содержании в них белков (включая аминокислотный состав), жиров, углеводов, пищевых волокон, минеральных веществ, витаминов, антиалиментарных

факторов. Проведение определения содержания белка в соевых продуктах позволяет идентифицировать вид продукта и предотвратить ввоз в республику под видом соевых белковых концентратов соевой муки или под видом соевых белковых изолятов – соевых белковых концентратов. При проведении гигиенической оценки соевых белковых продуктов должно учитываться не только абсолютное содержание в них соевого трипсина ингибитора, но и его ферментативная активность, которая может существенно меняться в процессе различных технологических обработок (Trypsin Inhibitor Activity. A. O. C. S. Official Method Bn 12-75).

Регистрируемые соевые продукты должны соответствовать международным документам («Codex general standard for soya protein products. Codex Stan 175-1989», «Codex general guidelines for the utilization of vegetable protein products (VPP) In foods. CAC/GL 4-1989», «Codex standard for edible soya bean oil. Codex Stan 20-1981. Rev. 1-1989»).

В республику должны импортироваться только те виды соевых белковых продуктов, которые по результатам медико-биологической оценки были признаны безопасными и характеризовались высокой биологической ценностью. При разработке комбинированных продуктов с использованием соевых белков необходимо учитывать аминокислотный состав всех используемых ингредиентов с целью создания оптимальной композиции, характеризующейся высокой биологической ценностью.

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ПАСПОРТИЗАЦИЯ НОВЫХ РЕЦЕПТУР ОЛИФ НАТУРАЛЬНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ

П.И.Десятик, Л.В.Половинкин, А.В.Ракевич, В.В.Гулин

Республиканский Центр гигиены и эпидемиологии;
Белорусский научно-исследовательский санитарно-
гигиенический институт, г. Минск

Олифы находят самое разнообразное применение в различных отраслях промышленности и быту для изготовления и разведения густотертых масляных и алкидных красок, а также пропитки (олифовки) поверхностей (дерево, металл и др.) перед их окраской. С целью разработки научно обоснованных мер безопасности при получении и применении натуральных и синтетических олиф, рецептуры которых разработаны предприятиями Республики Беларусь, проведены их комплексные гигиенические исследования.

Токсиколого-гигиеническому изучению подвергали олифу синтетическую «Рокноль», олифы масляно-смоляные «Оксоль» и «Пентоль» (марки А и Б). Исследуемые образцы олиф представляют собой однородные прозрачные маслянистые жидкости без посторонних примесей от светло-коричневого до вишневого цвета с запахом органических растворителей. Олифы нерастворимы в воде и полностью растворяются в органических растворителях.

Олифа синтетическая «Рокноль» представляет собой раствор нефтеполимерной смолы, синтетического каучука, сиккативов в органических растворителях (ксилол, бензин, уайт-спирит). Исходя из компонентного состава олифы наибольшую опасность с гигиенических позиций представляют легколетучие компоненты, входящие в ее состав (стирол, ксилол, дифениловый эфир, триметилбензол, бензин).

Олифы «Пентоль» и «Оксоль» получают смешиванием при обычной температуре полимеризата нефтяного, окисленного масла подсолнечного или льняного, сиккатива кобальтового нафтенатного и углеводородных растворителей (нефрас, сольвент,

скипидар живичный). Наиболее опасными компонентами синтеза и применения олиф являются ксилол, нефрас, скипидар, триметил- и этилбензол.

Оценка острой токсичности олиф проведена на белых крысах. В эксперименте использовали олифы в нативном виде, которые вводили животным однократно внутривенно в дозе 7500 мг/кг. Динамику выживаемости и развития явлений интоксикации регистрировали в течение 14 суток. В ходе проведенных экспериментов установлено, что введение олиф вызывает развитие симптомов интоксикации в течение 2–3-х суток. Клиническая картина острого отравления, более выраженная при воздействии синтетической олифы, проявляется заторможенностью, скованностью движений, шаткой походкой, адинамией, взъерошенностью шерстного покрова. Гибели животных не зарегистрировано во всех случаях, что позволяет отнести изучаемые олифы к малоопасным химическим соединениям (4 класс опасности, согласно ГОСТ 12.1.007–76).

Инстилляция 50–100 мкл нативных олиф в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов приводит к рефлекторному блефароспазму и слезотечению. При наблюдении через 1 и 4 часа у всех животных отмечается умеренное слезотечение и гиперемия слизистой (1,5–1,7 баллов). Через 1 сутки гиперемия сохраняется у большинства животных. Полностью явления раздражения у всех животных исчезали на 2–3 сутки опыта.

Явлений раздражения (эритема, отек) при однократных четырехчасовых аппликациях нативных олиф на кожные покровы спины белых крыс в объеме 0,32 мл/16 см² не выявлено. При этом через 1 и 24 часа после воздействия показатели общего состояния животных и толщина кожной складки опытных участков не отличаются от фоновых и контрольных значений.

Оценку сенсibilизирующей активности олиф проводили на модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на белых мышах при однократном внутрикожном введении в основание хвоста животных 0,5 % растворов продуктов в ацетоне в смеси с полным адъювантом Фрейнда (ПАФ). Провокационные кожные тесты проводили на лапах подопытных мышей (ТОЛМ). Методы лабораторной алергодиагностики не использовались ввиду водонерастворимости композиций. В результате проведенных исследований установлено, что среднegrupповые показатели ТОЛМ у подопытных мышей во всех случаях статистически достоверно ($p < 0,05$) превышают

таковой в контроле в 2,7–3,0 раза. С учетом достоверных различий среднегрупповых показателей ТОЛМ, частоте выявленных у более половины опытных животных запредельных сдвигов величин опухания лапы (более $10 \cdot 10^{-2}$ мм) можно заключить, что олифы обладает умеренной способностью индуцировать ГЗТ, более выраженной у синтетической композиции.

Исследование местно-раздражающего и общерезорбтивного действия проводили в условиях 20-ти кратных аппликаций нативных олиф на 2/3 поверхности кожи хвостов белых крыс («пробирочный» метод, экспозиция – 4 часа в день). Контрольным животным апплицировали воду. Исследуемые образцы олиф в течение первых 4–6 суток опыта индуцируют развитие на коже хвостов ирритативных проявлений (легкая гиперемия кожи, тенденция к увеличению объема хвостов), интенсивность которых не нарастает в процессе дальнейшего воздействия. В условиях повторного эпикутанного воздействия олифы способны к трандермальной резорбции, вызывая при этом сдвиги в функциональном состоянии почек адаптационно-приспособительного характера, которые проявляются увеличением, содержания мочевины и хлоридов в сыворотке крови и моче у подопытных крыс по сравнению с контролем.

Кумулятивные свойства олиф «Рокноль» и «Пентоль» изучены методом Lim e.a. (1961) на белых крысах, которым в возрастающих через каждые четыре дня дозах вводили нативные композиции. Начальная доза составляла 0,1 (0,75 г/кг) от максимальной в остром опыте. На протяжении всего эксперимента гибели животных зарегистрировано не было, в связи с чем не удалось рассчитать коэффициент кумуляции.

Способность олифы «Оксоль» к кумуляции в организме изучали в условиях 30-суточного введения (по 5 раз в неделю) продукта в нативном виде в желудок белых крыс. Суточная доза составляла 750 мг/кг – 1/10 от введенной в остром опыте. Контрольные животные получали в эквивалентных объемах воду. Эксперименты показали, что повторное внутрижелудочное введение композиции в суммарной дозе 15000 мг/кг гибели подопытных животных не вызывает, не зарегистрировано и признаков интоксикации, а также отклонений в состоянии и внешнем виде опытных крыс по сравнению с контрольными. Следовательно, олифа не обладает кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов. Однако олифа способна индуцировать функциональные кумулятивные эффекты у подопытных животных. Так, на 30-е сутки отмечается ак-

тивизация функционального состояния нервной системы подопытных крыс, проявляющаяся снижением на 37,1 % ($P<0,05$) суммационно-порогового показателя. Под влиянием олифы со стороны гематологических показателей наблюдается увеличение эритроцитов в периферической крови у подопытных крыс по сравнению с контролем на 20,2 и 10,9 % соответственно на 15 и 30 сутки опыта. К концу эксперимента со стороны мочевыделительной системы отмечается увеличение уровня мочевины в моче подопытных животных. Из биохимических показателей крови регистрируется увеличение на 25,6 % ($P<0,05$) содержания мочевины в крови подопытных животных по отношению к контролю. Выявленные функциональные сдвиги в организме животных сопровождаются изменением относительной массы печени – увеличение на 11,6 % ($P<0,05$). Описанный симптомокомплекс подострого отравления олифой, вероятнее всего, обусловлен наличием значительного количества в ее рецептуре органических растворителей, для которых характерны аналогичные клинические симптомы интоксикации при длительном воздействии на организм.

Проведенные исследования олиф позволяют констатировать, что наибольшую опасность в гигиеническом отношении представляет синтетическая композиция; из компонентного состава олиф наибольшую значимыми легколетучие ингредиенты – органические углеводородные растворители (стирол, ксилол, дифениловый эфир, триметилбензол, бензин, скипидар и пр.). При производстве и применении олиф, в силу их способности оказывать местно-раздражающее, кожно-резорбтивное и сенсibiliзирующее действие, особое внимание следует уделять устройству эффективной общеобменной и вытяжной вентиляции технологических процессов, а также применению средств защиты кожных покровов (спецодежда, перчатки и пр.).

**НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ИММУНОТОКСИКОЛОГИИ И МЕТОДИЧЕСКИЕ
ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВРЕДНОГО ДЕЙСТВИЯ
ПЕСТИЦИДОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ
ОРГАНИЗМА**

П.Г. Жминько

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Интенсификация и химизация народного хозяйства привела к загрязнению окружающей среды, что может отрицательно повлиять на здоровье человека.

Чтобы предотвратить нежелательное воздействие химических веществ на биосферу, внедрение в практику новых соединений должно решаться специалистами на основе тщательного изучения вопросов об эффективности, биологической активности и целесообразности использования при обязательном учете их возможного отрицательного влияния на природу и здоровье людей.

В настоящее время созданы унифицированные токсиколого-гигиенические критерии опасности и регламентации использования пестицидов в сельском хозяйстве, которые позволяют разрабатывать современные меры профилактики нарушения здоровья у рабочих и населения.

Несмотря на это, имеются убедительные доказательства того, что многие пестициды могут вызывать аллергические реакции, нарушать аутоиммунные процессы в организме человека [4, 13, 15].

В экспериментах на животных установлено, что большинство соединений, независимо от принадлежности их к той или иной химической группе веществ, способны угнетать неспецифическую реактивность организма, вызывать иммунодефицит преимущественно Т-системы иммунитета, снижать антителогенез и нарушать формирование специфического иммунитета, повышать восприимчивость организма к возбудителям инфек-

ционных заболеваний. Такая же закономерность показана и для людей, занятых производством или применением некоторых пестицидов в сельском хозяйстве [6, 7, 13, 14].

Это свидетельствует о том, что влияние пестицидов на иммунную систему (ИС) не учитывается в достаточной степени при регламентации их в объектах окружающей среды.

Указанные выше эффекты пестицидов на ИС выявлены в экспериментах на животных, преимущественно при воздействии препаратов в токсических и субтоксических дозах и концентрациях. Исследования влияния химических соединений на уровне токсических и субтоксических доз и концентраций дают возможность понять механизм иммунотоксического действия веществ и спрогнозировать потенциальную опасность их неблагоприятных последствий для человека.

Для оценки реальной опасности пестицидов необходимо расширить исследования в этом направлении на уровне доз и концентраций, встречающихся в реальных условиях. Для выбора таких доз (концентраций) следует исходить из гигиенических параметров веществ (ПДК, МДУ, ДСД), более широко проводить эпидемиологические наблюдения.

В связи со сложной экологической ситуацией в Украине, вызванной аварией на Чернобыльской АЭС, в результате которой часть населения пострадала от влияния ионизирующей радиации, отмечается угнетение естественных защитных сил организма и реактивности иммунной системы под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. Исследования комбинированного влияния химических веществ и радиации на организм теплокровных животных свидетельствуют о повышении токсического эффекта на фоне иммунодефицита [2, 3].

Этот факт еще раз подтверждает важность иммунной системы в процессах химического гомеостаза и необходимость учета выявленных эффектов при гигиенической регламентации пестицидов в объектах окружающей среды.

В настоящее время иммунологические критерии вредности используются в основном при оценке опасности и регламентации химических аллергенов и в меньшей степени – веществ, не обладающих аллергенным действием.

Это связано прежде всего с тем, что до сих пор не существует единых подходов к оценке вредного воздействия ксенобиотиков на иммунную систему. Причиной тому является то, что ИС является многокомпонентной системой, показатели ее отличаются высокой лабильностью, большинство тестов трудоемки,

сложны либо трудно воспроизводимы на лабораторных животных, а также в неспециализированных лабораториях. Одним из препятствий для постановки иммунологических тестов является плохая растворимость многих пестицидов в воде.

Кроме того, в некоторых случаях объективная оценка вредного действия затруднительна в связи с фазными изменениями выявленных эффектов, а также с неоднозначным реагированием разных видов животных на воздействие одного и того же химического вещества.

В связи с этим актуальной является проблема разработки иммунологических критериев оценки вредного действия пестицидов и усовершенствования методических подходов к их гигиенической регламентации с учетом влияния на иммунную систему.

В работе [5] даны некоторые подходы к гигиенической регламентации пестицидов с позиций иммунотоксикологии, в основу которых положен принцип этапности. При гигиенической оценке влияния пестицидов на ИС используются основные принципы токсикологии «доза – эффект», «доза – время – эффект».

Однако без понимания механизмов токсического действия пестицидов на иммунную систему организма и ее роли в процессах химического гомеостаза дать объективную оценку выявленным эффектам чрезвычайно трудно.

Механизм иммунодепрессивного действия еще недостаточно изучен. Lange и Tiefenbach считают, что фосфорорганические пестициды оказывают не прямое влияние на иммунную систему, которое связано с повышением продукции кортикостероидов [14].

Показано также, что в механизме иммунодепрессивного действия пестицидов важное значение имеет цитотоксический эффект на иммунокомпетентные клетки. В результате цитотоксического действия на Т-лимфоциты наблюдается снижение продукции интерлейкина и утеря способности Т-лимфоцитов к пролиферации [10]. Не исключено, что механизм иммунодефицитного состояния при действии пестицидов более сложный и занимает все звенья иммунной системы.

В последние годы иммунной системе отводится большая роль в процессах детоксикации чужеродных соединений и поддержания химического гомеостаза в организме.

Ковалев И.Е. и Маленков А.Г. [9] предлагают понятие «иммунохимический гомеостаз» и рассматривают его как систему организма, обеспечивающую контроль и генетическое детерми-

нированное развитие химического состава внутренней среды организма. По их мнению эта система состоит из древней и общей для всего живого монооксигеназной гидроксилирующей ферментной системы (МОГС) и более молодой в эволюционном плане иммунной системы. При действии некоторых соединений между ними наблюдаются реципрокные отношения: при индукции МОГС отмечается угнетение иммунной системы и, наоборот, при индукции иммунной системы – ингибирование МОГС. Однако реципрокные отношения не являются закономерным явлением для всех ксенобиотиков.

Несомненным остается факт, что МОГС участвует в подготовке ксенобиотиков, превращая их в более гидрофильные и более доступные для иммунокомпетентных клеток. И это указывает на то, что иммунная система наряду с МОГС участвует в биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков.

На примере ряда фосфорорганических инсектоакарицидов нами показано, что ИС может участвовать в процессах детоксикации посредством связывания гаптена естественными антителами. В зависимости от уровня и дисперсности циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и интенсивности процесса фагоцитоза может наблюдаться повышение либо снижение токсического действия и антихолинэстеразных свойств препаратов.

Токсическое действие ФОП также повышается в случае предварительной иммунизации эритроцитами барана. Этот факт свидетельствует о том, что ИС иммунизированных животных не способна адекватно реагировать на дополнительный антигенный стимул и процесс интоксикации протекает без ее участия, в связи с чем усиливается токсическое действие ксенобиотиков.

Повышение токсичности веществ наблюдается также и на фоне снижения иммунной реактивности, вызванной иммунодепрессантом циклофосфаном.

Полученные данные позволяют считать, что воздействие пестицидов на фоне нарушения функциональной активности ИС повышает риск неблагоприятного их влияния на организм. В связи с этим считаем целесообразным использовать количественный критерий токсичности $ЛД_{50}$ на фоне снижения иммунной реактивности организма как показатель, позволяющий прогнозировать токсическое действие некоторых ксенобиотиков в условиях иммунодефицита и при установлении пороговых доз в хроническом эксперименте.

При оценке пороговых доз и концентраций необходимо учитывать также направленность и стойкость изменений изучаемых показателей, характеризующих состояние ИС и отдифференцировать адаптацию организма от повреждения. Провести такую дифференциацию помогает изучение резервных возможностей организма по способности ИС отвечать на дополнительный антигенный стимул (эритроциты барана или бактериальные антигены).

Литература.

1. Арилова Т.У., Меджидов А.В., Алибекова М.Г., Камалов З.С. Влияние пестицидов на продукцию интерлейкина-2 // Иммунология. — 1991. — № 2. — С. 67–68.
2. Гришанин В.А., Николаевич М.С. Состояние неспецифической резистентности организма у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения // Медицина труда и пром. экология. — 1993. — № 9–10. — С. 23–25.
3. Добровольский М.А. Хроническое действие малых доз цезия-137 и ДДТ на репродуктивную функцию и их гигиеническая оценка // Актуальные проблемы влияния ионизирующего излучения на репродуктивную функцию. Тез. докл. конф. СНГ. — Обнинск / Мед. радиолог. научн. центр, 1992. — С. 24–26.
4. Дуева Л.А., Коган В.Ю., Суворов С.В., Штеренгарц Р.Я. Промышленные аллергены. М.: Центр международных проектов госкомприроды СССР. — 1989. — 203 с.
5. Жминько П.Г. Некоторые подходы к регламентации пестицидов с позиций иммунотоксикологии / Congresul IV al igienistilor, epidemiologilor, microbiologilor si parazitologilor din Republica Moldova, 11–12 septembrie 1997. Teze. Vol.1. Igiena. Chisinau. — 1997. — Р. 182–184.
6. Задорожный В.А., Петров Б.Р., Олефиренко В.Ф., Кириленко В.А. Профессиональные дерматозы и профилактика в условиях производства пестицидов // Вестник дерматол. и венерол. — 1981. — № 6. — С. 48–51.
7. Каценович Л.А., Рузыбакиева Р.М., Федорина Л.А., Вахидов А.Я. Нарушение иммунологического статуса у больных с интоксикацией пестицидами и его фармакологическая коррекция // Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов: Тез. докл. VI Всесоюзной научн. конф., Киев, 17–19 ноября 1981. — Ч. II. — Киев / ВНИИГИНТОКС, 1981. — 229 с.
8. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Антитела к физиологически активным веществам. — М.: Медицина. — 1981. — 126 с.
9. Ковалев И.Е., Маленков А.Г. Поток чужеродных веществ: влияние на человечество // Природа. — 1980. — № 9. — С. 90–101.
10. Кондратенко И.В., Ярилин А.А., Хохалин Л.Н. Интерлейкин-2 и его роль в развитии иммунодефицитов и других иммунопатологических состояний // Иммунология. — 1992. — № 1. — С. 6–10.
11. Сибиряк С.В., Красилов И.А., Рябчинская Л.А. и др. К вопросу взаимодействия иммунной системы и монооксигеназной системы печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1992. — Т. 55. — № 4. — С. 46–49.
12. Davies G.E. Toxicology of the immune system // Hystoxim J. — 1981. — Vol. 13. — № 5. — Р. 879–884.

13. Repetto R., Baliga S.S. Pesticides and the immune system: The Public Health Risks. –World Resources Institute, 1996. –P. 8–58.
14. Tiefenbach B., Hennighausen G., Lange P. Zum Mechanismus der akuten Nierenschaden phosphororganischer Pestizide auf das Immunsystem// Zbl. Pharm., Pharmakother und Laboratoriumsdiagn. –1983. –Vol. 122. –№ 2. –P.22.
15. Zhminko P.G., Yankevich M.V., Lysenko Ye.A. Role of immune system in pathogenesis of the delayed neurotoxic effect of some organophosphorous compounds // Toxicology Letters: Abstr. of the 35th European Congr. of Toxicol. –EUROTOX'96, Alicante, Spain, 22–25 September, 1996. –1996. –Suppl. 1/88. –P. 22.

УДК 613.64:576.8.097

ЩОДО СЕЛЕКТИВНОЇ ДІЇ РЕГУЛЯТОРА РОСТУ РОСЛИН ІВІНУ

П.Г.Жмілько, К.О.Лисенко, М.В.Янкевич, Л.М.Кавецька

Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя,
м. Київ

В Україні останніми роками в межах державної програми ДКНТП створено ряд біостимуляторів росту рослин широкого спектру дії на основі похідних N-оксид піридину, їх комплексів з протонодонорами та композицій з регуляторами росту рослин природнього походження. Серед них найбільш широке застосування в сільському господарстві знайшов стимулятор росту рослин – івін (N-оксид 2,6-диметилпіридину).

Відомо, що ростстимулююча дія івіну на рослинний організм обумовлена підвищенням проникливості клітинних мембран, що сприяє прискоренню транспортних процесів у мембранах і процесів живлення клітин. Одночасно активізується синтез біомолекул – РНК і білків [1]. В зв'язку з цим, важливим було дослідити вплив препарату на різні біомембрани, а також на білоксинтетичні процеси ссавців. Раніше в дослідях *in vitro* на мембранах еритроцитів людини та *in vivo* на мембранах еритроцитів і мітохондріях гепатоцитів щурів було показано, що івін виявляє селективну токсичну дію по відношенню до біологічних мембран, зокрема мембран мітохондрій гепатоцитів щурів, та не чинить дестабілізуючого впливу на еритроцити щурів та

© П.Г.Жмілько, К.О.Лисенко, М.В.Янкевич, Л.М.Кавецька, 1998

людини. В високих концентраціях ($1 \cdot 10^{-2}$ моль) препарат здатний збільшувати проникність лімфоцитів людини та викликати дезорганізацію мембран лізосом. При надходженні в організм щурів в токсичних і субтоксичних дозах івін викликає зниження активності мембранозв'язаних ферментів, що відповідають за окисно-відновні процеси в мітохондріях печінки [2]. Отримані результати в деякій мірі дають змогу охарактеризувати селективність івіну по впливу на біологічні мембрани. Щодо впливу івіну на білоксинтетичні процеси в організмі ссавців, то такі дані в літературі відсутні.

Синтез білка в клітині є складним багатостадійним процесом, в якому безпосередню участь приймають РНК і багаточисленні ферменти. Регуляція цього процесу проходить під наглядом гормональної і нервової систем. Прослідити весь ланцюжок білоксинтетичних процесів і обміну білка в організмі від синтезу нуклеїнових кислот і специфічних білків тканин до найпростіших продуктів їх розкладу є багатогранною і складною задачею, яка потребує значних матеріальних затрат і спеціальних методів досліджень.

В даній роботі висвітлені тільки деякі сторони стану білкового синтезу і розпаду білків, що дає загальну уяву про вплив івіну на ці процеси.

Методична частина. Вплив івіну на білковий обмін вивчався на щурах (самках) масою тіла 180–200 г.

Івін вводили в шлунок щурів у вигляді водного розчину за допомогою металевго зонду. Дослідження проводили при одноразовій дії івіну на організм тварин в дозах 130 і 1,3 мг/кг і субхронічній – на протязі 1,5 місяці в дозі 0,13 мг/кг.

В динаміці при одноразовому надходженні препарату в організм – через 1, 3, 7 діб і субхронічній дії – 0,5 і 1,5 місяці вивчали біохімічні показники, що відображають деякі сторони синтезу білка та білкового обміну у тварин.

Оскільки рострегулююча дія івіну на рослинний організм проявляється при одноразовому його застосуванні в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ М, то при виборі доз виходили із мінімально діючих доз препарату при одноразовій та хронічній дії на тварин.

Відомо, що важливу роль в білоксинтетичних процесах відіграють нуклеїнові кислоти. ДНК є носієм інформації про структуру білків клітини. Генетична інформація зосереджена в хромосомній ДНК, яка знаходиться переважно в ядрі. ДНК безпосередньо не приймає участі в синтезі білку, але визначає точну послідовність амінокислот в різних білках і функціонально

пов'язана з і-РНК. Інформаційній і-РНК відводиться основна роль в процесі синтезу білків. Її вміст вищий в тих клітинах і тканинах, де відбувається інтенсивний синтез, ріст і розмноження клітин. Навпаки, гальмування росту і розмноження клітин характеризується значним зниженням вмісту РНК в клітинах [3, 4, 5].

В зв'язку з цим визначали вміст ДНК і РНК в печінці, селезінці і головному мозку щурів (в тканинах, що характеризуються значним вмістом нуклеїнових кислот) за допомогою методу Цанева Р.Г. і Маркова Г.Г. [6]. Вміст ДНК і РНК відображали в мг/г сирової маси тканини.

Белике значення в процесі обміну білків тканин мають білки плазми крові – альбуміни і глобуліни. В організмі тварин і людини інтенсивно відбувається взаємоперетворення білків крові і білків тканин. Це призводить до того, що між кількістю білків плазми крові і вмістом білків в тканинах встановлюється відносна рівновага [3]. Основний синтез білків плазми відбувається в печінці. При порушенні синтезу білків змінюється вміст загального білку плазми крові.

Виходячи з цього визначали загальний вміст білків плазми крові за допомогою біуретового методу [7].

В тканинах відбувається безперервний синтез і розклад білків. В результаті розпаду білків утворюються амінокислоти, які потім під дією різних ферментів піддаються перетворенню до кінцевих продуктів азотистого обміну – аміаку, вуглекислого газу, води і звільнення потенціальної енергії [3, 4].

Весь азот, що входить до складу амінокислот у ссавців, головним чином виділяється із організму у вигляді сечовини.

В процесі перетворення амінокислот в організмі також утворюються азотисті небілкові речовини, які входять до складу тканин. До них відносяться креатин і продукт його ангідризації - креатинин, а також карнітин, карнозин, глутатіон та інші.

Азотисті продукти білкового обміну в постійній кількості знаходяться в плазмі крові. В сумі вони складають фракцію залишкового азоту. Найбільша фракція залишкового азоту є сечовина, креатин і креатинин [8].

В зв'язку з вищевикладеним в дослідженнях білкового обміну при дії івіну на організм щурів визначали вміст сечовини і креатинину в плазмі крові, азот сечовини, залишковий азот і коефіцієнт уроерації. Вміст сечовини в плазмі крові визначали за допомогою тест-набору АО «Реагент», креатинину – прямим мікрометодом [9], залишковий азот, азот сечовини і коефіцієнт

Таблиця 1. Вплив івіну на вміст РНК та ДНК деяких тканин при одноразовому надходженні його в організм щурів в дозі 130 мг/кг

Показники	Контроль	Термін дослідження, доба		
		1	2	3
Печінка				
РНК, мг/г тканини	17,3±0,9	17,6±0,4	17,4±0,7	18,0±0,4
ДНК, мг/г тканини	4,2±0,4	4,2±0,3	4,1±0,4	
РНК/ДНК	4,1	4,2	4,2	
Селезінка				
РНК, мг/г тканини	22,0±0,8	23,6±1,4	21,0±1,1	22,1±0,5
ДНК, мг/г тканини	10,4±0,7	10,3±0,7	10,5±0,6	10,5±0,4
РНК/ДНК	2,1	2,3	2,0	2,1
Головний мозок				
РНК, мг/г тканини	5,5±0,3	5,7±0,6	5,3±0,5	5,7±0,5
ДНК, мг/г тканини	3,4±0,3	3,7±0,4	3,4±0,3	3,6±0,4
РНК/ДНК	1,6	1,5	1,6	1,6

Примітка: $P > 0,05$.

уроерації (відношення азоту сечовини сироватки крові до залишкового азоту, вираженому у процентах) – розрахунковим методом, виходячи із кількості сечовини в плазмі [8].

Для визначення вірогідності отриманих результатів досліджень визначали середню арифметичну (\bar{X}), критерій Стюдента (t) і вірогідність даних (P) [10].

Результати досліджень. Як видно із таблиці 1, при одноразовому введенні івіну в шлунок щурів в субтоксичній дозі 130 мг/кг ($1/10 LD_{50}$) вміст ДНК і РНК в тканинах печінки, селезінки і головного мозку тварин не різнився від контролю. Величини співвідношення РНК/ДНК в досліджуваних тканинах піддослідних щурів не виходили за межі фізіологічних коливань і складали для тканини печінки – 4,0–4,2 проти контролю 4,1, селезінки – 2,0–2,3 проти контролю 2,1, головного мозку – 1,5–1,6 проти контролю 1,6.

Як показано в таблиці 2, при одноразовій дії івіну на організм щурів в дозі 1,3 мг/кг (Lim ас по дестабілізуючій дії на мембрани мітохондрій печінки) вірогідних змін вмісту ДНК, РНК і величин співвідношення РНК/ДНК в тканинах печінки, селезінки та головного мозку не спостерігалось.

Наведені дані в таблиці 3 також свідчать про те, що івін не чинить негативної дії на синтез ДНК і РНК при субхронічному його надходженні в організм щурів в дозі 0,13 мг/кг (недіюча доза при хронічній дії по загальнотоксичним показникам).

Вміст ДНК і РНК через 2 тижня і 1,5 місяця у тканинах печінки, селезінки і головному мозку піддослідних щурів був на рівні контролю. Величини співвідношення РНК/ДНК не змінювались.

Отримані результати дають змогу зробити висновок про те, що івін при одноразовій і субхронічній дії в досліджуваних дозах не впливає на синтез нуклеїнових кислот – ДНК і РНК в організмі щурів.

При одноразовому пероральному введенні івіну в організм щурів відповідно в дозах 130 мг/кг і 1,3 мг/кг загальний вміст білку в сироватці крові піддослідних щурів по відношенню до контролю не змінювався на протязі 7 діб.

При дії препарату в дозі 130 мг/кг на 7 добу досліджень спостерігалось незначне (на 15 %) підвищення вмісту сечовини в сироватці крові, але ці зміни не були статистично вірогідними. Івін не порушував і вмісту креатинину в сироватці крові. Залишковий азот, азот сечовини сироватки крові і коефіцієнт уроерації $K_{y/e}$ були на рівні контролю.

Таблиця 2. Вплив івіну на вміст РНК та ДНК деяких тканин при одноразовому надходженні його в організм щурів в дозі 1,3 мг/кг.

Показник	Контроль	Термін дослідження, доба		
		1	2	3
Печінка				
РНК, мг/г тканини	17,7±1,6	17,0±1,1	18,1±0,9	17,0±1,2
ДНК, мг/г тканини	4,3±0,4	4,4±0,3		
РНК/ДНК	4,1	3,9	4,2	4,0
Селезінка				
РНК, мг/г тканини	21,5±1,4	20,4±1,0	24,0±2,0	21,0±1,7
ДНК, мг/г тканини	11,6±0,7	11,7±1,0	11,6±0,8	11,4±0,6
РНК/ДНК	1,9	1,7	2,1	
Головний мозок				
РНК, мг/г тканини	5,3±0,4	5,4±0,3		
ДНК, мг/кг тканини				3,7±0,4
РНК/ДНК	1,4	1,5	1,4	1,4

Примітка: P > 0,05

Таблиця 3. Вплив івіну на вміст РНК та ДНК деяких тканин при субхронічному надходженні його в організм щурів в дозі 0,13 мг/кг

Показники	Термін дослідження – 2 тижні		Термін дослідження – 6 тижнів	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Печінка				
РНК, мг/г тканини	18,6±1,1	19,2±1,4	19,7±1,4	20,1±1,2
ДНК, мг/кгтканини	4,5±0,4			
РНК/ДНК	4,0			4,4
Селезінка				
РНК, мг/кгтканини	22,7±1,0	23,2±1,2	24,1±1,5	25,4±1,2
ДНК, мг/кгтканини	12,4±1,0	11,4±0,9	12,5±0,9	12,4±1,2
РНК/ДНК	1,8	2,0		2,0
Головний мозок				
РНК, мг/кгтканини	5,5±0,4		5,3±0,5	5,5±0,4
ДНК, мг/кгтканини	3,6±0,3		3,5±0,3	
РНК/ДНК	1,5		1,5	1,6

Примітка: $P > 0,05$

При субхронічній дії на щурів в дозі 0,13 мг/кг івін також не викликав змін досліджуваних показників.

Отримані результати досліджень свідчать про те, що Івін при одноразовій і субхронічній дії не змінює білоксинтетичні процеси в організмі щурів.

Таким чином, в рослинному організмі ростимулююча дія івіну пов'язана з активацією мембранних процесів і синтезу білку (підвищення проникливості клітинних мембран, активація H^+ -АТФ-ази, прискорення транспорту через мембрани споживних речовин, активація синтезу біомакромолекул – РНК і білків). При дії на організм щурів в високих дозах івін проявляє мембранотоксичну дію на мембрани мітохондрій гепатоцитів (знижує активність мембранозв'язаних ферментів, що відповідають за окисно-відновні процеси), не чинить дестабілізуючої дії на мембрани еритроцитів щурів і людини. Дослідження білоксинтетичних процесів в організмі щурів не виявило змін вмісту ДНК, РНК, загального вмісту білку в сироватці крові та кінцевих продуктів розкладу білків.

Порівнюючи дані літератури щодо механізму ростстимулюючої дії івіну на рослини з результатами досліджень щодо механізму токсичної дії препарату для тварин, можна зробити висновок про те, що селективна дія івіну може бути пов'язана з відмінностями його впливу на мембранні і білоксинтетичні процеси в рослинному і тваринному організмах.

Література.

1. Пономаренко С.П., Николаенко Т.К. и др. Регуляторы роста растений на основе N-оксидов производных пиридина. Физико-химические свойства и механизм действия // Регуляторы роста растений. – К., 1992. – С.28–52.
2. Токсические свойства ивина при действии на биологические мембраны / Жминько П.Г., Янкевич М.В., Лысенко Е.А., Каган Ю.С. // Регуляторы роста и развития растений. 4-я Международная конференция. – М., 1997. – 279 с.
3. Фердман Д.Л. Биохимия. М.: Высшая школа, 1966. – 643 с.
4. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч.3. Клиническая биохимия / Под ред. Базарновой М.А., Морозовой В.Т. – К.: Вища школа, 1990. – 320 с.
5. Девидсон Дж. Биохимия нуклеиновых кислот / Под ред. акад. Баева А.А. – М.: Мир, 1976. – 371 с.
6. Сквирская Э.Б., Чепинова О.П. Практикум по нуклеотидам и нуклеиновым кислотам. М.: Высшая школа, 1964. – С. 93–94.
7. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. М.: Высшая школа, 1980. – С. 223–224.
8. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Л.: Медицина, 1981. – С. 110–115.

9. Функциональная диагностика в урологии и нефрологии. – К.: Здоровье, 1977. –С. 45–46.
10. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии/Под ред. Гнезденко В.В. –М.: Издательство Московского университета. 1980. –150 с.

УДК 613.95/.96:632.95+547

ТЕСТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В РАЙОНАХ ИНТЕНСИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ

Д.В.Зинченко

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

С целью изучения связи заболеваемости населения с интенсивностью применения пестицидов проводилось эпидемиологическое исследование, в котором наряду с общепринятыми критериями здоровья изучались годовая суммарная нагрузка пестицидов по 15 регионам СНГ, выборочно – состояние иммунитета в районах с разным уровнем применения пестицидов [1, 2, 3].

При анализе полученных данных было установлено, что с величиной территориальных нагрузок пестицидов отмечалась статистически достоверная прямая корреляционная связь распространенности ряда заболеваний, в большей степени – в Среднеазиатском, Северокавказском регионах и в Молдавии, в меньшей – в Украине и в Киргизии. Особенно эта связь была выражена у детей, проживающих в сельских районах с максимальными территориальными нагрузками пестицидов, величина которых в течение года могла достигать 100 и более кг/га по действующему веществу, что в десятки раз превышает средний показатель по стране. У детей в этих районах повышалась заболеваемость железододефицитной анемией, активным туберкулезом, вирусным гепатитом, острыми инфекциями верхних дыхательных путей.

Скрининг положительных коэффициентов корреляции между интенсивностью применения пестицидов и заболеваемостью детей в возрасте от 0 до 14 лет показал, что наиболее значимыми нозологическими формами заболеваний в этой группе сельского населения (встречающимися с вероятностью от 50 до 70 %) являются бронхиальная астма, туберкулез органов дыхания и других органов (в 10 регионах из 15); детский церебральный паралич и острые инфекции верхних дыхательных путей, включая грипп (в 9 регионах из 15); железодефицитную анемию, хронический фарингит, назофарингит и холецистит (в 8 регионах из 15).

С вероятностью от 40 до 50 % увеличивалась частота таких заболеваний как хронический отит, активный и хронический ревматизм, врожденные аномалии сердца и системы кровообращения, вирусный гепатит.

У детей до 1 года с вероятностью в 40 % под влиянием пестицидов возрастала заболеваемость пневмонией.

Полученные данные предопределили включение иммунологических методов в эпидемиологическое обследование выбранных контингентов населения.

Скрининг тестов для оценки функциональных изменений в организме осуществлялся на группе детей 5–6 и 12–13 лет, как наиболее уязвимой для неблагоприятного воздействия пестицидов и свободной от воздействия других отрицательных факторов, свойственных взрослым.

Для обследования были отобраны два села одного района с одинаковыми климато-географическими, социально-экономическими и другими условиями жизни. Единственным отличием была интенсивность применения пестицидов. В основной зоне нагрузка фосфорорганическими препаратами, производными карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовой кислотами, медьсодержащими соединениями превышала контрольную соответственно от 8,2 до 200 раз. Суммарная нагрузка пестицидов в двух изучаемых зонах различалась в 6,8 раз.

Натурные исследования были проведены с целью выявления тестов-индикаторов влияния пестицидов на функциональное состояние организма. Всего изучалось 49 показателей, характеризующих функциональное состояние различных органов и систем, включая иммунную.

Информативность тестов оценивали с помощью математической обработки, что позволяло выразить диагностическую их ценность количественно и отобрать наиболее адекватные тесты-индикаторы.

Иммунологическое обследование в натурных условиях двух групп детей из отобранных зон включало определение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов, их иммунорегуляторных субпопуляций, уровня изогемагглютининов и трех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови. Состояние местного иммунитета оценивалось по содержанию секреторного иммуноглобулина А в слюне обследуемых.

Анализ полученных данных выявил статистически достоверное угнетение большинства изучаемых показателей в зоне интенсивного применения пестицидов. Это проявлялось снижением титров естественных антител, уровня иммуноглобулина G ($9,07 \pm 0,27$ – опытный район; $12,88 \pm 0,24$ г/л – контрольный район), иммуноглобулина А в сыворотке крови $1,19 \pm 0,05$ против $1,83 \pm 0,08$ г/л и секреторного иммуноглобулина А в слюне обследуемых ($0,19 \pm 0,01$ против $0,45 \pm 0,007$ г/л). Отмечались различия и в содержании Т-лимфоцитов. При математическом определении критерия информативности Джеффриса-Кульбака было выявлено, что наиболее высокие величины этого критерия характерны для иммунологических показателей и превышали уровень достаточной информативности в 11 раз. Из 49 исследуемых признаков различных органов и систем наиболее информативными были уровни иммуноглобулинов G и А в сыворотке крови и секреторного иммуноглобулина А в слюне.

На основании критерия информативности этого минимального набора тестов-индикаторов достаточно дая выявления отрицательного действия пестицидов на здоровье обследуемых.

Из двух обследуемых возрастных групп в критические периоды развития (6, 12 лет) наиболее уязвимой для отрицательного воздействия химических факторов была группа школьников 12 лет.

Снижение иммунологической реактивности в зоне интенсивного применения пестицидов объясняет рост выявленной заболеваемости, в том числе бронхо-легочной системы.

Таким образом, показатели заболеваемости указанных выше нозологических форм в сочетании с показателями иммунитета могут быть использованы в качестве тестов-индикаторов воздействия пестицидов на здоровье населения.

Список литературы:

1. Польшенко В. И., Борисенко Н.Ф., Хижняк Н.И., Байда Л. К. // Гигиена и сан. - 1988. - № 5. - С. 68-70.

2.Польченко В. И., Мухтарова Н.Д., Байда Л.К., Зинченко Д.В. и др. //Врач. дело. –1990. –№ 10. –С. 119–121.

3.Польченко В.И. //Докл. Нац АНУ. –1995: –№ 3. –С. 124–126.

УДК 504.05.001.5 (477)

СТІЙКІСТЬ ЕКОСИСТЕМ ТА ПРОБЛЕМА ЕКОЛОГІЧНОГО НОРМУВАННЯ В УКРАЇНІ

*А.Б.Качинський, О.Г.Наконечний,
Н.В.Агаркова, С.В.Савченко*

Національний інститут стратегічних досліджень, м. Київ

Ще й досі при створенні законів і норм в галузі навколишнього середовища ми виходим з антропоцентричних міркувань. Цінність природи визначається через її цінність для людини. Оцінка якості навколишнього середовища пов'язана, в першу чергу, з його значенням для збереження людського здоров'я. Безперечно, рухатися від людини простіше. Ми не здатні досягнути в науковому плані, тим паче за допомогою норм, все різноманіття і взаємну обумовленість природи. Нині науці відомо дуже мало про процеси, що відбуваються там: про синергетичний вплив цілого ряду антропогенних чинників, про різні екотоксикологічні механізми, про стрибкоподібні явища, типові для якісних змін екосистем при доволі незначних змінах діючих чинників, про величину катастрофічності багатьох явищ та інші природні та соціально-економічні аспекти. Отже, важливою особливістю екологічного підходу до проблеми нормування є урахування процесів міграції антропогенних сполук їх перехід із одного середовища в інше, накопичення в біогеохімічних середовищах, рахуючи й людину, і пов'язані з цим процеси фізичної, хімічної, біологічної трансформації цих сполук, в сполуки, які іноді є ще більш токсичними. В цьому випадку за обмеження приймаються ГДК антропогенних сполук. Вважається, що ні в одному із цих середовищ концентрації антропогенних сполук не повинні перевищувати ГДК, які були встановлені при санітарно-гігієнічному нормуванні.

Метод математичного моделювання дозволяє синтезувати уявлення про характер біогеохімічних процесів, що протікають у біосфері. Тут розглядається один із класів моделей цих процесів – лінійні стаціонарні балансові моделі, що лежать в основі побудови і аналізу компартментних моделей.

При математичному моделюванні переносу техногенних сполук у компартментних моделях використовуються методи звичайних диференціальних рівнянь.

$$dx_i(t)/dt = \sum_{j=1}^n k_{ji}x_j(t) - \sum_{m=1}^n k_{im}x_i(t) + w_{0i} - w_{i0},$$

де $x_i(t)$ – концентрація техногенних сполук в i -тому компартменті для $t \geq 0$, $i, j = 1, 2, \dots, n$ і $j \neq i$, $m \neq 1$. Ця область визначена у параметричному просторі, якому відповідає геометрична, абстрактна чи математична суть. Величини w_{0i} і w_{i0} – швидкості попадання і видалення поллютантів із системи. Початкові умови, як правило, відомі ($x_i(0) = \alpha_i$ – задані величини).

Коефіцієнти $k_{ij} \geq 0$ – функції переносу і відповідають швидкості переносу техногенних сполук при одиничній їх концент-

рації в i -тому компартменті. При $j \neq i$, $k_{ii} = \sum_{j=1}^n k_{ij} \leq 0$.

Розглянемо на рисунку 1 найбільш просту модель, що ураховує все попередньо сказане про систему «довкілля–людина», і призначена для вивчення стійкості екосистеми України.

На рисунку наведена спрощена схема обміну антропогенними сполуками між основними компартментами екосистеми України. Математична модель обміну цими сполуками між ними вимагає врахування, в першу чергу, найбільш суттєвих причинно-наслідкових зв'язків. При опрацюванні даної моделі враховані найбільш фундаментальні біогеохімічні процеси, що там протікають, основні властивості і принципи екологічної безпеки, а також той факт, що в умовах довкілля України часто доводиться зустрічатися не тільки із локалізованими джерелами забруднення, але із такими, що займають значні території. Тому спроба побудови більш складної моделі може призвести до її надмірної деталізації.

Математичний аналіз стабільності компартментної моделі екосистеми України показав, що:

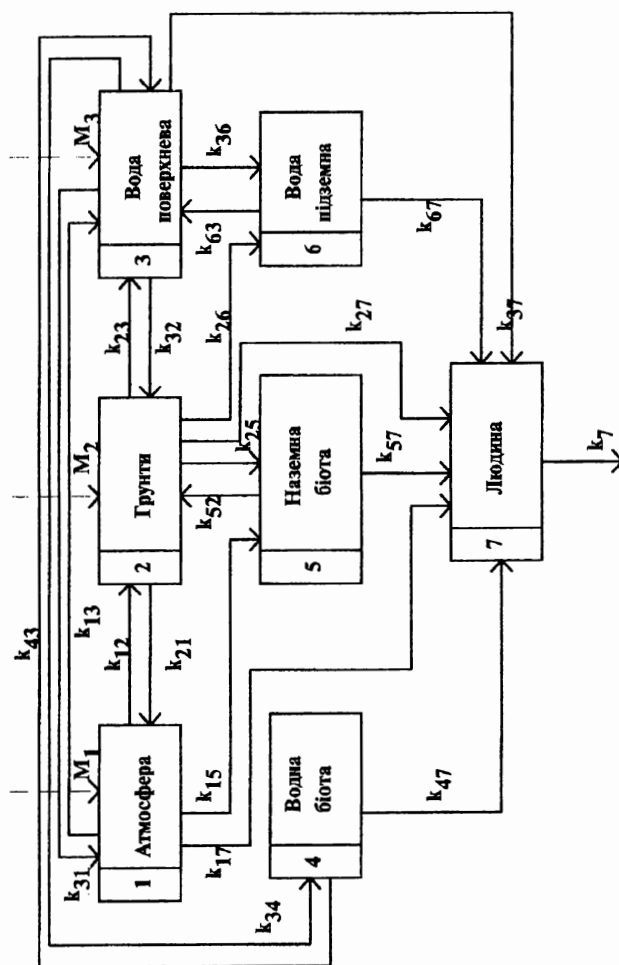


Рис. 1. Схема масопереносу ксенобіотиків в екосистемі України

– визначення границь стійкості екологічних систем ускладнюється зміною умов існування екосистеми, які є детермінантами екологічних процесів. Так, при тривалому антропогенному втручанні в природне середовище на рівні критичних навантажень, в ньому можуть з'являтися випадкові або періодичні зміни параметрів стану, що можуть призвести до змін стану екосистеми;

– не лише екологічні, але і гігієнічні нормативи повинні враховувати потенційно можливе існування різних станів (стабільних, нестабільних) і різних типів динаміки об'єктів нормування;

– кумулятивний ефект накопичення регулярних збурень може призвести до змін природного середовища і переходу його в інший стан чи появи в ньому екологічних аномалій;

– нова стратегія опрацювання екологічних регламентів має відрізнятися від тієї, що прийнята, наприклад, при санітарно-гігієнічному нормуванні, коли робиться припущення про забруднення якогось одного середовища якимось одним конкретним препаратом;

– оскільки переважна більшість норм навантажень визначена щодо окремих характеристик компонентів природного середовища без урахування їх взаємодії, то серед існуючих норм та підходів до їх визначення лише дуже незначна частина може вважатися екологічною, оскільки встановлені вони не по відношенню до екосистем (або навіть їх окремих властивостей), а стосовно допустимих умов господарювання, чи господарського використання природних ресурсів, окремих компонентів екосистеми. Також очевидно, що не всі об'єкти біоценозів можна нормувати за регламентами, затвердженими для людини.

На нашу думку, екологічні норми повинні враховувати не тільки відомі, але і можливі кризові ситуації, запобігати їх появі. Людина співіснує разом з природою і в своїй повсякденній діяльності мусить завжди оглядатись на неї, бережно до неї відноситись. Довкілля повинно існувати не тільки для життєзабезпечення людства, але й для себе, незалежно від цивілізації. Без природи немає майбутнього і суспільство, яке не приділяє належної уваги екології, приречено на вимирання.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЙОНЕ ХРАНЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

*Н.А.Кириянов, Н.С.Стрелков, В.С.Яковлев,
Т.Е.Чернышева, А.А.Малмыгин, З.Ф.Соловьева,
И.И.Белокрылова, Ф.К.Тетелютина, Д.Р.Халилова*

Медицинская академия, Ижевск, Россия

Проблема взаимоотношения человека и окружающей среды приобретает особую значимость в зонах экологического неблагополучия. Такой зоной на территории Удмуртии является Кизнерский район, где размещаются склады с химическими боеприпасами в снаряжении фосфорорганическими отравляющими веществами.

С целью реализации положений Федеральной целевой программы «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации» Ижевская медицинская академия осуществляет разработку программ комплексной оценки состояния здоровья населения Кизнерского района Удм. Республики во взаимосвязи с факторами окружающей среды и социально-гигиенической обстановкой в этом районе, а также создание высокоэффективных и надежных систем мониторинга здоровья обслуживающего персонала и населения в местах хранения и уничтожения химического оружия (ХО). Мониторинг состояния здоровья целесообразно осуществлять в три этапа: до начала уничтожения запасов ХО, в период его уничтожения и после окончания работ в течение 5 лет.

В 1995 г. в Кизнерском районе проживало 26,4 тыс. человек, в т.ч. 10,4 тыс. в пос. Кизнер. В последние годы в районе регистрируется отрицательный естественный прирост, показатель убыли населения в 1995 г. занимал V-ранговое место среди 25 сельских районов республики. В Кизнерском районе не произошло увеличение численности населения вследствие отрицательной динамики рождаемости (1994 г. – 11,9 на 1000 населения, в 1996 г. – 10,2), а также по причине высокого,

превышающего среднереспубликанский, уровня смертности. Один из основных показателей здоровья населения – показатель младенческой смертности (смертность детей первого года жизни) в 1996 г. увеличился до 24,9 на 1000 родившихся против 14,3 – в 1995 г., в 1996 г. в три с лишним раза вырос показатель перинатальной смертности (против 9,5 % в 1995 г.), а также неонатальной смертности соответственно 4,9 и 22,6 %).

Уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями в районе оказался выше среднереспубликанских показателей по Удмуртии. В 1995 г. первичная онкозаболеваемость в районе составила 230,8 на 100 000 населения – III-ранговое место среди сельских районов республики). Обращает на себя внимание большая распространенность (болезненность) психических расстройств: среди сельских районов республики только в Кизнерском районе эта группа заболеваний за период с 1991 по 1995 гг. увеличилась в 53,5 раза. Большую проблему составляет и высокий уровень самоубийств – 102,3 на 100 000 населения в 1995 г., при среднереспубликанском уровне – 76,8 (среднефедеративный уровень – 42,2).

В соответствии с Федеральной Целевой программой «Уничтожение запасов химического оружия в РФ», где выделен раздел «... обеспечение охраны здоровья персонала объектов по уничтожению ХО и населения, проживающего в районах размещения таких объектов», Ижевская медицинская академия планирует и уже начала исследования с целью проведения комплексной оценки здоровья населения Кизнерского района, санитарно-гигиенического состояния и эпидемиологического анализа с определением факторов риска. С этой целью определены статистически достоверные группы населения для мониторинга детей, подростков, взрослых. Особое внимание обращено на состояние репродуктивного здоровья населения. Разработан скрининг-тест для оценки специфической функции женщины и мужчины (анкета по становлению репродуктивной функции, ее нарушениям, стандарт физикального, гинекологического и андрологического обследования с УЗИ-контролем, оценкой иммунологического и гормонального гомеостаза). Для сравнительной оценки полученных результатов аналогичная работа проводится в других районах Удмуртии, удаленных от Кизнера. Важное место должны занять исследования по определению уровня холинэстеразы в организме человека, т.к. фосфорорганические отравляющие вещества ингибируют активность этого фермента. Результаты этого исследования послужат ос-

новой для комплексной оценки здоровья с указанием факторов на него влияющих, организации полицейского учета обследованных, составления регистрации лиц с выявленной патологией, входящих в группу риска, разработки и внедрения автоматизированной системы учета, контроля и мониторинга за здоровьем обследованных контингентов. Эти исследования позволят окончательно определить, являются ли объекты хранения ХО фактором риска для здоровья населения этих районов или подобные предположения не обоснованы. Важное место в медицинском сопровождении работ по уничтожению химического оружия занимает программа повышения квалификации для медицинских работников, педагогов, сотрудников МВД и населения района по проблемам экологической токсикологии и экотоксикологии, а также внедрение образовательных программ по формированию здоровья и качества жизни для различных групп населения.

Литература

1. Федеральная целевая программа «Медико-санитарное обеспечение современного этапа развития ядерно-энергетического комплекса и других особо опасных производств в условиях ракетного, ядерного и химического разоружения, а также конверсии и разработки новых технологий в 1997–1998 гг. // Российская газета. – март 1997 г.
2. Оценка риска, связанного с объектами хранения химического оружия территории Удмуртской Республики / Ред. В.М. Колодкин. – Ижевск. 1996. – 246 с.
3. Федеральная целевая программа «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации».

ПРОБЛЕМА НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Н.В.Кокшарева

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Проблема отдаленного нейротоксического действия (ОНД) фосфорорганических соединений (ФОС) привлекает к себе внимание исследователей уже около 100 лет. Этот эффект проявляется постепенно, после определенного латентного периода (обычно через 14–21 день, а иногда через несколько лет после перенесенного острого отравления) и характеризуется клинически – возникновением атаксии, мышечной слабости, парезов и параличей конечностей; морфологически – демиелинизацией волокон проводящих путей спинного мозга и периферических нервов. Начиная с 30-х годов нашего столетия описано более 40000 случаев отравлений людей ФОС (ТОКФ, мипафокс, хлорпирфос, хлорофос и др.) в результате которых возникали необратимые поражения нервной системы [1, 2, 3].

ОНД обладают лептофос, метамидофос, трихлоронат, метафос, дихлорфос, цианофенфос, сумитион и др. [4].

В связи с широким использованием в народном хозяйстве фосфорорганических пестицидов (ФОП) для предупреждения развития ОНД необходимо еще на стадии экспериментального изучения проводить скрининг этих веществ на отдаленную нейротоксичность с целью предупреждения внедрения в практику препаратов, обладающих указанными нежелательными эффектами.

Нами [5, 6] в эксперименте установлено, что фунгицид афос (0, 0-дифенил-ацетоокси-2.2.2-трихлорэтилфосфонат) обладает более избирательным нейротоксическим действием, чем классический нейропаралитический агент триортокрезилфосфат (ТОКФ). Его воздействие в широком диапазоне доз (3000 – 25 мг/кг) сопровождается снижением двигательной активности, развитием парезов и параличей, а также функционально-

морфологическими изменениями в нервной и мышечной ткани животных. При этом афос в дозах, составляющих $1/30-1/60$ LD₅₀, в отличие от ТОКФ не вызывает видимых признаков интоксикации.

В связи с наличием у афоса ОНД, он был запрещен для применения в сельскохозяйственной практике.

Механизм ОНД ФОС окончательно не выяснен. Не установлена прямая зависимость между антихолинэстеразным и нейропаралитическим действием ФОС. Показано, что мощные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) не вызывают процесс демиелинизации. Попытки объяснить последнюю действием нейропаралитических препаратов (ТОКФ и др.) на ложную ХЭ также не привели к успеху, так как оказалось, что другие избирательные ингибиторы ложной ХЭ (например октаметил) к демиелинизации не приводят.

Наиболее признанная теория о механизме инициирования ОНД ФОС свидетельствует о том, что ОНД не связано с токсическим эффектом этих соединений, а обусловлено фосфорилированием активного центра специфического для нервной ткани белка, относящегося к карбоксилэстеразам, и названного нейротоксической или нейропатической эстеразой (НТЭ). Считают, что фосфорилирование эстеразы сопровождается гидролизом эфирной (Р-О-С) или амидной (Р-N-Р) связей ФОС, приводящим к появлению кислой ионизированной группы. Сделан вывод, что развитие ОНД связано не только с угнетением НТЭ, но и с последующим ее «старением» [1, 7]. Под старением понимают такое изменение структуры фосфорилированной НТЭ, в результате которого она теряет способность к реактивации. Ингибирование активности фермента менее чем на 70–80 % не обеспечивает такого «старения», и такие ФОС не вызывают ОНД. «Старение» НТЭ, ингибированной ФОС (ТОКФ, лептофос, мипафокс, афос и др.) регистрируется задолго до появления клинических признаков нейропатии – уже через 1–24 ч после однократного воздействия препаратами.

НТЭ обнаружена в нервной ткани (максимальная активность выявлена в головном мозге), а также сердце, селезенке, печени, лейкоцитах, лимфоцитах и тромбоцитах. Доказано наличие высокой степени корреляции ингибирования НТЭ мозга и лимфоцитов у человека и птиц при введении ФОС (ТОКФ, лептофос, ДФФ), что позволяет использовать лимфоциты крови для мониторинга действия ФОС на человека. Отсутствует зависимость активности фермента от возраста, употребления алкоголя и курения.

Схожесть гистопатологических изменений, а также однотипное влияние ФОС на НТЭ людей и кур позволяют использовать птиц для экспериментального моделирования нейропатий. При этом на секционном материале доказано, что НТЭ в головном мозге человека в 10–100 раз более чувствительна к воздействию ФОС, чем у кур [8]. Удобной моделью для воспроизведения нейропатий являются также кошки и морские свинки. Установлено, что нейропаралитические ФОС (ТОКФ, лептофос) медленно метаболизируются в организме этих животных, это и определяет их видовую чувствительность. Вместе с тем, ФОС, оказывающие избирательное нейротоксическое действие (ТОКФ, афос, оксифосфонат, лептофос), сильно ингибируют НТЭ мозга при введении не только наиболее чувствительному виду животных – курам, но и морским свинкам и даже крысам. В то же время препараты, не оказывающие ОНД (ортен, офунак, хостаквик, этафос, карбофос и др.) ингибируют НТЭ этих животных слабо (на 3–30 %).

Важно, что нет существенных различий в чувствительности НТЭ к ФОС различных видов животных в опытах *in vitro* и *in vivo* (табл. 1) [9, 10]. Выявленный эффект позволяет рекомендовать использование крыс и морских свинок для скрининга новых ФОС на ОНД.

В качестве промотора ОНД ФОС может быть использован ингибитор протеаз фенилметилсульфонилфторид (ФМСФ). Исследованиями Lotti [11] показано, что если ФМСФ вводить животным после нейропаралитического агента, то это действие существенно усиливается. Так, введение ФМСФ на фоне диизопропилфосфата в дозе, вызывающей слабое (на 30–40 %) ингибирование НТЭ головного мозга кур и не оказывающей ОНД, приводит к полному угнетению НТЭ и возникновению параличей. Введение ФМСФ до воздействия ДФФ, наоборот, предупреждает развитие ОНД. Поскольку чувствительность кур к агентам, вызывающим ОНД ниже, чем у человека, применение промоторов может быть использовано для повышения чувствительности этой экспериментальной модели. Наши исследования [12] подтвердили, что применение ФМСФ повышает чувствительность экспериментальной модели при отравлении кур афосом в дозе 10 мг/кг, которая без использования промотора не вызывает клинических проявлений нейропатии. В то же время использование ФМСФ при воздействии токсических доз карбофоса или сумитиона подтвердило отсутствие у этих

Таблица 1. Изменение активности НТЭ в головном мозге животных через 24 часа после воздействия ФОС в дозе LD₅₀ (опыты in vivo) и головном мозге кур (опыты in vitro), n=8.

ФОС	Процент ингибирования НТЭ			
	куры	морские свинки	крысы	in vitro, концентрация 10 ⁻³ М
ТОКФ	90,0	87,0	84,5	88,0
Афос	89,0	89,0	89,0	70,0
Оксифосфонат	92,0	89,0	90,0	89,0
Лептофос	88,0	87,0	85,0	67,0
Ортен	7,0	6,0	5,0	4,8
Офунак	5,0	4,0	4,0	2,0
Этафос	4,0	8,0	6,0	14,0
Хостаквик	29,0	30,0	31,0	26,0
Карбофос	1,0	0,0	0,0	2,0
Цидиал	2,0	1,0	1,0	0,0
Афуган	3,0	1,0	0,0	5,0
Дурсбан	4,0	3,0	2,0	7,0
Циклофос	12,0	10,0	8,0	15,0

пестицидов нейропаралитического эффекта, что свидетельствует о том, что механизм их токсического действия не связан с влиянием на активность НТЭ.

Одним из ранних проявлений нейропатии является также резкое (на 35–40 %) замедление скорости распространения возбуждения по периферическим нервам кур и морских свинок, а также снижение амплитуды потенциала действия нерва, которые отмечаются до развития других клинических изменений

(атаксия, парезы). При этом процесс демиелинизации в периферических аксонах и спинном мозге подтвержден морфологически [9, 10]. В ЦНС наблюдаются фазовые изменения ЭЭГ кур, характеризующиеся в первые дни воздействия ФОС (ТОКФ) повышением возбудимости, а на фоне развития параличей, наоборот, резким угнетением биоэлектрической активности [9].

В опытах на курах, морских свинках и крысах установлено, что в патогенезе ОНД ФОС наряду с угнетением НТЭ имеет место иммунопатологический компонент (развитие аутоиммунного процесса) [13], а также усиление свободнорадикальных процессов в тканях нервной системы, о чем говорит увеличение активности супероксиддисмутазы и перекисного окисления липидов в головном мозге кур после введения ТОКФ и афоса.

Развитие параличей сопровождается также понижением содержания цитохрома Р-450 в печени и свободных радикалов в мышцах и периферических нервах, что свидетельствует о нарушениях в мембранах клеток [7].

В то же время угнетение активности карбоксилэстеразы, холинэстеразы, лизосомальных ферментов (β -галактозидазы) не являются характерными для ФОС, обладающих нейропаралитическим действием и эти показатели не могут быть использованы для дифференцированного прогнозирования данной патологии.

Эффект отдаленной нейротоксичности обнаружен для ФОС различной структуры – фосфатов, фосфонатов, амидофосфатов. Сопоставление структуры ФОС и торможения НТЭ *in vitro* показало, что ФОС с гидрофильными и гетероциклическими заместителями, а также карбаматы наименее опасны в плане развития нейропатий. Нейротоксичными являются большинство ФОС, содержащих 2, 2-дихлорвинильную уходящую группу, а также большинство 0-алкилфенилтиофосфонатов, имеющих структуру сходную с таковой лептофоса [2]. Препаративные формы ФОС, как правило, в большей степени проявляют ОНД, чем химически чистые исходные вещества.

Эффективные средства предупреждения и лечения нейротоксического действия ФОС замедленного типа отсутствуют. Использование с этой целью четвертичных реактиваторов холинэстеразы (ТМБ-4, дипироксим, 2-ПАМ) и холинолитиков (атропин) предотвращает лишь развитие холинергических симптомов интоксикации. Вместе с тем, нами установлено [14], что использование в комплексной терапии центральных реактивато-

ров холинэстеразы (диэтиксим) и индукторов монооксигеназной системы (фенобарбитал, бензонал) ослабляет развитие ОНД, вызванного у морских свинок и кур ТОКФ или лептофосом.

Таким образом, в связи с широким использованием ФОС в народном хозяйстве (пестициды, пластификаторы и др.) проблема ОНД продолжает оставаться актуальной. Чтобы предупредить внедрение в практику веществ, обладающих свойством вызывать необратимые поражения нервной системы, необходимо проводить скрининг всех вновь синтезированных ФОС на отдаленную нейротоксичность. Следует продолжить изучение зависимости ОНД от структуры и физико-химических свойств веществ и механизма развития этого тяжелого поражения. Нуждается в дальнейшей разработке поиск эффективных средств профилактики и лечения отравлений ФОС, обладающих нейрорепаралитическим действием.

Литература

1. Johnson M.K. The delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: Mechanism and Challenge // Crit. Rev. Toxic. -1975. -№3. -P. 289-295.
2. Махаева Г.Ф., Малыгин В.В., Мартынов И.В. Отставленная нейротоксичность при действии фосфорорганических пестицидов //Агрохимия. -1987. -№ 2. -С. 103-124.
3. Евсеев В.Н. Роль вилочковой железы в патогенезе клиники и лечения больных миопатией и миастенией. -Томск. -1980. -С. 103-111.
4. Hayes W.I. Pesticides studied in Man. -Baltimore. -1982. -672 p.
5. Ткаченко И.И., Каган Ю.С., Кокшарева Н.В., Бадаева Л.Н. Замедленное нейротоксическое действие нового фунгицида афоса //Фармакол. и токсикол. -1985. -№ 6. -С. 80-83.
6. Tkachenko I.I., Kokshareva N.V., Kagan Y.S., Vekovshina S.V., Badaeva L.N. A study of the delayed neurotoxic effect of a new organophosphorus fungicide O, O-diphenyl-1-acetoxy-2, 2, 2-trichloroethylphosphonate (aphos). Communication 2. Electrophysiological and morphological investigation //Fresenius Env. Bul. -1993. - Vol. 2. -P. 131-136.
7. Kagan Y.S., Kokshareva N.V., Tkachenko I.I. Selective delayed neurotoxic effects of certain organophosphorous pesticides //The 6th Intern. Congress of Pesticides Chemistry IUPAC, Aug. 1986. -Ottawa Canada. -P. 3-A-34.
8. Lotti M., Becker C., Aminoff M. //West. J. Med. -1982. -Vol. 137. -P. 493-498.
9. Кокшарева Н.В., Каган Ю.С., Ткаченко И.И. Проблема отдаленного нейротоксического действия фосфорорганических пестицидов //Гигиена и санитария. -1990. -№ 2. -С. 62-67.
10. Кокшарева Н.В., Ткаченко И.И., Каган Ю.С., Зиновьева М.Л. Воздействие фосфорорганических соединений, обладающих отдаленной нейротоксичностью //Гигиена и санитария. -1988. -№ 10. -С. 83-84.
11. Lotti M. The Pathogenesis of Organophosphate Polyneuropathy // Rev. in Toxicology. -1992. -Vol. 21. -№ 6. -P. 465-487.

12. Кaгaн Ю.С., Кoкшaрeвa Н.В., Ткaчeнкo И.И. Прoгнoзирoвaниe oтдaлeннoгo нeйрoтoксичeскoгo дeйствия фoсфoрoргaничeских сoeдинeний// Тoксикoлoгичeский вeстник. –1995. –№ 2. –С. 21–24.
13. Kokshareva N.V., Zminko P.G., Shushurina N.A., Kagan Y.S., Hilkevich T.V. Role of immune system in delayed neuropathy pathogenesis//6th Meeting of the International Neurotoxicology Association. June 29 – July 4, 1997. –Szeged, Hungary. –P. 93.
14. Kokshareva N.V., Tkachenko I.I., Krivenchuck V.E., Vekovshinina S.V., Zinovyeva M.L., Shushurina N.A., Kagan Y.S. Experimental correction of the delayed neuropathy induced by organophosphates//Toxicology Letters. –Abstracts of the 35th European Congress of Toxicology –EUROTOX'96, Alicante, Spain, 22–25 September 1996. –P. 22.

УДК 615-0.99-0.567

ПРИНЦИПОВІ ПІДХОДИ ДО ГІГІЄНІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУВАННЯ ПЕСТИЦИДІВ З УРАХУВАННЯМ ЇХ МУТАГЕННОЇ АКТИВНОСТІ

О.П.Кравчук

Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

Хімічні засоби захисту рослин належать до числа найбільш поширених потенційно генетично-небезпечних речовин, надходження яких у довкілля обумовлюється економічною доцільністю. Наше відношення до цього типу речовин повинно базуватися на розумінні того факту, що на даному історичному етапі вони є невід'ємним супутником науково-технічного розвитку. Тому мова не може йти про повну заборону надходження ксенобіотиків-мутагенів у довкілля. Потрібне розважливе регулювання їх виробництва та застосування, контролювання їх вмісту у таких межах, при яких їх дія не досягає небезпечного значення.

Відносно невеликі величини мутагенного ефекту, низький діапазон ефективних доз, а також відсутність надійних методів оцінки мутагенності при хронічній дії в малих дозах не дозволяють застосувати до оцінки мутагенної активності підходи, що використовуються при оцінці загальної токсичності речовин і

базуються на встановленні гранично допустимих рівнів (ГДК в середовищах довкілля, МДР в сільгоспсировині, тощо), виходячи з встановленої в експерименті недіючої дози [1].

Крім того, людські популяції вже обтяжені значним вантажем шкідливих мутацій. Тому було б помилкою встановлювати для генетичних змін будь-який допустимий рівень, тим більше, що досі не є зрозумілим питання щодо наслідків популяційних змін в результаті підвищення інтенсивності мутаційних процесів. Беручи до уваги цю обставину, а також той факт, що для більшості хімічних мутагенів (якщо не для всіх) відсутній порог дії, можна вважати, що гранично-допустимої «генетично-пошкоджуючої» концентрації для хімічних мутагенів, як і дози фізичних факторів, існувати не повинно [2, 3].

Регламентування мутагенів базується на оцінці їх генетичної небезпечності. Існує дві категорії небезпечності: реальна і потенційна.

Реальна небезпечність (генетичний ризик) дії мутагенів – це сукупність патологій з генетичною компонентою в теперішньому і майбутньому поколінні, яка виникає в результаті реалізації первинних мутагенних ефектів, що спричиняються тією чи іншою речовиною або комплексом факторів.

На практиці можливості кількісно оцінити генетичний ризик для популяції від кожної речовини, що надходить у довкілля, не існує. По-перше, це занадто дорого, а по-друге, що істотніше, неможливо врахувати всі аспекти прояву мутагенних властивостей конкретної речовини та її комплексної взаємодії з іншими природними та антропогенними факторами. Отже, єдиним можливим і, наразі, необхідним підходом у регламентуванні генетично-активних сполук є оцінка їх потенційної мутагенної небезпечності [1, 4, 5].

Приймаючи за аксіому, що будь-яке підвищення рівня мутацій проявиться в наступних поколіннях збільшенням частоти випадків генетичної патології, слід признати, що контролювання мутаційної мінливості за первинними мутагенними ефектами є єдиним реальним способом залучення генетики до системи гігієнічного регламентування.

Той факт, що фундаментальна спіральна структура ДНК і тип генетичного кодування є загальним для всіх живих істот: бактерій, рослин, або ссавців – означає, що дані, отримані при вивченні дії хімічної речовини на один вид істот, можуть служити підставою для прогнозування можливих генетичних наслідків дії цієї речовини на інші види, в тому числі і людину.

В основу визначення потенційної мутагенної небезпечності покладено принцип порівняльної оцінки мутагенної активності речовин за сукупністю наступних параметрів:

1) вираженість мутагенної дії, критерієм якої є кратність перевищення досліджуємою речовиною контрольного рівня мутацій;

2) мінімальна ефективна доза, яка оцінюється за масою та ступенем токсичності;

3) універсальність мутагенної дії – здатність речовини індукувати різні типи мутацій у різноманітних генетичних об'єктів.

Оцінка потенційної мутагенної небезпечності є поетапним процесом. На кожному етапі тестування проводиться шляхом відповідей на питання: чи здатна речовина індукувати мутації або чинити інший вплив на ДНК (1-й етап), чи активна вона по відношенню до клітин ссавців (2-й етап), чи має вона активність *in vivo* (3-й етап); чи являтиме вона реальну небезпечність для людини (4-й етап). Висновок четвертого етапу повинен формуватися виходячи із результатів перших трьох етапів з всебічним урахуванням гігієнічних особливостей умов застосування кожної конкретної речовини.

При розумному комбінуванні тестів та при суворому дотриманні в ході їх проведення необхідних технічних та наукових критеріїв видається можливим оцінити потенціальну генотоксичну небезпечність багатьох груп хімічних речовин з достатнім ступенем надійності.

Проте це ще не є остаточним вирішенням проблеми.

Розглядаючи конкретні препарати, ми часто приходимо до висновку, що, виходячи з результатів експериментальної оцінки мутагенної активності, немає достатніх підстав для заборони чи, навіть, обмеження їх застосування, не враховуючи при цьому, що реально ми маємо справу з сумарною дією залишкових кількостей десятків і сотень речовин.

Необхідність створення нової концепції гігієнічного нормування, яка передбачала б комплексний характер дії факторів, очевидна.

Вважаючи неприйнятною як концепцію «нульового» генетичного ризику, тобто взагалі повне недопущення мутагенів у довкілля, так і концепцію «прийнятного» ризику, коли припустимість генетичних впливів визначається економічною ефективністю, була запропонована третя концепція – допущення мутагенних речовин в межах природної мутабільності біологічних видів [1].

Виходячи з цієї концепції, питання щодо масштабів застосування будь-якої речовини-мутагена повинно вирішуватися диференційовано для кожного регіону з урахуванням наявного рівня забруднення мутагенами – мутагенного фону.

Пряму оцінку мутагенного фону – кількісне визначення сукупності фізичних, хімічних і біологічних мутагенних факторів природного та антропогенного походження, сполучена дія яких визначає рівень мутаційної мінливості, здійснити практично неможливо через величезну вартість таких досліджень навіть при проведенні їх на обмежених територіях.

Непряма оцінка базується на визначенні інтенсивності мутагенних впливів, що формується взаємодією всіх факторів природного та антропогенного походження, і передбачає проведення наступних досліджень:

1) біоіндикації мутагенів в основних середовищах (грунт, вода, атмосферне повітря, продуктів харчування) з використанням стандартних тест-систем;

2) визначення рівня мутаційної мінливості у диких видів-біоіндикаторів;

3) визначення впливу на людину в прямих популяційних дослідженнях шляхом дослідження частоти аберацій хромосом або застосування інших адекватних методів.

Точками відліку для оцінки мутагенного фону в конкретному регіоні повинні бути показники, отримані на територіях з обмеженою господарською діяльністю (заповідники, заказники, тощо). Оскільки ми не маємо відомостей щодо коливань мутагенного фону, викликаного глобальним антропогенним забруднюванням, то рівні мутагенних впливів на таких територіях ми приймаємо, при всьому розумінні умовності такого визначення, за природний фон, характерний для даного регіону.

Основними критеріями, що характеризують стан територій за мутагенним фоном, є інтенсивність (вираженість) мутагенних ефектів, універсальність (видоспецифічність) ефекту, тривалість дії мутагенних факторів, ступінь забруднення території.

Є необхідність більш детально охарактеризувати ці критерії.

Під інтенсивністю мутагенного ефекту розуміють відношення кількості мутацій, що спричиняє дія мутагенного фактору, до спонтанного рівня мутацій, характерного для конкретного виду-біоіндикатора. При оцінці мутагенності зразків різних середовищ з використанням лабораторних тест-об'єктів ця величина визначається відношенням до рівня мутацій у контрольних варіантах.

Як мутагенність, встановлена для будь-якої окремо взятої «точки», не може бути критерієм для оцінки всієї території, так і оцінка території, здійснена за допомогою лише однієї тест-системи, також не буде достатньо об'єктивною. Ми вважаємо, що адекватну характеристику мутагенного фону можливо отримати застосувавши батарею з кількох різнопланових тест-систем, що відповідають наступним критеріям.

По-перше, достатня чутливість до дії мутагенних факторів різної природи (фізичних, хімічних, біологічних).

По-друге, можливість встановлення різних типів мутацій (генні, хромосомні, геномні).

По-третє, широкий набір тест-об'єктів, що належать до різних біологічних царств (бактерії, рослини, тварини). Види-біоіндикатори повинні бути типовими, рівномірно розповсюдженими представниками флори і фауни всього району досліджень. У разі оцінки мутагенності зразків ґрунту, води, інших середовищ довкілля за допомогою лабораторних тест-об'єктів повинні застосовуватися лише максимально відпрацьовані та стандартизовані тести, як-то тест Еймса, тест на індукцію аберацій хромосом у *Allium cepa*, *Crepis capillaris*, тест на індукцію генних мутацій в тичинкових нитках *Tradescantia poludosa*, тощо.

І нарешті, така батарея повинна передбачати дослідження мутагенних ефектів безпосередньо в людських популяціях, або наявність тест-об'єктів, які дозволяють переконливо екстраполювати отримані ефекти на людину.

Відомо, що чутливість конкретного тест-об'єкту до дії тих чи інших факторів може бути різною. Крім того, при застосуванні таких біологічно далеких від людини видів, як рослини та мікроорганізми, виникають проблеми адекватної екстраполяції отриманих даних на людину. Це обумовлює введення додаткового коефіцієнту, що відображав би універсальність (видоспецифічність) мутагенної дії. Чим більша кількість різнопланових тест-систем, що містять види-біоіндикатори різного походження, реагують на дію комплексу мутагенних факторів довкілля, тим більшим буде такий коефіцієнт.

Основну частину забруднювачів навколишнього середовища складають речовини, що мають низьку мутагенну активність. Труднощі оцінки мутагенності, пов'язані з особливістю їх дії (низький рівень індукованих ефектів, слабка залежність ефекту від дози), зберігають своє значення також і при їх біоіндикації в об'єктах довкілля. Рівні мутагенних ефектів, що реєст-

руються методами біоіндикації, можуть не відповідати рівню фактичного вмісту генетичноактивних речовин. Тому встановлення ступеня забруднення території має не менш важливе значення, ніж визначення інтенсивності мутагенних впливів.

Сукупність вищевказаних показників і дає характеристики стану території за мутагенним фоном. Принципові підходи до обмеження використання пестицидів з урахуванням мутагенного фону були описані А.Й.Курінним [6].

Таким чином, система генетико-гігієнічного регламентування хімічних засобів захисту рослин повинна складатися з двох етапів і базуватися на:

1) визначенні потенційної мутагенної небезпечності в експериментальних дослідженнях;

2) диференційованому регіональному нормуванню та гігієнічному регламентуванню застосування з урахуванням стану конкретних територій по мутагенному фону, що створюється комплексом природних та антропогенних факторів, та встановлення таких максимально-допустимих рівнів надходження в довкілля, при яких індукована генетична мінливість не виходила б за рамки спонтанних коливань.

Така система на сьогодні є найдосконалішою і такою, що найбільш повно враховує генетичну небезпечність окремих препаратів. Два етапи генетико-гігієнічного регламентування пестицидів-мутагенів можна розглядати як тактичну (перший етап) та стратегічну (другий етап) задачі, метою виконання яких є попередження негативних генетичних наслідків для людини та її біологічного оточення.

Література

1. Куринный А.И. Принципы гигиенического регламентирования мутагенов в окружающей среде//Современные проблемы генетических последствий загрязнений окружающей среды и охраны генофонда: Материалы секции - Алма-Ата: Наука, 1989. -С. 143-152.
2. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды -М.: Медицина, 1989, 272 с.
3. DHSS. Guidelines for the testing of chemical for mutagenicity. V. Genetic and partly-genetic disease of man: types, frequencies, and mutation rates, London, UK Department of Health and Social Security (Report on Health and Social Subjects № 24, 1982)
4. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. ВОЗ, Женева, 1989.
5. Scott, D., Danford, N. D., Dean, B. J., Kirland, D., & Richardson, C. R. Chromosome aberrations assays in mammalian cells *in vitro*. In: Dean, B. J. ed. report of the

UKEMS Sub-committee on Guidelines for Mutagenicity Testing, Swansea//United Kingdom Environmental Mutagen Society, 1983. –Р. 43–64.

6. Эколого-генетический контроль за применением пестицидов мутагенов. Методические рекомендации. – Киев, 1989. –25 с.

УДК 576.8.097.2:615.9:632.937

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ МИКРОБНЫХ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ И СТИМУЛЯТОРОВ РОСТА

С.Н.Кузьминский

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Препараты на основе микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности известны как привлекательная альтернатива агрохимикатам, особенно в нынешней тяжелой экологической ситуации. Однако такие их преимущества как практическое отсутствие нецелевой токсичности, кумуляции и мутагенности могут в значительной мере обесцениваться нежелательными эффектами, связанными с биологической природой их действующего начала.

Микроорганизмы, которые допускаются к использованию в качестве основы биопрепаратов, лишены классических составляющих патогенности – инфективности (приживляемости), инвазивности, токсигенности и токсичности. Лимитирующим показателем вредности для них может быть неблагоприятное влияние на иммунную систему человека – сенсibiliзирующее, дисбиотическое, иммуномодулирующее. Как известно, белки и полисахариды, входящие в состав микробной клетки, являются активными иммуномодуляторами. Так, Naruhiko с соавт. [1] описал митогенную активность в отношении мышинных спленоцитов препаратов из клеточных стенок 17-ти различных видов бактерий, в том числе относящихся к роду *Bacillus*. В 1991 году установлено, что иммуносупрессивный эффект синегнойной палочки обусловлен экзотоксином А белковой природы [2],

а что до энтеротоксинов золотистого стафилококка, то их мощное митогенное действие в отношении Т-лимфоцитов известно уже давно. Влияние эндотоксинов грамотрицательных бактерий на иммунологическую реактивность организма освещается в обзоре Шекман Б.З. [3]. Получившие широкий общественный резонанс случаи групповых заболеваний людей и сельскохозяйственных животных, связанные с биопрепаратами, имели характер выраженных иммунопатий. Не случайно, иммунотоксикология, оформившаяся как самостоятельное научное направление в 1984 году [4], является, по мнению акад. Сидоренко Г.И. [5] приоритетом в исследованиях по гигиене окружающей среды. С 1991 года оценка влияния на иммунную систему включена в перечень требований Европейского Сообщества к регистрации биопрепаратов [6].

Основой современного подхода к оценке иммунотоксичности ксенобиотиков является принцип этапности исследований. В соответствии с этим обширный арсенал иммунологических методов разделен на 2 уровня – интегративные функциональные тесты, позволяющие установить сам факт иммуномодулирующего действия (1 уровень) и уточняющие тесты, которые дают возможность выявить механизм неблагоприятного действия, определить конкретную субпопуляцию клеток-мишеней. Предшественниками иммунокомпетентных клеток являются полипотентные клетки костного мозга, состояние которых, в конечном счете, определяет величину функционального резерва иммунной системы, а следовательно и степень обратимости нарушений защитной функции организма. Поэтому оценка митогенности и миелотоксичности представляется необходимым элементом изучения токсигенности и токсичности микробных штаммов-продуцентов и их метаболитов. Отработана доступная для большинства лабораторий методика таких исследований, которая основана на культивировании клеток костного мозга подопытных животных в селезенках летально облученных мышей и в культурах *in vitro* [7].

Иммуномодулирующее влияние штаммов-продуцентов и биопрепаратов на их основе активно изучалось в 80-х годах [8–13]. В 1991 году указанные вопросы получили наиболее полное и систематизированное обобщение в методических указаниях № 5789/91 [14], которые во многом сохраняют свою актуальность и сейчас. В то же время, некоторые положения этого единственного до настоящего времени руководящего документа по гигиенической оценке биопрепаратов нуждаются в пересмот-

ре. Так, по нашему мнению, нецелесообразно проводить оценку иммуногенности штаммов-продуцентов, поскольку все микроорганизмы являются иммуногенами и само по себе появление в сыворотке специфических антител еще не является патологией, а лишь свидетельствует о реакции организма на контакт с чужеродным веществом. По этой же причине мы считаем оправданным изучение иммуномодулирующего действия только на этапе гигиенической регламентации биопрепарата, исключив эти исследования из оценки патогенности штамма-продуцента.

Проблема проведения исследований в условиях моделируемой иммуносупрессии, безусловно, актуальна в условиях пост-чернобыльской Украины. Несмотря на кажущуюся техническую простоту – имеется обширный перечень специфических препаратов-иммуносупрессоров – трактовка результатов этих исследований не всегда однозначна. Основной причиной является отсутствие объективных критериев необходимой (оптимальной для целей исследования) величины экспериментального иммунодефицита. Ведь при определенной (значительной) степени угнетения функции иммунной системы болезнетворное действие могут оказывать даже представители нормальной (в норме непатогенной) микрофлоры, о чем убедительно свидетельствует обширная литература по госпитальным инфекциям. Поэтому, чтобы не оказаться в ситуации, когда запрещать придется кишечную палочку, следует очень серьезно подходить к выработке критериев адекватной величины (выраженности) моделируемого иммунодефицита. Принципиальным является положение о том, что снижение иммунобиологической реактивности у подопытных животных само по себе (без воздействия тестируемого биопрепарата) не должно приводить к патологии. Иными словами исследования должны проводиться на иммунокомпрометированных, но клинически здоровых организмах, поскольку разрабатываемые на основе этих исследований гигиенические нормативы ориентированы, главным образом, на трудоспособное население. По нашему мнению, такой критерий как более чем 50 % увеличение среднелетальной дозы микроорганизмов патогенных для данного вида животных не лишен субъективизма. Учитывая сложность проблемы, вероятно, правильное было бы пока ориентироваться не на количественные, а на качественные показатели. Например, отсутствие траслокации нормальной микрофлоры из мест ее обычной локализации может свидетельствовать о компенсированном характере экспериментальной иммуносупрессии, когда угнетение функции им-

мунной системы еще не приобрело форму самостоятельной патологии, а лишь отягощает течение основного заболевания (экспериментальной интоксикации).

В отличие от иммуномодуляции, аллергенное действие биопрепаратов проявляется в конкретных нозологических формах. Исходя из того, что выраженность сенсибилизирующих свойств является основным критерием опасности биопрепаратов как потенциальных аллергенов, мы считаем необходимым проводить количественную оценку аллергенности штаммов-продуцентов уже на этапе изучения их патогенности, а не на следующей за ним стадии гигиенической регламентации, как это рекомендуется в настоящее время [14]. Это позволило бы выявлять высокоаллергенные штаммы 1-го класса опасности и своевременно исключать их из дальнейших исследований, снижая тем самым непроизводительные затраты. В соответствии с действующей классификацией, штаммы с $D_{al50} < 1000$ клеток считают высокоопасными, сильными аллергенами, которые не допускаются к использованию в народном хозяйстве. Штаммы, средне-аллергенная доза которых превышает указанный уровень, подлежат дальнейшему исследованию с целью определения порога аллергенного действия при субхроническом поступлении.

За последние годы нами изучены иммуномодулирующие свойства более 10 штаммов-продуцентов биопестицидов и стимуляторов роста растений. Среди них были представители бактерий *Bacillus*, *Azospirillum*, *Pseudomonas*, *Achromobacter*, *Rhizobium*, *Xanthomonas*, грибов *Candida*, *Streptomyces*, *Boweria*, *Sacharomyces*, *Lagenidium*. Полученные результаты свидетельствуют о существенных различиях в аллергенности и иммуномодулирующей активности микроорганизмов различных таксономических групп. Так, для бактерий порог иммуномодулирующего действия нередко был ниже порога сенсибилизации, а для грибов, как правило, аллергенная активность существенно превышала выраженность иммуномодулирующего действия.

Показательно, что для большинства производственных штаммов и биопрепаратов, ПДК которых разрабатывались в 80-е годы, лимитирующим показателем вредности является именно аллергенное действие. Это касается 12 из 18 штаммов-продуцентов, всех 13 регламентированных антибиотиков и 5 из 8 ферментных препаратов. Однако в свете новых данных, в том числе полученных нами, становится очевидным, что без оценки патогенности штамма в условиях экспериментального иммуно-

дефицита и обязательного учета иммуномодулирующего действия гигиеническое нормирование биопрепаратов не будет достаточно обоснованным. Следовательно, некоторые из принятых ранее ПДК биопрепаратов нуждаются в пересмотре.

Литература

1. Haruhiko T. et al. Mitigenic effects of bacterial cell walls and their components on murine splenocytes. // *Biken.J.* –1980. –23. –2. –P. 61–68.
2. Vidal D et al. Interactions de *Pseudomonas aeruginosa* avec les defenses immunitaires: le role de l'exotoxine A. // *Lyon pharm.* –1991. –42. –3. –P. 260.
3. Щекман Б.З. Бактериальные эндотоксины и медиаторные системы макроорганизма. // *Успехи совр. биологии.* –1991. –111. –3. –С. 400–415.
4. Miller K. Immunotoxicology. // *Clin. and Exp. Immunol.* –1985. –61. –2. –P.219–223.
5. Сидоренко Г.И. и соавт. Иммунотоксикология – важнейшее направление исследований в гигиене окружающей среды. // *Гиг. и сан.* –189. –3. –С.7–11.
6. Registration standart for registration of pesticide products containing microorganisms in EC // *Official J. of the European Communities.* –1991. –L230/20/ –19.08.91.
7. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому и клиническому) испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств М. –1984.
8. Иванова И.А. Гигиеническая оценка микробных препаратов по действию на иммунную систему экспериментальных животных. // *Гиг. труда и профзаболевания.* –1986. –2. –С.36–39.
9. Шувалов Л.П. и соавт. Сенсибилизация и гипосенсибилизация к *Bacillus thuringiensis*. // Там же –1981. –10. –С. 53–59.
10. Безродная В.А. Гигиена применения нового биопрепарата турингина-1 и его гигиеническая оценка. // *Гиг. аспекты изучения биол. загрязнения объектов окружающей среды. Матер. X Всесоюз. конф. М.* –1988. –С. 6–7.
11. Устиненко А.И. Действие биохимических инсектицидов на некоторые показатели реактивности организма. // *Гиг. труда и профпатология. Сб. статей. Рига.* –1987. –С. 1001–101
12. Нуриддинова Н.Р., Синяшин Н.П. Изучение иммуномодулирующего действия некоторых субстратов бифидо- и лактобактерий. // *Микробиол. иммунол. эпидемиол. и проф. инф. забол. Томск НИИ вакцин и сывороток. НОП «Вакцина».* –Томск. –1991. –С. 95–97.
13. Зайков С.В. и соавт. Влияние продуктов ферментного производства на иммунную систему. // *Гиг. и сан.* –1992. –11–12. –С. 44–45.
14. Методические указания по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей сред. № 5789/1–91. –М. –1991.

МЕХАНИЗМЫ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.Л.Левицкий, А.Н.Марченко, Ю.И.Губский, Р.Г.Примак

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины,
г. Киев

Одной из наиболее важных проблем охраны окружающей среды является загрязнение биосферы мутагенными факторами, обуславливающими целый ряд неблагоприятных генетических последствий [1,2]. Последние годы ознаменовались резким возрастанием удельного веса наследственной патологии и болезней с несомненной генетической компонентой в общей структуре заболеваний населения, что связано с постоянным ухудшением экологической ситуации. В силу данных обстоятельств поиск и разработка лекарственных средств защиты ядерного генетического аппарата человека от повреждающих факторов является важной медицинской и социальной задачей, стоящих перед современной наукой. Ее решение неразрывно связано с пониманием молекулярных механизмов их генотоксического действия, проявляющихся на различных этапах реализации генетической информации.

Бесспорным является тот факт, что химические соединения (ХС) вносят весомый вклад в постоянное ухудшение экологической ситуации. Достоверно установлено, что многие ХС обладают мутагенным действием, не уступающим ионизирующей радиации, а некоторые превосходят ее в десятки раз [3, 4]. Наряду с химическими мутагенами в окружающей среде присутствует большое число токсических веществ, по-видимому, неспособных вызывать мутации, однако существенно усиливающих генотоксическую активность других ХС [2, 3].

К числу широко используемых в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и быту ХС относятся фосфорорганические соединения (ФОС). Данные литературы свидетельствуют, что соединения этого класса обладают в той или иной мере генотоксическим действием и способны вызывать мутации в различных биообъектах, проявляя активность в большинстве используемых тестов [5, 6].

В настоящее время перекисное окисление хроматин-связанных липидов рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов повреждения ядерного генетического аппарата. Свободнорадикальная природа повреждений хроматина доказана в результате изучения действия на него ионизирующей радиации, ионов тяжелых металлов и хлорорганических соединений [7]. Что касается эффектов других факторов, и в частности, ФОС, то роль модификации реакций липопереокиксления в механизме их генотоксического действия была изучена намного хуже.

В результате наших исследований, проведенных в условиях влияния хлорофоса, взятого как модельный препарат ФОС, на ядерный хроматин печени крыс в опытах *in vivo* и *in vitro*, были выявлены некоторые молекулярные механизмы повреждения ядерного генома этим ядом. Показано, что острое отравление животных ХФ в дозе $1LD_{50}$ приводит к выраженной модификации интенсивности процессов перекисного окисления хроматин-связанных липидов. Первоначально она обнаруживается во фракции транскрипционно активного хроматина (ТАХ). Так, в ней уже через 10 мин. после отравления наблюдается рост интенсивности реакций НАДФН-зависимого и спонтанного перекисного окисления липидов (ПОЛ). С увеличением времени после введения животным яда, степень изменения реакций ПОЛ в хроматине возрастает. Теперь уже изменения отмечаются и в репрессированном хроматине (РХ). Так, в нем через 2 ч. после введения животным ХФ интенсивность реакций НДДФН- и аскорбатзависимого переокисления значительно выше по сравнению с контролем. Модификация процессов липопереокиоления в хроматине приводит к нарушению его структурно-функциональной организации, наиболее выраженной через 24 ч. после отравления. Под влиянием яда снижается интенсивность синтеза ДНК и увеличивается транскрипционная активность в ТАХ, что сопровождается увеличением включения ^{14}C - лейцина в белки РХ. Подобные нарушения функциональной активности хроматина под влиянием ХФ хорошо коррелируют с изменением активности ферментов синтеза ДНК и РНК- – ДНК- и РНК-полимераз. Так, в ТАХ через 10 мин. после отравления отмечается снижение тотальной ДНК-полимеразной активности, вследствие уменьшения активности репликационной ДНК-полимеразы альфа и репаративной ДНК-полимеразы бэта. Увеличение транскрипционной активности ТАХ обусловлено ростом активности РНК-полимеразы 1, от-

ветственной за синтез рибосомальной РНК в хроматине. В РХ, через 2 ч. после введения животным яда, обнаружены разнонаправленные изменения активности эндогенных РНК-полимераз: увеличение – для РНК-полимеразы I и снижение – для РНК-полимеразы II, в результате чего суммарная РНК-полимеразная активность в этой фракции хроматина несколько увеличивается. Аналогичная взаимосвязь активации процессов ПОЛ во фракциях ядерного хроматина с изменением в них активности ДНК и РНК-полимераз была ранее показана в работах Ю.И.Губского и Е.Л.Левицкого при изучении свободнорадикальных механизмов повреждения ядерного генетического аппарата хлорорганическим соединением тетрахлорметаном [8].

В основе перекисной модификации функций хроматина, вызванной отравлением ХФ, могут лежать нарушения структуры его интегральных компонентов: ДНК, белков, липидов. Особый интерес в данном случае представляет повреждение ДНК, являющейся носителем генетической информации. Результаты нуклеазного зондирования фракций хроматина эндо- и экзогенными ДНКазами через 24 ч. после введения яда экспериментальным животным свидетельствуют, что ДНК обеих фракций отравленных животных отличаются по чувствительности к расщеплению как эндо-, так и экзогенными нуклеазами по сравнению с контролем. Менее чувствительной оказалась ДНК ТАХ. Это может быть обусловлено либо суперспирализацией нуклеосомной (линкерной) ДНК, либо образованием сшивок ДНК-белок. Результаты расщепления ДНК ТАХ S1-нуклеазой, избирательно переваривающей одонитевые участки ДНК, показали, что в условиях отравления количество этих участков снижается по сравнению с контролем как в нативной, так и в денатурированной ДНК. Если в первом случае фактор повышения спирализации может вносить свой вклад в повышение степени устойчивости ДНК ТАХ отравленных животных к ферменту, то в условиях денатурации, приводящей к исчезновению вторичной структуры, имеет значение только количество сшивок ДНК-белок. Тем не менее, в компактизации структуры ДНК ТАХ отравленных животных, по-видимому, участвуют оба эти фактора, о чем свидетельствует меньшая величина различий в устойчивости к расщеплению S1-нуклеазой между контрольными и опытными образцами в условиях денатурации и без нее (4,4 и 5,3 раза соответственно), хотя вклад увеличения суперспирализации в этот процесс оказывается менее значительным, чем образование сшивок ДНК-белок. При этом стоит отметить,

что сшивки ДНК-белок поддаются лишь частичной репарации, поскольку этот процесс требует одновременного удаления участков ДНК и белка с последующей их заменой на вновь синтезированные.

Что касается фракции РХ, то, наоборот, отравление животных ХФ приводит к релаксации структуры ДНК этой фракции. Причем здесь, во-первых, различия между контрольной и опытной группой животных не столь очевидны, как в ТАХ и, во-вторых, они обусловлены, по всей вероятности, ослаблением ДНК-белковых контактов (поскольку различия в чувствительности к S1-нуклеазе проявляются только в условиях денатурации). При действии ХФ в РХ увеличивается количество как двуспиральной ДНК (свободной от связи с белками), так и потенциально односпиральных участков (появляющихся в условиях денатурации), которые в интактном хроматине недоступны действию фермента ввиду структурных ограничений, обусловленных более высокой степенью спирализации.

Структурная компактизация ДНК в составе ТАХ и релаксация в составе РХ при отравлении животных ХФ подтверждается результатами флюоресцентного зондирования этих фракций бромистым этидием.

Отравление животных ХФ приводит к изменению физико-химических свойств белков (гистоновых, негистоновых) и липидов хроматина, при этом более значительные структурные нарушения отмечаются в составе ТАХ. Это обусловлено разной молекулярной структурой фракций и, в частности, составом и количеством липидов в них, первоочередно вовлекаемых в процесс свободнорадикального переокисления.

Подтверждением предположения, что не сам ХФ, а его активные метаболиты вызывают повреждения ядерного хроматина клеток-мишеней в условиях *in vivo*, являются результаты экспериментов, в которых ХФ добавляли непосредственно к фракциям РХ и ТАХ, а также данные исследования взаимодействия яда с модельными системами. Они свидетельствуют о незначительных или разнонаправленных изменениях показателей, характеризующих структурно-функциональную организацию ядерного генома в условиях *in vivo* и *in vitro* [9].

Доказательством свободнорадикальных механизмов повреждения хроматина при отравлении животных ХФ свидетельствуют следующие факты. Изменение интенсивности процессов ПОЛ во фракциях ядерного хроматина предшествуют нарушениям в их структурно-функциональной организации. Генотоксическое

действие ХФ более выражено во фракции ТАХ по сравнению с РХ и прямо пропорционально модификации реакций ПОЛ в этих фракциях. Кроме того, в результате исследования ряда лекарственных средств на структурно-функциональную организацию ядерного хроматина в условиях отравления животных ХФ выявлена сопряженность их антиоксидантных и генопротекторных свойств.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что генотоксическая компонента при отравлении ФОС занимает значительное место в токсическом процессе и обусловлена свободнорадикальными механизмами повреждения ДНК хроматина, а также рекомендовать соединения, обладающие антиоксидантным действием по отношению к процессам ПОЛ хроматина, в качестве дополнительных лекарственных средств при отравлении ФОС.

Литература

1. Савченко В.К. Геносфера – генетическая система биосферы. – Минск: Навукан. техника, 1991. – 159 с.
2. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. – М., 1989. – 252 с.
3. Губский Ю.И., Долго-Сабуров В.В., Храпак В.В. Химические катастрофы и экология. – К.: Здоров'я, 1993. – 224 с.
4. Мирахмедов А.К., Мирахмедова П., Сагатова Г.А. и др. Действие факторов внешней среды на клеточные ядра. – Ташкент: ФАН, 1990. – 120 с.
5. Недопитанская Н.Н., Присяжнюк Т.Н., Петровская О.Г. Отдаленные токсические эффекты действия хлорофоса // Гигиена и санитария. – 1991. – № 3. – С. 61–64.
6. Куринный А.И. Сравнительное изучение цитогенетического действия ряда фосфорорганических пестицидов // Генетика. – 1975. – № 12. – С. 64–69.
7. Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. Свободнорадикальные повреждения ядерного генетического аппарата // Укр. биохим. журн. – 1994. – Т. 66, № 4. – С. 18–30.
8. Функциональная активность фракционированного хроматина печени крыс при однократном введении тетрахлорметана / Губский Ю.И., Левицкий Е.Л., Гольдштейн Н.В. и др. // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 4. – С. 119–123.
9. Молекулярные механизмы генотоксического действия хлорофоса. Исследования *in vivo* и *in vitro* / Левицкий Е.Л., Губский Ю.И., Примаков Р.Г. и др. // Биополимеры и клетка. – 1997. – Т. 13, № 1. – С. 63–69.

КОМБІНОВАНА ДІЯ ДЕЯКИХ ПЕСТИЦИДІВ РІЗНИХ ХІМІЧНИХ КЛАСІВ

О.Б.Леоненко, В.Г.Авраменко

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

В системі захисту рослин від шкідників, хвороб і бур'янів використовуються різні пестициди. Це зумовлює комбіновану дію їх на живі істоти як в момент застосування препаратів, так і в результаті споживання продуктів, що містять залишки засобів захисту рослин.

Комбінована дія хімічних речовин належить до найбільш складних проблем токсикології і гігієни. З часів її наукової постановки в працях М.С.Правдіна (1934) і М.В.Лазарєва (1938) вона незмінно привертає увагу дослідників [1, 2, 3, 4, 5].

При комбінованій дії хімічних сполук ефекти їх впливу на організм можуть підсумовуватись, збільшуватись чи зменшуватись. Відповідно розрізняють три основні типи комбінованої дії речовин: адитивний (сумація), більш ніж адитивний (потенціювання) і менш ніж адитивний (анатагонізм). Найбільш небезпечним є потенціювання токсичності, виявлене при одночасній дії сучасних засобів захисту рослин – фосфорорганічних сполук (ФОС) і синтетичних піретроїдів (СП) [6, 7, 8]. Причиною синергетичної дії останніх є пригнічення активності процесів гідролізу та окислення, які відіграють важливу роль в метаболічній детоксикації ксенобіотиків [9, 10].

Найбільш актуальними питаннями комбінованої дії хімічних сполук залишаються: виявлення загальних закономірностей впливу на організм декількох речовин, визначення ступеня їх небезпеки, типу комбінованої дії в залежності від дозових рівнів і строків надходження в організм, наявності несприятливих ефектів їх вираженості та ін.

В представлений роботі вирішувались питання по визначенню типу комбінованої дії деяких пестицидів різної хімічної природи, залежності вираженості ефектів від співвідношення компонентів сумішей при одночасному та послідовному надходженні

їх в організм теплокровних тварин. Досліджувались значення дози і терміну в прояві характеру комбінованої дії та механізми потенціювання токсичності.

Матеріали та методи дослідження. Експерименти по дослідженню комбінованої дії проводились на білих щурах лінії Wistar обох статей. Об'єктами дослідження були засоби захисту рослин різних хімічних класів (ФОС, СП, дітіокарбамати, похідні триазолів, аріалалкілкарбонових та хлорфеноксипропіонових кислот, гетероциклічних сполук, препарати міді).

Оцінку комбінованої дії відібраних пестицидів проводили на середньосмертельному рівні. Комбіновану дію ФОС з СП та ФОС, СП і препаратів міді, для яких на смертельному рівні виявлено потенціювання, досліджували при вираженому прояві токсичності, а також в гострих, субхронічних та хронічних експериментах.

Основним критерієм оцінки токсичного впливу в гострих досліджах являлась доза речовини, що викликала загибель 50 % тварин в групі (LD_{50}), яку визначали методом В.Б.Прозоровського [11], а також «методом 2 точок» або «методом 3 точок» [12]. Середній термін загибелі тварин (ET_{50}) розраховували методом [13]. Тип комбінованої дії визначали за методом Фінні [14] та за сумацією змін найбільш чутливих показників [5]. В якості показників стану організму використовували активність холінестерази, амінотрансфераз, лужної фосфатази та ін. Статистичну обробку даних проводили з використанням t – критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що бінарні суміші препаратів (тілт + білофос, тілт + децис, байлетон + децис, байлетон + білофос, байлетон + фоксим, іллоксан + тілт, іллоксан + байлетон) як в ізотоксичних дозах в частинах від LD_{50} , так і в співвідношеннях, що мають місце в реальних умовах їх застосування (від 1:4 до 1:21) при надходженні в організм тварин не спричиняли підвищення токсичності. Комбінована дія для цих сумішей була визначена як адитивна або менш ніж адитивна (коефіцієнт комбінованої дії відповідно близький до одиниці, або 0,62–0,82).

При комбінованій дії ФОС і СП (фоксим + децис, білофос + децис, дурсбан + цимбуш та ін., всього близько 30 комбінацій) проявлялось потенціювання токсичності (коефіцієнт комбінованої дії від 1,6 до 4,8). Найбільш вираженим потенціювання було у випадках, коли співпадали строки прояву клінічної картини отруєння або ж ET_{50} при одночасному введенні ядів в

організм. При послідовному введенні ФОС і СП в організм щурів ефект комбінованої дії був менш вираженим в порівнянні з одночасним введенням цих компонентів навіть у випадках, коли співпадали ET_{50} , або ж другий препарат вводили на максимумі вираженої картини отруєння. Можливо, це пов'язано з відновленням стану систем метаболізму і детоксикації в період до наступного введенні препарату [8].

При дії потроєних сумішей препаратів різних хімічних класів (ФОС, СП, триазолов та ін.) в більшості випадків проявлялись адитивний або менш ніж адитивний ефекти (коефіцієнт комбінованої дії 0,53–0,82). Винятком була суміш децису, біофосу та сірчанокислої міді (при масовому співвідношенні 1:28:3), коли коефіцієнт комбінованої дії був 1,7, що свідчило про більш ніж адитивний ефект. Це, можливо, можна пояснити властивістю іонів міді ініціювати процеси перекисного окислення ліпідів, збільшуючи проникність мембран і доступ препаратів до мішеней в клітині [15].

При одноразовому сумісному надходженні фоксиму і децису в організм щурів на рівні 0,2 LD_{50} відмічено більш ніж адитивний ефект по ряду показників (гальмування активності холінестерази, підвищення активності амінотрансферази, лужної фосфатази і т.д.).

При одноразовій комбінованій дії децису з ФОС (актеліком, хостаквіком і дурсбаном) на рівні доз, близьких до порогових (0,02–0,01 LD_{50}) більш ніж адитивний ефект проявлявся при дії децису з актеліком за пригніченням активності холінестерази і МОГС.

При визначенні типу комбінованої дії за найбільш чутливим показником [5], потенціювання токсичності виявлено при комбінованій дії децису з актеліком. Свідченням цього були коефіцієнти комбінованої дії 1,84 за гальмуванням холінестерази через 24 години після дії суміші, а також 1,66 і 2,53 відповідно через 1 і 24 години за зниженням активності МОГС. Тобто, при комбінованій дії децису з ФОС на рівні доз, близьких до порогових, ефект потенціювання проявлявся тільки за умов дії децису з актеліком. Ці дані свідчать про зменшення потенціювання при дії низьких рівнів препаратів в порівнянні із дією на рівні LD_{50} [16, 17].

При оцінці комбінованої дії суміші децису і фоксиму на рівні 0,05 LD_{50} встановлено виражені ознаки інтоксикації і зміни показників, зокрема пригнічення активності холінестерази в сироватці, еритроцитах крові і печінці, гальмування спонтан-

ного накопичення малонового диальдегіду, зниження активності лужної фосфатази в порівнянні з ізольованою дією компонентів суміші.

При щоденній хронічній дії комбінації децису і актеліку в дозах 0,01 та 0,001 ЛД₅₀ спостерігались порушення в інтенсивності процесів ПОЛ і активності холінестерази, а також амінотрансфераз. Величини змін досліджених показників не перевищували відповідних змін при дії ізольованих препаратів. Реакції досліджених показників не співпадали за термінами дослідження із змінами при дії компонентів суміші, що можна розцінити як своєрідний вплив на динаміку біологічних процесів. Це узгоджується з теоріями про комбінований вплив препаратів в хронічних експериментах, згідно яких результат дії не є простим підсумовуванням токсичності, а становить нову якість [18].

Встановлено, що зміни показників ПОЛ, АРА в сироватці крові, активності холінестерази в еритроцитах і плазмі, аланін-амінотрансферази в плазмі крові при комбінованій дії сірчано-кислої міді з децисом і актеліком перевищували зміни цих показників при роздільній дії препаратів. Це може бути свідченням більш ніж адитивної дії цих сумішей.

Потенціювання токсичності при комбінованій дії сірчано-кислої міді з децисом і актеліком підтверджують також коефіцієнти комбінованої дії, визначені за сумацією відносного впливу за найбільш чутливим показником – амплітудою швидкого спалаху хемілюмінесценції сироватки крові. Коефіцієнти комбінованої дії на першу добу після введення в організм сумішей сірчано-кислої міді з децисом і актеліком були більше 3. Потенціювання токсичності в даному випадку може бути пов'язане із взаємодією різних механізмів впливу досліджених препаратів на ПОЛ: зміни здатності ліпідів до переокислення при дії ФОС і синтетичних піретроїдів та ініціювання ланцюгу переокислення і зниження антирадикальної активності при дії міді. Інтенсифікація ПОЛ при комбінованій дії сірчано-кислої міді з децисом і актеліком є показником потенціювання токсичності.

Висновки

1. Комбінована і послідовна дія подвоєних і потроєних сумішей пестицидів у співвідношеннях, що відповідають їх нормам витрат, проявляється по адитивному або менш ніж адитивному типу (коефіцієнт комбінованої дії 0,55–1).

2. Потенціювання токсичності проявляється при комбінованій дії ФОС і СП і носить дозозалежний характер. Найбільш виражений ефект потенціювання проявляється при співпаданні часу розвитку клінічної картини отруєння цими препаратами.

3. Лімітуючими показниками потенціювання комбінованої дії ФОС і СП є гальмування активності холінестерази і МОГС.

4. Свідченням потенціювання токсичності при комбінованій дії сірчаноокислої міді з ФОС і СП на токсичних і близьких до порогових рівнях є порушення вільнорадикальних процесів перекисного окислення ліпідів, гальмування активності холінестерази і зниження кількості сульфгідрильних груп в крові.

5. Прогноз ефектів комбінованої дії пестицидів базується на основі структури препаратів. Оцінка ефектів комбінованої дії проводиться поетапно від визначення типу комбінованої дії на рівні LD_{50} , а при виявленні синергетичної дії встановлюється залежність змін від рівнів дії і часу надходження препаратів в організм, а також з'ясування механізму синергетичної дії.

Перелік використаних джерел

1. Кустов И.И., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. —М.: Медицина, 1975. —256 с.
2. Каган Ю.С., Светлый С.С., Федоренко В.И. и др. Проблема качественного и количественного прогнозирования хронического действия комбинаций химических веществ//Тезисы докл. Пленумов Правлений Всесоюзн. и Арм. научн. обществ токсикологов, посвящ. вопр. комб. и изолир. действия хим. веществ на организм. —Ереван, 1989. —С. 10—13.
3. Саноцкий И.В. Единство анализа и синтеза в методологии изучения совместного действия факторов среды обитания на организм и популяции. —Там же. — С. 3—4.
4. Hartung R. Assumptions and methods for Assessing mixtures// Trace substances in invironmental Health. —Columbia, 1988. —P. 194—204.
5. Poch G. Combined effects os drugs and toxic agents. Modern evaluation in theory and practice. —Springer — Velag Vien. Nuw York, 1993. —167 p.
6. Сасинович Л.М. Характер комбинированного действия синтетических пиретроидов с другими пестицидами//Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. —Киев, 1987. —Вып. 17. —С. 59—62.
7. Andergond L., Catez D., Foulhoux P. et al. Potentialisation de la toxicite de la deltamethrine par insecticides organophosphores// J.toxic. clin. et exp. —1989. — 9, № 3. —P. 163—176.
8. Каган Ю.С., Леоненко О.Б., Сасинович Л.М., Авраменко В.Г. Комбинированное действие синтетических пиретроидов и фосфорорганических соединений// Токсикологический вестник. —1993. —№ 3. —С. 15—16.
9. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. —М.: Наука, 1982. —56 с.
10. Белан С.Р., Меньшиков Н.И. Метаболизм некоторых современных пестицидов // Ж. Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева. —1988. —№ 2. —С. 708—719.

11. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит - анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. –1962. –№ 1. – С. 115–120.
12. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Р. и др. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ//Гигиена и санитария. –1980. –№ 10. –С. 49–51.
13. Красовский Т.Н., Егорова Н.А., Жолдакова З.И. и др. Среднее время гибели животных как параметр для прогнозирования хронической токсичности веществ. //Гигиена и санитария. –1982 –№7. –С. 12–14.
14. Finney D.I. Probit analysis a statistical treatment of sigmoid response curve / London. –1952.
15. Леоненко О.Б. Процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в механізмі дії пестицидів.// Автореф. дисертації доктора біологічних наук. –Київ, 1997. –45 с.
16. Нагорный П.А. Комбинированное действие химических веществ и методы его гигиенического изучения. –М.: Медицина, 1984. –184 с.
17. Савицкий И.В., Балашов В.Е., Светлый С.С., Слободкин В.И. Комбинированное действие пестицидов, критерии и методы его оценки //Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений.: Материалы IV Всес. научн. конф. по гигиене и токсикологии пестицидов. 11–14 июня 1968. –Киев: ВНИИГИНТОКС, 1968. –Вып.6. –С. 703–710.
18. Саночкий И.В. О преемственности идей и методов в гигиенической и экологической токсикологии и о необходимости создания всесоюзной программы химической безопасности // Экология и токсикология.: Материалы 1У Пленума Правления ВНОТ (декабрь 1990 г.). –Ярославль, 1990. – Вып.2. – С. 7–15.

УДК 615.9:615.009:632.95+547

ЩОДО МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ QSAR (QUANTITATIVE STRUCTURE- ACTIVITY RELATIONSHIP) У ТОКСИКОЛОГО- ГІГІЄНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ ПЕСТИЦИДІВ

І.В.Лепьошкін, Л.В.Єрмолова

Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

В зв'язку з зростанням кількості пестицидних препаратів, що використовуються в народному господарстві, все більшої актуальності набуває проблема оцінки їх небезпечності. Прогнозування небезпечності проводиться поетапно, залежно від обсягу наявної інформації. Перший етап такого прогнозу – дос-

лідження кількісних зв'язків між хімічною структурою та активністю пестицидних сполук (токсичними властивостями, екогігієнічними характеристиками).

Ідея визначення кількісних зв'язків між фізико-хімічними та токсичними властивостями хімічних сполук належить Н.В.Лазареву (1944) [1]. Пізніше учнями Н.В.Лазарева А.А.Голубевим, Є.І.Любліною, Н.А.Толоконцевим, В.А.Філовим було досліджено питання кореляційних зв'язків між деякими фізико-хімічними властивостями сполук та їх токсичністю та виведено регресійні рівняння, які характеризують ці зв'язки. У 1970–1972 роках було розроблено метод обґрунтування розрахункових гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони на основі параметрів гострої та пероральної токсичності, резорбтивної дії на шкіру та кумулятивних властивостей пестицидів (Ю.С.Каган, Л.М.Сасинович, 1972, 1976; Л.М.Сасинович, 1981, Ю.С.Каган, 1981) [2, 3, 4]. За кордоном методи QSAR активно використовуються у токсикологічних, фармакологічних та екогігієнічних дослідженнях [5–8].

Існує декілька теоретичних методів встановлення зв'язку між структурою та біологічною активністю молекули, які можна умовно розділити на наступні основні групи:

1) напівемпіричні лінійні співвідношення, які встановлюють зв'язок між вільною енергією досліджуваного процесу з фізико-хімічними параметрами сполуки – так звана екстратермодинамічна модель Ханша [9].

2) аддитивна модель Фрі-Вільсона, яка передбачає, що біологічна відповідь сполуки може бути подана як сума активностей замісників та певної загальної середньої активності [10].

3) квантовомеханічні моделі, які засновані на розрахункових параметрах, отриманих методами квантової механіки [11].

4) змішані моделі.

Математично ці методи реалізуються

1) багатомірним регресійним аналізом (БРА) [12, 13]. У БРА залежна змінна величина Y , яку можна описати за допомогою ряду допоміжних змінних $X_1...X_n$, як, наприклад, у наступному рівнянні:

$$Y=A_1*X_1+A_2*X_2+...+A_n*X_n+b,$$

де: Y - залежна змінна;

X_n – незалежні змінні;

A_n – коефіцієнти регресії;

b – постійний член;

2) математичними методами розпізнавання образів [12, 13, 14]. Широкому застосуванню цих методів сприяють їх властивості: аналіз експериментальних даних не вимагає задання певної функціональної форми, можливе передбачення властивостей об'єктів, які не ввійшли у вихідну групу даних, методи можна використовувати у роботі з даними на основі багатомірних показників.

Правильний вибір дескрипторів молекулярної структури – важливий етап в дослідженнях кореляцій між біологічними властивостями та структурою молекул, оскільки від інформативності вибраних дескрипторів залежить успішність процедури прогнозування властивостей сполук, що досліджуються.

Відносно новим класом дескрипторів є топологічні індекси. Спроби описати властивості сполук за допомогою алгебраїчного позначення та математичних співвідношень здійснювалися давно. Проте лише з розвитком теорії хімічних графів стало можливим найбільш повний топологічний опис молекул. Топологічні індекси в числовій формі виражають топологію хімічної сполуки, що ними представлені. Топологічні індекси в основному базуються на перетворенні хімічного графа в число. Топологічні індекси можна розділити на такі групи: індекси матриці відстані (індекси Вінера, Балабана, Хосої, поліном Альтенбурга); індекси матриці суміжності (індекс Гордона-Скантлбері, індекс зв'язку Рандича, індекси Бартон, Тринайстича); центричні топологічні індекси (нормовані та бінормовані індекси Балабана); теоретико-інформаційні індекси (Рашевського, Тручко, Бертца, Хосої); складові топологічні індекси (Меррифільда-Симмонса, Бончева) [15]. Спочатку топологічні індекси розроблялись з метою встановлення кореляцій з різноманітними фізико-хімічними властивостями. Тепер найбільш перспективною галуззю їх застосування є кількісні дослідження зв'язку «структура-активність» [5-8, 16]. Було виявлено, що індекс поєднання Рандича, що базується на структурно-зважених внесках зв'язків та виявляє чудові кореляції з деякими біологічними властивостями [17].

Перспективність застосування топологічних та геометричних параметрів, квантовомеханічних характеристик речовин в токсиколого-гігієнічних дослідженнях «структура-активність» була показана Каганом Ю.С., Лепьошкіним І.В. та співавторами (1995) на прикладі фосфорорганічних сполук. Основними висновками з проведених досліджень є такі:

– Найбільш важливими квантовомеханічними параметрами, у випадку з ФОС, є заряд на атомі фосфора, молекулярна конфігурація, енергія зв'язків.

– Виявлено зв'язок між топологічним індексом Кіра з основними параметрами токсикометрії фосфорорганічних сполук (ЛД₅₀, Ккум, NOEL) та їх гігієнічними нормативами (ДДД, ГДК).

– При застосуванні комплексу параметрів точність та надійність прогнозу збільшується, що особливо характерно для групи параметрів, що описують тонку будову молекули (квантовомеханічних параметрів, топологічних індексів).

Другий висновок цілком закономірний тому, що молекулярні структури фактично являють собою графи, в яких атоми представлені вершинами, а ковалентні хімічні зв'язки – ребрами. Такий граф описує зв'язок атомів в молекулярному скелеті незалежно від метричних властивостей. Оскільки топологічні індекси являють собою числовий вираз певних топологічних властивостей молекулярної структури, не викликає подиву те, що топологічні індекси в значній мірі корелюють з фізико-хімічними та біологічними властивостями різноманітних груп молекул.

Заключення.

В зв'язку з тим, що гігієнічні нормативи являють собою інтегровані величини, що включають всі види біологічних ефектів, точність та надійність їх прогнозування визначається комплексом змінних, які повинні включати фізико-хімічні, токсикологічні, квантовомеханічні характеристики сполук, що вивчаються та загальним масивом даних, достатнім для адекватного статистичного прогнозування. Особливу роль у пргнозуванні токсиколого-гігієнічних властивостей пестицидів можуть відігравати топологічні індекси.

Основними етапами досліджень з використанням методів QSAR в токсиколого-гігієнічних дослідженнях можуть бути:

– Формулювання мети та завдання роботи, планування досліджень;

– Пошук та аналіз інформації з урахуванням загально-прийнятих механізмів дії сполук, що вивчаються (програмне забезпечення – IRPTC, TOXLINE, MEDLARS);

– Розрахунок додаткових параметрів (квантовомеханічних, топологічних та інших) (програмне забезпечення – ALCHEMY, PD, POLLY, MOLGEN);

- Первинна статистична обробка даних. Перевірка гіпотез нормальності розподілу виборки, що підлягає дослідженню (програмне забезпечення – Statgraphics, STADIA);
- Застосування загальноприйнятих математичних методів досліджень зв'язку «структура-активність» (БРА, дискримінантний аналіз та ін.) (програмне забезпечення – STATISTICA, SYSSTAT, SPSS);
- Перевірка валідності отриманих результатів.
- Слід відмітити, що наведені етапи – умовні, в залежності від конкретних завдань обсяг та методи досліджень можуть змінюватись.

Література

1. Лазарев Н.В. Неэлектролиты: Опыт биолого-физико-химической их систематики. –Л.: Изд-во Военно-морской медицинской Академии, 1944. –269 с.
2. Каган Ю.С., Сасинович Л.М., Овсенко Г.И. Использование корреляционного анализа показателей токсичности и кумуляции для гигиенического нормирования пестицидов в воздухе рабочей зоны (с применением ЭВМ)/ /Гигиена труда и проф.заболевания. –1972. –№ 8. –С. 21–25.
3. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. –М.: Медицина, 1977. –296 с.
4. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. –К.: «Здоров'я», 1981. –173 с.
5. Kier L.B. and Hall L.H., Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis (Research Studies Press, Letchworth, Hertfordshire, U.K., 1986).
6. Roy A.B., Basak S.C., Harriss D.K. and Magnuson V.R., Neighborhood Complexities and Symmetry of Chemical graphs and their biological applications, in Mathematical Modelling in Science and Technology, X.J.R. Avula, R.E. Kalman, A.I. Lipais and E.Y. Rodin (Eds.), p. 745, Pergamon Press, 1984.
7. Basak S.C., Use of molecular complexity indices in predictive pharmacology and toxicology: a QSAR approach, Med. Sci. Res., 15, 605 (1987).
8. Niemi G.J., Basak S.C. and Veith G.D., A theoretical and computational approach to chemical evaluation based on structure-activity relationships, Proceedings of the First Conference of the International Society of Environmental Protection, P. 57–68 (1990).
9. Hansch C., Maloney P., Fujita T. Correlation of the biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficient //Nature, –1962, –194, –P. 178–180.
10. Hermes J. QSAR in environmental sciences and drug design//The Science of the Total Environment, Amsterdam, Elsevier, –1991, –P. 1–7.
11. Кларк Т. Компьютерная химия. М.: Мир, 1990, –379 с.
12. Кокс Д., Снелл Э. Прикладная статистика. Принципы и примеры. Пер. с англ. –М.: Мир, 1984. –200 с.
13. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. –М.: Финансы и статистика, 1982. –342 с.
14. Стьюпер Э., Брюггер У., Джурс П. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. М.: Мир, 1982, –232 с.

15. Руврэ Д. Следует ли заниматься разработкой топологических индексов // В кн. Химические приложения топологии и теории графов. М.: Мир, 1987. – С. 183–203
16. Магнуссон В. Топологические индексы, основанные на симметрии окрестностей: химические и биохимические применения // В кн. Химические приложения топологии и теории графов. М.: Мир, 1987. – С. 206–221
17. Kier L.B., Hall L.H. Molecular connectivity in Chemistry and Drug Research, Academic Press, N.Y., 1976, – 142 p.

УДК 615.9.001:577.121:[615.3+632.95+547

МОДИФИКАЦИЯ КИНЕТИКИ ДИНИТРОФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФЕНОБАРБИТАЛОМ

В.Д. Лукьянчук, Д.С. Кравец

Луганский государственный медицинский университет

Изучение фенобарбита в качестве потенциального антидот-но-лечебного средства, способного модифицировать кинетику динитрофенольных (ДНФ) соединений, производили в опытах на крысах линии «Вистар». Экспериментальной моделью служил патологический процесс, развивающийся у животных в условиях острой пероральной интоксикации наиболее токсичными и опасными для теплокровных динитрофенольными пестицидами – ДНОК и диносебом. Фенобарбитал применяли перорально, внутримышечно или внутривенно, как правило, в виде 5–10 % растворов с защитной (препарат вводили в различные сроки до начала интоксикации), лечебно-профилактической (дважды – до и после отравления), а также с лечебной целью (в различные сроки после поступления яда в организм). Исследуемый препарат вводили, как правило, в избытке по отношению к яду, но не более, чем в дозе, составляющей $1/10 LD_{50}$.

В предварительной серии исследований защитный эффект фенобарбитала оценивали по индексу терапевтической эффективности, представляющему собой отношение LD_{50} яда при применении лекарственного препарата к LD_{50} без лечения (контроль).

Степень же проявления токсических эффектов динитрофенолов на фоне индукции монооксигеназной системы и без нее оценивали по изменению концентрации яда (через 1, 3, 6, 24, 48, 72 и 96 часов после начала интоксикации) в плазме крови, определяемого спектрофотометрически [1]. Полученные в эксперименте данные обработаны статистически [2].

Установлено, что наличие алкильного радикала в структуре ДНФ-соединения приводит к уменьшению защитного эффекта фенобарбитала (табл. 1). При этом, наблюдается обратная зависимость между активностью монооксигеназной системы

Таблица 1

Условия опыта	LD ₅₀	ИТЭ
ДНОК	37,2 (26,0 ÷ 54,0)	–
ДНОК на фоне индукции МОС	81,5 (71,0 ÷ 94,0)*	2,19
Диносеб	28,2 (23,0 ÷ 34,0)	–
Диносеб на фоне индукции МОС	51,5 (45,0 ÷ 59,0)*	1,82

* – $P < 0,05$

(МОС) и длиной алкильного радикала. Это связано со снижением гидроксилирующей способности МОС при увеличении числа мишеней окисления, которыми могут быть как метильные группы, так и другие алкильные цепи.

О выраженном защитном эффекте фенобарбитала в условиях острого отравления ДНФ-соединениями свидетельствует также клиника течения интоксикации и динамика сроков гибели животных.

Так, у крыс, отравленных ДНФ-соединениями, (LD₅₀) на фоне предварительного введения фенобарбитала не отмечалось никаких признаков, характерных для интоксикации данными веществами, а также свидетельствующих о барбитуратной заторможенности животных. Эти животные по внешнему виду, отношению к пище и воде, реакциям на внешние адекватные раздражители не отличались от интактных.

Степень проявления токсических эффектов исследуемых соединений на фоне применения индуктора МОС печени коррелировала с динамикой изменения концентрации яда в плазме крови. Установлено, что введение фенобарбитала с защитной целью способствует ускорению процессов биотрансформации ДНФ-ядов, что проявляется в уменьшении содержания яда в крови через 1 час от начала интоксикации ДНОК или диносебом, а также в значительно более быстром исчезновении их из анализируемой биологической среды. Так, в контроле ДНОК обнаруживается через 96 ч. с момента введения яда, а диносеб в этот срок в плазме уже отсутствует. При индукции же МОС фенобарбиталом ДНОК исчезает из плазмы через 72 ч, а диносеб через 34 часа от момента введения яда.

Защитный эффект фенобарбитала подтверждается также результатами исследования хемобиокинетики ДНОК и диносеба при применении фенобарбитала (табл. 2). Параметры хемобиокинетики динитрофенолов в условиях острого токсического воздействия ими на организм животных на фоне индуцирующего эффекта фенобарбитала свидетельствуют о том, что все изучаемые кинетические показатели как ДНОК, так и диносеба претерпевают существенные изменения.

Оценивая влияние состояния МОС печени на кинетику изучаемых ДНФ-соединений по величине общего и метаболического клиренсов, не трудно заметить, что анализируемая ткань в условиях индукции ферментов микросомального окисления в значительно большем объеме очищается как от ДНОК, так и от диносеба в единицу времени, чем без предварительного введения барбитурата. Это увеличение метаболического клиренса обусловлено повышением монооксигеназной активности микросом под воздействием фармакологического агента.

Одна из основных констант одночастевой модели – кажущийся объем распределения увеличивается при применении фенобарбитала в условиях интоксикации динитрофенольными соединениями примерно в 2 раза. На первый взгляд кажется парадоксальным, что показатель, характеризующий V_d в группе крыс, отравленных ДНФ-соединениями на фоне индукции МОС далек от реального объема организма. Однако согласно данным некоторых авторов [3], если величина V_d превышает реальный объем организма, то возможно допущение, что происходит кумуляция вещества вне сосудистого русла, т.е. чем выше показатель V_d , тем, соответственно, и выше степень кумуляции.

Таблица 2. Параметры хемотробиоценоза алкилдиэтилпрофенолов на фоне индукции МОС и без нее

Условия опыта	V_d , л/кг	$K_m \cdot 10^{-3}$, час	$T_{0,5} \cdot 10^{-3}$, час	$CI_v \cdot 10^{-3}$, л/ч*кг	$CI_m \cdot 10^{-3}$, л/ч*кг	S , мг/ч/л
ДНОК (контроль)	$0,633 \pm 0,030$	$22,6 \pm 0,8$	$30,66 \pm 1,18$	$15,0 \pm 0,8$	$21,6 \pm 1,2$	$3453,56 \pm 159,10$
ДНОК+фенобарбитал	$0,809 \pm 0,023$	$27,0 \pm 0,8$	$25,66 \pm 0,70$	$21,8 \pm 0,9$	$31,5 \pm 1,3$	$1834,86 \pm 66,24$
P	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Диносеб (контроль)	$0,595 \pm 0,026$	$13,7 \pm 0,6$	$50,58 \pm 2,28$	$8,15 \pm 0,0$	$11,7 \pm 0,1$	$3435,58 \pm 216,25$
Диносеб+фенобарбитал	$1,032 \pm 0,036$	$34,6 \pm 1,2$	$20,02 \pm 0,70$	$35,7 \pm 1,8$	$51,5 \pm 0,0$	$783,31 \pm 38,61$
P	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$\pm 0,001$

Принято считать, что основным и самым распространенным параметром хемобиокинетики, с помощью которого наиболее удобно оценивать, прогнозировать и сравнивать процессы детоксикации, является время полувыведения ($t_{0,5}$). Установлено, что индукция цитохрома Р-450 оказывает выраженную модификацию хемобиокинетики динитрофенолов, проявляющуюся уменьшением времени полувыведения этих токсических веществ. Интересно, что $t_{0,5}$ изучаемых веществ на фоне применения индуктора ниже таковых у контроля. Весьма показательным (см. табл. 2) является и влияние фенobarбитала на значительное уменьшение площади под кинетической кривой (S).

Таким образом, приведенные экспериментальные исследования, в достаточной степени убедительно свидетельствуют о том, что введение фенobarбитала в различных дозовых режимах способствует благоприятному влиянию на различные количественные параметры токсикокинетики изучаемых ядов, а именно C_{\max} , $t_{0,5}$, V_d , а также общий и метаболический клиренс и площадь под кинетической кривой.

Литература

Буркацкая Е.Н., Лысина Г.Г., Карпенко В.Н., Лабораторная диагностика интоксикации пестицидами.- М.: Медицина, 1978.-125с.

2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.- М.: Медицина, 1978.- 286 с. 1 Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика.-М.: Медицина, 1985.- 464 с.

УДК 613.2+615.9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИФОСФАТОВ В ПИЩЕВЫХ ДОБАВКАХ

Т.Л.Макарчук, Е.В.Цапко

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Процессы перестройки затронули все отрасли промышленности, в том числе и производство продуктов питания. Сегодня ассортимент продуктов питания отечественного произ-

© Т.Л.Макарчук, Е.В.Цапко, 1998

водства значительно увеличился, что связано с совершенствованием технологических приемов переработки сырья, в т.ч. и расширением количества использования пищевых добавок. Последние добавляют в продукты питания на различных этапах технологической переработки сырья в качестве консервантов, загустителей, осветлителей, кислот, ароматизаторов, вкусовых веществ, ферментных препаратов и др. с целью получения продукта с заданными свойствами.

Согласно «Санитарным правилам по применению пищевых добавок», утвержденным МЗ Украины 23.07.1996 г., термином «пищевые добавки» обозначают химические вещества или природные соединения, не употребляемые сами по себе в качестве пищи. Использование пищевых добавок, особенно химического происхождения, сопряженное с увеличением поступления чужеродных веществ в организм человека, находится под постоянным контролем. Поэтому разрабатываются гигиенические требования к технологическим процессам, а также к пищевым добавкам, обеспечивающие безопасность веществ, преднамеренно добавляемых в пищевые продукты.

Научные исследования в области пищевого обеспечения безопасного потребления человеком пищевых добавок в составе продуктов питания проводятся во всех экономически развитых странах.

После проведения санитарно-гигиенических исследований конкретной пищевой добавки решается вопрос о ее безвредности и, в случае положительного решения, определяются критерии ее чистоты, допустимое содержание примесей и контаминантов, допустимое суточное поступление в организм, предельно допустимое количество для каждого вида используемого продукта. После этого пищевая добавка может быть внесена в Список разрешенных для использования в пищевой промышленности.

Существует ряд фирм и предприятий, производящих пищевые добавки. Согласно имеющимся в Украине требованиям, каждая пищевая добавка, произведенная различными предприятиями, и входящая в Список, должна пройти санитарно-гигиеническую экспертизу, обеспечивающую ее идентификацию, определение содержащихся в ней примесей и контаминантов.

Одними из наиболее традиционных пищевых добавок для пищевой промышленности Украины являются фосфаты. Данные химические вещества, находясь в продукте питания, выполняют множество функций: комплексообразующую, тексту-

рирующую, влагоудерживающую, эмульгирующую, стабилизирующую, регулирующую кислотность благодаря чему используются во всех странах мира в производстве широкого спектра пищевых продуктов. В колбасном производстве широко используется фосфат натрия, одно- дву-, три- и четырехзамещенный пирогосфорнокислый натрий. Эти соли обладают свойствами увеличивать влагосвязывающую способность колбасного фарша. Указанные соединения в процессе приготовления колбасного фарша и термической обработки колбас частично гидролизуются до ортофосфатов, которые представляют собой единственные фосфаты мяса естественно в нем содержащиеся. Наиболее легкой гидролизуемостью обладает триполифосфат (90 %) по сравнению с другими соединениями (30–50).

Однако фосфаты, как и многие пищевые добавки химического происхождения, недопустимо применять в неограниченных количествах. Лимитирующий показатель безвредности данной группы соединений – состояние функции почек, в которых могут наблюдаться признаки кальцификации в результате добавочного введения с пищей фосфатов. Помимо указанного, избыточное поступление в организм человека фосфора может привести к снижению усвояемости кальция.

Поэтому поступление фосфатов в виде пищевых добавок регламентировано и определяется в перерасчете на содержание P_2O_5 . Для продуктов, содержащих кальций (молочные продукты, в т.ч. сыры), оно составляет до 3 % в перерасчете на P_2O_5 , а для мяскоколбасных продуктов не должно превышать 0,5 % (по суммарным фосфатам готового продукта). При планировании внесения каждого вида фосфатов необходимо точно знать количественное содержание в нем фосфатов в перерасчете на P_2O_5 .

Дифосфаты $(P_2O_7)^{4-}$, или пирогосфаты относятся к ионам полифосфорной кислоты общей формулы $H_{n+2}P_nO_{3n+1}$.

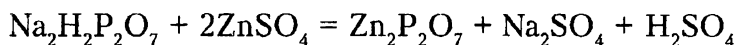
Дифосфаты щелочных металлов устойчивы в нейтральной и щелочной средах. В горячих сильных кислотах дифосфаты гидролизуются до ортофосфатов. При экспертном анализе веществ, применяемых в качестве пищевых добавок, в т.ч. дифосфатов (Е 340), необходима их идентификация и количественное определение, в ряде случаев на фоне ортофосфатов.

Определение дифосфатов в присутствии ортофосфатов представляет некоторые трудности. Предложен способ определения дифосфатов осаждением их хлоридом три(этилендиамин)кобальта III, однако процесс отделения осложняется явлениями со-

осаждения и неполного осаждения. Возможно комплексонометрическое определение по металлу после осаждения дифосфатов ацетатом цинка и их отделение от оставшихся в растворе ортофосфатов.

Одним из эффективных методов разделения миллиграммовых количеств фосфатов является метод ионообменной хроматографии.

Простотой выполнения в сочетании с достаточной точностью отличается метод, основанный на титровании кислоты, образующейся при осаждении дифосфатов сульфатом цинка по реакции:



Данный метод наиболее пригоден для целей рутинного анализа пищевых добавок, содержащих дифосфат-ион. Нами адаптирована методика, в основу которой положен титрометрический метод, усовершенствованный авторами работы [1].

Методика проведения анализа.

Растворы и реактивы.

1) $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 0,1н NaOH; 0,1н HCl

2) 12,5 %-ный раствор ZnSO_4 с pH=3,8

Приборы: pH-метр любой марки.

Навеску пищевой добавки массой 0,5 г растворяют в 100 мл воды и помещают в стакан для pH-метрического титрования. Раствор перемешивают в течение 2-х минут с помощью магнитной мешалки. Доводят pH раствора до значения 3,8 с помощью 0,1 N HCl или 0,1 N NaOH. Значение pH регистрируют с помощью pH-метра. Приливают 70 мл 12,5 % раствора сульфата цинка, pH которого предварительно доведен до значения 3,8. Перемешивают раствор в течение 2-х минут. Титруют раствором 0,1 N NaOH до pH=3,8. Отмечают объем NaOH, затраченный на титрование. 1 мл 0,1 N раствора NaOH соответствует 13,23 мг $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$.

Результаты, полученные при анализе стандартного вещества.

$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ по методу «введено-найденно» имеют следующие численные значения. Введено, г: 0,60; 0,300; 0,600. Найденно, г: $0,59 \pm 0,010$; $0,298 \pm 0,004$; $0,596 \pm 0,008$ соответственно.

Как видно из приведенных данных, результаты определения характеризуются достаточной точностью и воспроизводимостью. Методика проста в исполнении, не требует сложного оборудования и дорогостоящих реактивов.

Литература

1.Dewald W., Schmidt H.Z. *Analyt. Chem.*, 1951 v.134, P.17

УДК 613,6;615.917,2/9

**ПОСТАНОВКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ З МЕТОЮ ОЦІНКИ ХАРАКТЕРА
КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН
ПРИ ЇХ ПОСЛІДОВНОМУ ВПЛИВІ**

А.К.Маненко, О.П.Іванова, Н.А.Хоп'як

Державний медичний університет, м. Львів

Методична схема експериментів щодо оцінки характеру комбінованої дії шкідливих хімічних речовин при їх послідовному інгаляційному впливі або оральному надходженні в цілому відповідає загальновизнаній схемі токсикометрії сумішей і наведена нами раніше [1, 7–10].

Кількісна оцінка комбінованої дії в гострих та підгострих дослідках дається на підґрунті лінійних процесів, шляхом вирішення рівняння прямої з кутовим коефіцієнтом $y = ax + b$ (b – вільний член) для опису залежності відсотка летальності (y) від дози (x) [7, 12, 16]. І наступним аналізом за параметрами токсичності сумішей, як за набором компонентів, так і за кількісними співвідношеннями між ними, з подальшим розрахунком Ккд за еквівалентними концентраціями (дозами) та сумою питомих концентрацій (доз) компонентів. При цьому встановлюється основний тип комбінованої дії, включаючи абсолютний і відносний антагонізм та потенціювання [7–10, 12, 15, 17]. Можна застосовувати універсальний спосіб [3, 20], пробіт-аналіз кривих будь-яким графічним методом [11, 19], болограм, множинного регресійного аналізу [4, 5].

На наступному етапі, з метою уніфікації токсикологічного експерименту при послідовному надходженні ксенобіотиків, встановлюється час (T_{\max}) максимального накопичення речовини «метаболічних областях» («критичному органі») для матеріально кумулюючих речовин, або час досягнення максимуму ефектів (ET_{\max}) – для функціонально кумулюючих. При цьому, маємо на увазі уявлення про первинний кумулятивний ефект та період (T) його напівіснування, як безпосередній критерій кумулятивності речовини в гострих дослідах [12, 14, 15]. Методика передбачає отримання «час-концентраційної» залежності періодів напівубування і напівнаростання концентрацій компонентів з подальшим розрахунком $t_{\max} = (T_n + T)/2$; $T_{\text{сум}} = t_{\max} + T_{\text{напіввивед}}$ [18, 20]. Знайдена величина для однієї речовини є відправною точкою для послідовного введення (надходження) наступної. В цих умовах обчислюється $CL_{50(1)}$ ($DL_{50(1)}$); C_1 , D_1 і C_2 , D_2 при послідовному режимі. Таким чином, отримують CL_{50} (DL_{50}) у експериментах при 4-х годинному ізольованому інгаляційному впливі речовиною X_1 , далі, через t_{\max} 4 години – речовиною X_2 і т.п., в залежності від кількості компонентів, з подальшою кількісною оцінкою CL_{50} (DL_{50}) методикою аналізу комбінованої дії сумішей з постійним співвідношенням компонентів [5, 9].

Lim_{ac} встановлюється при однократному 4-х годинному інгаляційному впливі трьох концентрацій з розривом у 5 разів від відповідної $CL_{50(2)}$ паралельно для кожного компоненту окремо, сумішей, при одночасному і послідовному режимах впливу. В останньому випадку – 4 години дія речовиною X_1 , через t_{\max} 4 години – речовиною X_2 і т.д. Lim_{ac} при всіх режимах впливу розраховується як ймовірна величина SE_{50}^{\min} (порогова) і SE_{50}^0 (підпорогова) за градованими ефектами інтегральних та специфічних показників, шляхом вираження залежності градового ефекта від концентрації у вигляді функції $E=f(c)$, що дозволяє надати необхідний ймовірний сенс підпороговим та ефективним концентраціям [12, 15]. Розраховується $K_{\text{кд}}$, Lim_{ac} сумішей за SE_{50}^{\min} і SE_{50}^0 та Z_{ac} для всіх режимів впливу.

Комплексна оцінка комбінованої дії при різних режимах впливу (надходження) проводиться паралельно за токсичністю та кумулятивністю з врахуванням суми ефектів індивідуальної дії речовин, що входять до складу сумішей, та відносної характеристики їх кумулятивних властивостей. Спочатку розраховується $I_k = I - C_2/D_2 (I - C_1/D_1)$ далі, за термінами загибелі тварин в концентраціях (дозах), що перевищують $C_2(D_2)$ – середній

час летального наслідку – $ET_{50(1)}$ (ingall, per os). Якщо не проводиться облік загибелі тварин погодинно, тобто є дві точки, то для розрахунку $ET_{50(1)}$ необхідно застосувати модифіковану формулу Ю.В. Урбаха: $\lg ET_{50} = \lg T_{(1)} + 5 \cdot Y_1 / Y_2 - Y_1 \lg T_2 / T_1$, де T_1 і T_2 час, впродовж якого отримано альтернативний ефект у менше (T_1) і більше (T_2) ніж половини тварин, Y_1 та Y_2 - відповідні пробіти. Стандартну похибку розраховують за формулою: $\lg S = \lg T_2 / T_1 \times \sqrt{2/3} \cdot n (Y_2 - Y_1)$, де n – число тварин у групі, решта позначень вказані вище. Так само визначається середній час летального наслідку $ET_{50(1)}$ при n -кратному впливі (надходженні) концентрацій (доз) $C_p(D_p) = 1/2 C_1(D_1)$ з інтервалом в одну добу, до повної загибелі тварин [5, 12, 15].

Для умов послідовності, останній експеримент модифіковано (не приймаючи до уваги T_{max}) з орієнтацією на найбільш жорсткі умови кумулятивності, наступним чином: кратність і час послідовного впливу (введення) є часткою від ділення тривалості доби (24 години) на кількість компонентів у суміші. Наприклад, для бінарної суміші: $24 \text{ год.} / 2 = 12 \text{ годин}$. Спочатку вводиться $1/2 C_1(D_1)$ речовини X_1 , через 12 годин – $1/2 C_1(D_1)$ речовини X_2 , далі через добу введення повторюються і так до кінця експерименту. Додатково розраховується I_k , з врахуванням $ET_{50(1)}$, $I_k = I - I / \sqrt{ET_{50(1)}}$. Оцінка ступеня кумуляції компонентів і сумішей проводиться за шкалою [5]. Далі розраховується $K_{кум} = CL_{50}(DL_{50})_{ch} / CL_{50}(DL_{50})_{ac}$; $K_{кум}^{ст} = C_2(D_2) / C_1(D_1) \times K_{кум}$ і $K_{кум}^{ст}$ з врахуванням $ET_{50(1)} = K_{кум} / \sqrt{ET_{50(1)}}$ при впливі (введенні) $1/10 CL_{50}(DL_{50})$ окремих компонентів та сумішей впродовж 30 днів [2, 5, 17]. Послідовність режиму впливу (введення) в останньому експерименті встановлюється з орієнтиром на найбільш жорсткі умови кумулятивності за середнім часом загибелі тварин – 5 діб. Частка відділення 5 діб на кількість компонентів є інтервалом послідовності. Кінцева комплексна оцінка кумулятивності сумішей при одночасному і послідовному режимах впливу (введення) дається з визначенням (за градованими ефектами) $Z_{кум} = CL_{50}(DL_{50}) / \text{Lim}_{ch}$ і $\text{Lim}_{кум}$ – верхня довірча межа $CE_{50}^0 (DE_{50}^0)$ являється нижньою довірчою межею $\text{lim}_{кум}$ [15].

Характер комбінованої дії сумішей за ступенем кумуляції оцінюють як потенціювання, якщо ступінь кумуляції суміші більший або дорівнює ступеню кумуляції найбільш кумулятивного компонента (при зворотніх співвідношеннях – антагонізм, в решта випадків – адитивність) [5, 6, 10].

Таким чином, послідовна дія ксенобіотиків нами розглядається як токсикометрично змінена одночасна комбінована дія тих самих речовин. Основою планування експериментів при послідовній дії ксенобіотиків є оцінка ступеня зміни (як правило, послаблення) загальної токсичної дії (сукупної токсичності) та її спрямованості у випадку послідовної дії в порівнянні з одночасною дією, як вихідної точки диференційованого (за токсичністю та кумулятивністю) токсикометричного аналізу комбінованої дії шкідливих хімічних речовин.

Розроблена методична схема експериментального вивчення послідовної дії ксенобіотиків у гострих, підгострих та хронічних дослідях, ключовим моментом якої є визначення часу максимального накопичення речовини (ефектів) у «метаболических областях», «органах-мішенях» як оптимального критерію уніфікації експериментів у гострих дослідях. Таке планування експериментів слід рахувати обов'язковим, якщо при одночасній дії виявляється потенціювання за токсичністю та ступенем кумуляції, та рекомендованим, коли у наявності є потенціювання за токсичністю або ступенем кумуляції при адитивності за другою складовою комбінаційного ефекту. У інших випадках можливий перехід до спрощених (менш трудомістких) експериментів.

Література

1. Гжегоцкий М.И., Маненко А.К., пастушенко Т.В. и др. О методике оценки комбинированно-последовательного действия пестицидов // Гигиенические и биологические аспекты применения пестицидов в условиях Средней Азии. - Душанбе, 1978. - С. 249-252.
2. Каган Ю.С., Станкевич В.В. коэффициент кумуляции как количественный критерий действия ядов. // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. М., 1962. - С. 48-49.
3. Каган Ю.С. Способ количественной оценки комбинированного и комплексного действия на организм химических и физических факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. - 1973. - № 12. - 89 с.
4. Кацнельсон Б.А., Новиков С.Н. Методические подходы к изучению комбинированного действия промышленных вредных веществ // Гигиена и санитария. - 1986. - № 8. - С. 59-63.
5. Кацнельсон Б.А. Неизвестнова Е.М., Давыдова В.И. и др. Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий // Методические рекомендации. - М., - 1987. - 48 с.
6. Кустов В.В., Тиунов П.А., Васильев Г.Н. Комбинированное действие промышленных ядов. - М.; «Медицина». - 1975. - 255 с.

7. Маненко А.К. Метод количественной оценки комбинированного действия на организм двух и более повреждающих факторов // Гигиена и санитария. –1982. –№ 10. –С. 70–72.
8. Маненко А.К. Способ количественной оценки комбинированных эффектов смесей пестицидов при их последовательном введении лабораторным животным в острых опытах // Гигиена и санитария. –1988. –№ 4. –С. 87–88.
9. Маненко А.К. Иванова О.П. сравнительная характеристика методов математической оценки характера комбинированного действия двух и более повреждающих химических факторов при одновременном и последовательном введении в острых опытах // Гигиена и санитария. –1988. –№ 11. –С. 55–58.
10. Маненко А.К. Методи гігієнічного вивчення послідовної дії на організм / Дис. На здобуття вченого ступеня доктора мед.наук (у вигляді наукової доповіді). –Київ. –1992. –50 с.
11. Прозоровский Б.В. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. –1962. –№ 1. –С. 115–120.
12. Федоренко В.І. методичні основи токсикометрії та гігієнічної оцінки сумішей ксенобіотиків на прикладі регламентації сумішей у воді водойм і харчових продуктах // Автореф. дис. докт. мед. н. –Київ. –1994. –30 с.
13. Шатинская И.Г. Сравнительная характеристика методов изучения кумуляции при решении задач гигиенического регламентирования вредных веществ. / Автореф. дисс. канд. –Киев. –1986. –24 с.
14. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р., Гжегоцкий М.Й. и др. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ // Гигиена и санитария. –1980. –№ 10. –С. 49–51.
15. Штабский Б.М. Федоренко В.И. Методология гигиенической оценки смесей веществ // Гигиена и санитария. 1987. –№ 9. –С. 60–63.
16. Штабский Б.М., Шатинская И.Г. Об оценке кумулятивных свойств вредных веществ по тесту «субхронической токсичности» // Гигиена и санитария. –1985. –№ 3. –С. 57–59.
17. Штернберг А.И., Лутся Х.И. О токсикологическом изучении комбинированного действия пестицидов // Вопросы питания. –1965. –№ 4. –С. 3–9.
18. Lim K.S., Rink K.T., Tlass H.G., Soaje-Echaque E. A method for evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. -Arch/ intern. -Pharmacol. –1961. –Vol. 130, –P. 336–353.
19. Lietchfield S.T., Wilcovon F.J. Pharmacol and Exptl. Therap., 1959, 96, 99/
20. Finney D.J. Probit analysis. A. Statistical Treatment of Sigmoid Response Curve, London, Cambridge, 1952.

ГИДРА, КАК БИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРЕСКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕСТИЦИДОВ НА ТЕРАТОГЕННОСТЬ

Л.В.Марцонь

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведа,
г. Киев

Количество новых химических соединений, появляющихся в окружающей среде растет поражающими темпами, поэтому конечной целью экспериментальной тератологии является предотвращение воздействия на человека факторов, которые препятствуют нормальному развитию плода.

Методические подходы, используемые в экспериментальной тератологии должны обеспечить программу тестирования и оценки таких соединений, несмотря на то, что эта область исследований сравнительно нова и запас накопленных данных в ней не очень богатый. Поэтому во многих странах мира уделяется должное внимание программам фундаментальных исследований, направленных на разработку теоретических основ токсикологии внутриутробного развития на фоне совершенствования методических подходов непрерывного скрининга на тератогенность. Увеличение объема исследований по изучению эмбриотоксической и тератогенной активности новых химических соединений должно способствовать защите еще не рожденных поколений от потенциально опасных факторов.

Учитывая этические и социальные аспекты данной проблемы, основная информация (как отмечается выше) черпается из экспериментов на лабораторных животных. Усилия многих современных тератологических лабораторий направлены на разработку прескрининговых моделей, которые позволят с одной стороны в более короткие сроки дать первичную оценку потенциальной тератогенности, с другой – сократить материальные расходы. К таким моделям относятся развивающиеся системы *in vitro*.

По мнению всемирно известного тератолога Л. Вильсона идеальная система *in vitro* должна обладать такими качествами, как простота и способность выдавать количественные результаты.

Нами предприняты усилия для анализа литературы для выделения из большого массива экспериментальных разработок с особым акцентом на той, которая в большой мере соответствовала бы целям и задачам предупредительного санитарного надзора за внедрением новых пестицидов в народное хозяйство страны. Так как большинство экспериментальных моделей, используемых в академических исследованиях (эмбрионы млекопитающих, куриные эмбрионы, клеточные культуры, эмбриональные клетки человека, дифференцированные нейробластомы и др.) при решении практических задач, именно для установления недействующей на плод дозы или концентрации, не отвечают перечисленным требованиям, американские ученые нашли тест-объект отвечающий этим практическим задачам. При проведении прескрипционных исследований тератогенной активно-

Таблица. Химические вещества, оцененные в исследованиях на гидре (коэффициент корреляции А/Д по М.Джонсону, 1988 г.)

Название препарата	Гидра А/Д	Лабораторные животные, А/Д
Ацетальдегид	1	<2
Формальдегид	1	1-1,5
Метанол	1,3	1-2
Этанол	1,5	2
Диоксан	5	<1-<2
Формаимид	1,8	13
Циклофосамид	2-4	3-4
Линдан	1,4	11
Изониазид	20	<46
Винбластин	45	30

сти пестицидов ученые из фирмы Дю-Понт (США) используют в качестве тест-объекта представителя класса кишечнорастворимых Hydra attenuata.

Метод был разработан проф. М. Джонсоном в университете им. Джеферсона. Десятилетний опыт работы проф. Джонсона и его коллег позволил выбрать гидру в качестве универсального тест-объекта. Проведенный исследователями коррелятивный анализ ответной реакции эмбрионов млекопитающих и гидры на химическое воздействие показал, что в 90 % случаев имеется положительная корреляция.

Американскими учеными также было установлено различие в ответной реакции взрослого организма гидры и ее эмбрионов, что и позволило вывести коррелятивное соотношение доз (концентраций) 126 различных химических веществ, вызывающих изменение во взрослом организме к таковым для эмбрионов.

Преимуществом данного метода, кроме отмеченной выше высокой корреляции, является краткосрочность. Так, чтобы получить ответ обладает ли химическое соединение тератогенной активностью или нет, необходимо всего 92 часа. За это время должны быть проведены 3 последовательных этапа. Схематично последовательность данного метода может быть представлена следующим образом.

1. Определение минимальной эффективной дозы или концентрации (МАС) для взрослого организма гидры и эмбриона. В процессе установления МАС анализу подвергаются изменения конфигурации различных анатомических частей гидры, размеры взрослого организма которой достигают 1 см.

В качестве показателей ответной реакции или нарушения нормального развития могут служить:

для взрослой гидры – сжатие столбика тела; укорочение, конъюгация и образование булабовидных щупалец; образование тюльпановидной формы тела; разрушение;

для эмбрионов – разрушение.

2. На основании ответной реакции взрослого организма гидры и ее эмбриона выводится соотношение, о котором говорилось выше, для гидры и такое же для млекопитающих. При корреляционном коэффициенте >3 , ученые считают, что изучаемое соединение является опасным. Если коэффициент J_3 , то необходимы дополнительные исследования по полной схеме. И если коэффициент J_1 , то использование вещества не ограничивается.

Для объективности получаемых результатов необходим тщательный контроль за составом воды, используемой для приготовления среды культивирования, ее ионизации, рН среды и ее осмотическим давлением, температурным режимом и стерильными условиями помещения. На качество получаемых результатов могут оказать влияние погрешности во взвешивании, разведении изучаемого соединения, усиление испарения из экспериментальных емкостей.

Эмбрионы гидры очень чувствительны к присутствию в среде микроорганизмов, грибков, плесени, в результате чего может наступить ложный тератогенный эффект или полная гибель культуры.

Кроме того, обязательным условием данного эксперимента является наличие специального обезвреженного корма для гидры, приготовленного из специально культивируемых личинок морской креветки, кроме того, для соблюдения всех условий проведения экспериментов на гидре необходимо следующее оборудование:

- 1) специальные резервуары для питомника гидры, оснащенные специальными фильтрами для подающих и отсасывающих насосов;

- 2) специальные емкости, градуированные сосуды, функциональные пипетки для отбора культуральной среды;

- 3) микроскоп, центрифуга, автоклав, и, самым необходимым условием, для данного эксперимента является наличие отдельной комнаты и бокса.

Были проведены поисковые эксперименты по адаптации данного метода тератологических исследований применительно к нашим условиям.

Нам было предоставлено несколько экземпляров взрослых особей гидры институтом гидробиологии АН УССР, где она размножилась в аквариумах, куда она случайно была занесена с речной водой. При проведении данной работы, мы столкнулись с рядом трудностей, связанных с культивированием гидры:

- 1) отсутствие специального корма, описанного в оригинальной методике;

- 2) отсутствие дезинфицирующих живой корм средств;

- 3) отсутствие специальных фильтров для воды.

Мы попытались поддерживать культуры гидры на рационе, содержащем дафнию из озерной воды. Однако, ни данный корм, ни среда обитания не позволили сколько-нибудь длительно под-

держивать культуру, т.к. среда оказалась загрязненной грибами и микроорганизмами.

Заманчивая простота метода, его дешевизна и высокая корреляция (как указано в таблице) с данными, полученными в экспериментах, выполненных по полной схеме, требуют специальных разработок гидробиологами, что позволило бы адаптировать данный объект для масштабных скрининговых исследований.

УДК 613.64:576.8.097

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ БИОПРЕПАРАТОВ – СТИМУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

В.С.Митько, С.Л.Ганева

Украинский научный гигиенический центр МЗ Украины,
г. Киев

Дальнейший рост урожайности сельскохозяйственных культур возможен только на основе расширенного воспроизводства плодородия почв, современное состояние которого вызывает тревогу из-за снижения содержания гумуса, фосфора и т. п. Почва выводится из состояния относительного равновесия внесением «ударных доз» минеральных удобрений и пестицидов, что приводит к ее деградации и вызывает необратимые изменения во всей экосистеме, включая человека [1, 2].

Одним из альтернативных способов земледелия есть замена минеральных удобрений биопрепаратами на основе природных микроорганизмов, применение которых имеет ряд преимуществ: «биологический» азот позволяет самым экономичным способом решить вопрос повышения плодородия почв, улучшения качества продукции растениеводства за счет повышения содержания растительного белка, снижения содержания нитратов в продукции, решается проблема биологического превращения фосфора в доступную для растений форму, что в конечном счете ведет к увеличению урожайности культур, а также к оздоровлению окружающей среды [3].

Для решения вопроса о безопасном для человека и окружающей среды производстве биопрепаратов – стимуляторов роста растений, основой которого есть выращивание таких микроорганизмов в значительных объемах и различные технологические операции с ними при создании наработок товарных форм, требуется тщательное изучение их действия на организм теплокровных (патогенные свойства микроорганизмов и токсиколого-гигиеническая оценка готовых форм препаратов на их основе).

В настоящее время разработан ряд отечественных биоудобрений, биоинсектицидов и стимуляторов роста растений, которые отвечают требованиям экологически чистых приемов выращивания сельскохозяйственных культур. Нами были изучены патогенные свойства производственных штаммов микроорганизмов – действующего начала стимуляторов роста растений (*Azospirillum brasilense* и *Bacillus polymyxa*), которые являются основой диазобактерина – биологического заменителя азотных удобрений на основе азотфиксирующих микроорганизмов, и полимиксобактерина – препарата на основе фосфор-мобилизирующих бактерий, способных переводить фосфор из нерастворимых форм в почвенный раствор [4]. Установлено, что эти штаммы невирулентны для лабораторных животных (LD_{50} больше 10^{10} КОЕ на животное), не токсигенны, не проникают в клетки организма теплокровных, не размножаются и не диссеминируют в них, не вызывают инфекционный процесс.

Токсикологическое изучение диазобактерина и полимиксобактерина проводили согласно действующим методическим указаниям [5, 6]. Интегральным критерием оценки при введении препаратов в желудок и верхние дыхательные пути белых мышей и крыс было определение LD_{50} в острых экспериментах. При этом введение *per os* животным физиологически максимальных доз препаратов не вызывает их гибели (2,5 г диазобактерина и 5 г полимиксобактерина крысу, и 0,5 г диазобактерина и 1 г полимиксобактерина на мышь *per os*, 2×10^6 КОЕ на животное диазобактерина и 0,05 мл на крысу и 0,025 мл на мышь – интраназально), что свидетельствует об их нетоксичности. При определении параметров токсичности торфа, который используется как наполнитель, установлено, что высокие дозы торфа (более 1 г/кг) не вызывают в организме специфических изменений. При исследовании его мутагенной активности (по частоте аберраций хромосом) получен отрицательный результат.

Не выявлено также раздражающего действия стимуляторов роста растений при нанесении их на выстриженную шерсть морских свинок. При внесении полимиксобактерина в конъюнктивальную полость глаза кролика в первые сутки наблюдается легкая гиперемия конъюнктивы, которая исчезает через 2–3 дня. Диазобактерин не оказывает раздражающего действия при тех же тестах.

В результате изучения в хронических экспериментах влияния вышеперечисленных биопрепаратов на нормальную микрофлору белых крыс как одного из показателей иммунного статуса организма, установлено, что концентрации диазобактерина 5×10^5 КОЕ/м³, полимиксобактерина – 2×10^5 КОЕ/м³ могут приводить к увеличению содержания дрожжеподобных грибов (на порядок) и незначительному снижению содержания бактерий группы кишечной палочки (БГКП) по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных, однако после восстановительного периода показатели микрофлоры опытных крыс не отличались от контроля. Снижение концентрации препаратов на порядок (диазобактерина – 5×10^4 КОЕ/м³, полимиксобактерина – 2×10^4 КОЕ/м³) не приводит к существенным изменениям микрофлоры.

Хроническое поступление диазобактерина в концентрации 5×10^5 КОЕ/м³ приводит к незначительным изменениям в морфологическом составе периферической крови (снижение содержания нейтрофилов, повышение количества лейкоцитов (с $15,3$ до $18,4 \times 10^9$ /л), концентрация диазобактерина на порядок ниже не оказывает влияния на гематологические показатели животных. Полимиксобактерин в концентрации 2×10^5 КОЕ/м³ вызывает изменения в морфологическом составе крови по нескольким показателям (снижение содержания гемоглобина (на 18 г/л), эритроцитов (с $7,0$ до $5,3 \times 10^{12}$ /л) и лейкоцитов (с $11,5$ до $8,9 \times 10^9$ /л), а концентрация на порядок ниже, также, как и диазобактерина, не влияет на гематологические показатели крови белых крыс.

Для оценки иммуномодулирующего действия биопрепаратов определяли содержание в крови лимфоцитов и популяций Т- и В-клеток. При этом установлено, что концентрация диазобактерина 5×10^5 , полимиксобактерина 2×10^5 КОЕ/м³ приводят к снижению абсолютного количества ЕАС-розеткообразующих клеток (с $28,5$ до $19,4$ для диазобактерина и с $25,1$ до $17,3$ для полимиксобактерина), но концентрация препаратов в десять раз ниже не влияет на эти показатели.

При изучении сенсibiliзирующих свойств изучаемых препаратов наблюдали развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) в реакции дегрануляции базофильных гранулоцитов, а также по способности сывороток животных вызывать торможение распластывания макрофагов в непрямом макрофагальном тесте. Указанные выше высокие концентрации препаратов через месяц воздействия приводят к усилению дегрануляции базофильных гранулоцитов (с 10,0 до 17,3 – диазобактерина и с 32,0 до 35,9 – полимиксобактерина), что свидетельствует о развитии слабоположительной реакции ГНТ, при двухмесячном воздействии препаратов сенсibiliзирующий эффект был обнаружен в большей степени. Нормализация этих показателей происходит при снижении дозы препарата в десять раз.

Проведенные патоморфологические исследования внутренних органов (печень, почки, легкие, селезенка и тонкий кишечник) животных, получавших изучаемые препараты, показали, что все исследуемые концентрации биопрепаратов не вызывают в них существенных патологических изменений.

Таким образом, как видно из приведенных выше данных, стимуляторы роста растений на основе микроорганизмов (диазобактерин и полимиксобактерин), рекомендуемые для практики сельскохозяйственного производства, относятся к IV классу опасности (малотоксичны), не вызывают патологических изменений внутренних органов теплокровных. Однако их действие на нормальную микрофлору животных, гематологические показатели периферической крови, иммуномодулирующие и сенсibiliзирующие свойства зависят как от длительности воздействия на организм, так и их концентрации во вдыхаемом воздухе. Так, концентрации диазобактерина 5×10^5 КОЕ/м³ и полимиксобактерина 2×10^5 КОЕ/м³ могут приводить к изменениям в морфологическом составе периферической крови, развитию ГНТ, незначительным изменениям аутофлоры, и с продлением срока воздействия эти процессы усиливаются, а снижение доз препаратов на порядок приводит к нормализации всех этих показателей. Проведенные исследования показывают, что содержание микробных препаратов – стимуляторов роста растений в производственной зоне необходимо строго регламентировать с целью создания гигиенически безопасных условий труда и проживания населения.

Литература

1. Zvyagintsev D.G. Soil microorganisms and environment protection. / Agrochem. talaj. 1990. –39. –№ 3–4. –Р. 283–285.
2. Державин Л.М. Агрохимическое обслуживание и охрана окружающей Среды // Экол.пробл. химизации в интенсивном земледелии. –М. –1990. –С. 40–43.
3. Патица В.П., Тихонович І.А. та ін. Мікроорганізми і альтернативне землеробство. –К.: Урожай. –1993. –176 с.
4. Андреюк Е.И., Валагурова Е.В. Основы экологии почвенных микроорганизмов // Киев: Наукова думка. –1992. –223 с.
5. Методические указания по гигиенической оценке микробиологических средств защиты растений от насекомых и болезней на основе неспорообразующих микроорганизмов // Киев. –1982. – 23 с.
6. Методические указания по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов – продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды // М. –1991. –22 с.

УДК 615.9.613

МАТЕРИАЛЫ К ОБОСНОВАНИЮ ПДК 2-ХЛОРЭТИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

С.А.Мурадян, Э.О.Сахкалян, Л.А.Бунятян

НИИ гигиены окружающей среды и профилактической
токсикологии г. Ереван

2-хлорэтилфосфоновая кислота (2-ХЭФК) – отечественный регулятор роста растений, нормирована в воздухе рабочей зоны в связи с необходимостью внедрения в сельское хозяйство страны. Она используется в качестве ускорителя созревания овощных, плодовых культур, а также как дефолиант хлопчатника и ретарданта зерновых. Выпускается в виде 50 %-ного водного раствора. Молекулярная масса 114,5, температура плавления 74–75 °С, хорошо растворима в воде и органических растворителях.

Результатами токсикологических исследований установлено, что ЛД₅₀ 2-ХЭФК при пероральном введении составила для крыс 1093±201, для мышей 1136±126 мг/кг.

© С.А.Мурадян, Э.О.Сахкалян, Л.А.Бунятян, 1998

Кожно-резорбтивная токсичность по критерию гибели и проявлению клиники интоксикаций не выявлена. Оказывает слабо выраженное кожно-раздражающее действие (гиперемия кожи). Нативный препарат раздражает слизистые глаз кроликов, приводя к гнойному конъюнктивиту, а в отдельных случаях – к помутнению роговицы глаз.

Среднесмертельная концентрация (LC_{50}) при ингаляционном воздействии не установлена. При воздействии максимально достижимой концентрации (10639 ± 50 мг/м³) гибели подопытных животных (мыши, крысы, морские свинки) не наблюдалось.

Порог острого ингаляционного воздействия установлен (при испытании концентраций 2-ХЭФК 1713 ± 122 , 850 ± 34 и 560 ± 12 мг/м³) на уровне 850 ± 34 мг/м³ по воздействию на печень (увеличение перекисного окисления липидов субклеточных структур и уменьшение их супероксидазной активности). Отмечены некоторые изменения электрокардиографических характеристик животных. При однократном воздействии 2-ХЭФК в концентрациях 850 ± 34 и 560 ± 12 мг/м³ не выявлено влияния препарата на функцию гонад самцов, частоту аберраций хромосом костного мозга, раздражающего действия на верхние дыхательные пути белых крыс. Сенсибилизирующих свойств и напряженности первичного иммунного ответа под воздействием 2-ХЭФК не установлено.

Способность 2-ХЭФК к накоплению токсического действия слабо выражена. Коэффициент кумуляции больше пяти.

Препарат на уровне 1/100 от максимально достижимой концентрации с 1 по 20 день беременности белых крыс не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

Четырехмесячные хронические эксперименты, проведенные на белых крысах и морских свинках, позволили установить пороговую концентрацию 2-ХЭФК на уровне $7,63 \pm 0,51$ мг/м³, подпороговую $1,48 \pm 0,07$ мг/м³. Пороговая концентрация препарата определена на уровне $7,6$ мг/м³ в связи с наличием изменений мочевыделительной функции почек подопытных животных, так как в отдельные сроки эксперимента наблюдались изменения в содержании хлор-иона и белка в моче; в конце хронического эксперимента – содержания сульфгидрильных групп в сыворотке крови; СОД активности митохондрий печени и сердца, соответственно на 15–60 дни; гонадотоксической функции (снижение концентрации сперматозоидов и увеличение неподвижных форм). На первый взгляд получается, что

указанная концентрация не может считаться пороговой по количеству показателей, претерпевающих изменения, однако, учитывая, что все они разнонаправленные, происходят в одной точке исследования, в большинстве случаев в первой половине эксперимента, а в восстановительном периоде измененные показатели приходят в норму, то этот уровень можно считать пороговым. Тем более, что у животных, подвергшихся воздействию препарата в концентрации $7,6 \text{ мг/м}^3$ не наблюдаются морфологические изменения внутренних органов и головного мозга.

Эксперименты позволили констатировать, что 2-ХЭФК является соединением общетоксического действия.

Влияние препарата в одних и тех же концентрациях вызывает как отдаленные эффекты (мутагенный и гонадотоксический), так и общетоксические. Это обстоятельство свидетельствует, что 2-ХЭФК не оказывает специфического действия на функции организма подопытных животных. В больших концентрациях 2-ХЭФК неблагоприятно действует на детоксицирующую функцию печени, процессы высшей нервной деятельности, морфологию легких, сердечно-сосудистую систему и мужские гонады. Так, гепатотоксическое действие заключается в нарушении детоксицирующей системы микросом, причем наблюдается более выраженное влияние препарата на гидроксилазную окислительную систему, выявлено также некоторое влияние препарата на ферментную антиоксидантную систему субклеточных структур печени. 2-ХЭФК оказывает выраженное влияние на биохимические показатели, характеризующие состояние миокарда, причем, затрагивается как система метаболизма кислорода, так и энергетического обмена. Влияние на процессы высшей нервной деятельности выражается в замедлении развития угасательного торможения, преимущественно к концу хронического эксперимента.

Наиболее чувствительными органами (при концентрации 79 мг/м^3) являются легкие, печень и центральная нервная система, менее чувствительны – сердце, почки, селезенка, надпочечники. Наиболее часто встречающимися морфологическими изменениями являются: полнокровие сосудов и капилляров с явлениями стаза и агрегации эритроцитов, образование микротромбов, плазменное пропитывание их стенок и периваскулярной ткани, кровоизлияния, деструктивно-дистрофические изменения основных структурно-функциональных элементов и продуктивно-пролиферативная клеточная реакция.

Данные, приведенные в литературных источниках разными авторами, полученные при изучении аналогов препарата аналогичны полученным нами.

Таким образом, концентрация 2-ХЭФК 79 мг/м^3 является действующей (токсической; $7,6 \text{ мг/м}^3$ – подпороговой, а $1,5 \text{ мг/м}^3$ – подпороговой).

Учитывая результаты токсикологических экспериментов, а именно то, что 2-ХЭФК является малотоксичным соединением (III класс опасности по ГОСТу 12.1.007–76), слабокумулярующим (коэффициент кумуляции больше пяти), не обладает видовой чувствительностью, отсутствие специфических отдаленных эффектов (эмбриотоксического, гонадотоксического, мутагенного, нейротоксического, кардиотоксического и др.), нами выбран коэффициент запаса равный пяти, что позволило предложить ПДК 2-ХЭФК в воздухе рабочей зоны на уровне $1,5 \text{ мг/м}^3$ (III класс опасности), агрегатное состояние-аэрозоль (данная величина ПДК утверждена в законодательном порядке).

При работе с препаратом 2-ХЭФК (приготовление рабочих растворов и пр.) следует соблюдать меры, предохраняющие кожу и слизистые глаз рабочих.

УДК 632.95+547:616-006

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ ПЕСТИЦИДІВ

Н.М.Недопитанська

Інститут екології і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

Дослідження канцерогенних властивостей пестицидів є обов'язковим у загальному плані їх токсиколого-гігієнічної оцінки [1].

Існує класичний підхід до вивчення можливих канцерогенних властивостей хімічних сполук, що полягає в дослідженні діючої речовини в хронічному експерименті на двох видах ссавців – здебільшого на щурах і мишах обох статей. Використання

© Н.М.Недопитанська, 1998

саме цих видів обумовлено, з одного боку, тим, що крім відносної простоти їх розведення та утримання, тривалість життя цих тварин дозволяє отримувати відповідь в більш-менш прийнятні строки, до того ж саме ці тварини використовуються більшістю дослідників в різних країнах, що дозволяє співставити результати.

Оскільки пестициди найчастіше потрапляють в організм людини у вигляді залишкових кількостей з харчовими продуктами та водою, то досить адекватним в експерименті є введення за допомогою зонду в шлунок (*per os*) чи шляхом добавлення у їжу та воду. Перший спосіб кращий тим, що забезпечує точне дозування, але разом з тим відбувається активне механічне втручання й одномоментно вводиться вся добова, чи навіть тижнева доза; другий спосіб виключає додатковий стрес для тварин, але ніколи не можна достеменно розрахувати – скільки з'їла чи випила дана тварина.

Препарат повинен бути дослідженим мінімум у двох дозах: максимально-витривалій (МВД) в хронічному експерименті чи близькій до неї та пороговій за загальнотоксичними показниками. До недоліків МВД відноситься надмірне перевищення реальних рівнів дії на людину, «метаболічне перевантаження» – розвиток інших шляхів метаболізму. Якщо є можливість задіяти проміжні дози – це дуже добре, оскільки з'являється можливість дослідити залежність «доза-ефект».

Строки дії складають 18–20 міс. для мишей та 24 міс. для щурів. Подальше продовження спостережень може тривати до природньої загибелі тварин, але цілком достатньо ще 6 місяців, далі індуковані пухлини просто не встигають розвинутихся. В будь-якому випадку експеримент слід припиняти, коли кількість тварин, що вижили, складає менше 25 %.

Оцінка результатів хронічних дослідів полягає в гістоморфологічній діагностиці виявлених новоутворень, порівняльному аналізі їх кількості, гістологічного типу та латентного періоду з такими ж у контрольній групі. Слід підкреслити, що існує лише два прямих показника онкогенної дії: пухлини та латентний період їх виникнення. Для їхньої характеристики застосовуються декілька різних загальноприйнятих показників: кількість тварин з пухлинами всіх локалізацій та по кожній окремо у відсотковому значенні, що розраховується на ефективне число, тобто на кількість тварин, що дожили до появи першої пухлини, «множинний коефіцієнт» – кількість пухлин на одну тварину, характер пухлин (доброякісні, злоякісні), строк

появи/виявлення першої пухлини; кумулятивна частота виникнення пухлин, що поєднує обидва показники: кількість та латентний період.

Використання хронічних досліджень для оцінки онкогенного потенціалу пестицидів – загальноприйнятий і найоптимальніший шлях. Але «пропускна здатність» таких досліджень досить низька, що особливо відчутно в умовах зростання кількості хімічних засобів захисту рослин, їх сумішей та формуляцій. До того ж оцінка сумішей за даними вивчення кожного складового компоненту – це не зовсім обґрунтований підхід, оскільки комбінована дія декількох інгредієнтів може модифікувати онкогенез. Вирішення цієї проблеми полягає у застосуванні коротко- та середньострокових методів, що може виявитись достатнім також у випадках з малотонажним виробництвом, коли контакт з препаратом має обмежений контингент працюючих, і при оцінці аналогів відомих речовин, отриманих за новими технологіями.

З великої кількості хімічних сполук, які впроваджені в довкілля протягом цього століття та із сотень нових сполук, які синтезуються щороку, лише невелика частка може бути вивчена за допомогою традиційних методів дослідження. З цього приводу протягом останнього десятиріччя спостерігається впровадження в практику досліджень все більшої кількості відносно швидких тестів на виявлення мутагенних і канцерогенних властивостей хімічних сполук. Розробка та застосування експрес-тестів для оцінки канцерогенної дії хімічних сполук стимулюється, крім вище означеного, ще й розширенням уяви про характер процесів, які зумовлюють розвиток злоякісних новоутворень.

Існує велика кількість класичних генотоксичних методів, таких, як мутагенні тести на бактеріях, дріждях, комах, рослинах, трансформуючі тести на клітинах ссавців. Майже всі короткострокові методи базуються на виявленні хромосомних пошкоджень, генних мутацій чи пошкоджень ДНК. Головним недоліком цих тестів, з точки зору багатьох експериментаторів, є їх проведення в умовах «*in vitro*», що не дозволяє врахувати вплив великої кількості факторів, які мають місце в цілісному організмі. Ми вважаємо, що перевагу треба надавати коротко- та середньостроковим тестам «*in vivo*» на ссавцях. Ito N. та інші вважають, що середньострокові тести «*in vivo*» саме і є ланцюгом, який зв'язує мутагенні тести з довгостроковими дослідженнями [2].

Такого плану тести ми умовно розділяємо на спеціальні та загальні. Коли йдеться про методи, спрямовані на виявлення індукції чітко локалізованих неопластичних процесів, обмежених одним органом, тоді слід говорити про спеціальні дослідження. До таких методів слід віднести тести: на канцерогенез шкіри – метод інволюції волосяних фолікул [3, 4], метод індукції аденом легенів у мишей лінії BALB/с або лінії А [5–7], канцерогенез на моделі сечового міхура [8], нирок, кишки, щитовидної залози, підшлункової залози та інше [9–16].

Ці специфічні методи можна застосовувати під час оцінки тих препаратів, для яких відомі органи-мішені. Якщо ж таких даних немає, то сполука може бути оцінена за допомогою загальних тестів. Їх значно менше – кілька модифікацій мультиорганної моделі [2].

Проміжне становище між вище згаданими тестами займає метод виявлення переднеопластичних пошкоджень у печінці в різних його варіантах [2, 17–20]. Це пояснюється, з одного боку, органоспецифічністю, але, з другого боку, печінка є органом-мішенню більше ніж для 50 % всіх відомих канцерогенів [21]. І ще один метод, який може займати проміжне положення, – це індукція аберантних крипт кишечника [13, 14]. Цей метод враховує дію на ентероцити чи самого препарату, який досліджується, чи його метаболітів під час виведення їх з організму.

Щодо тестування пестицидів та агрохімікатів на канцерогенні властивості, то певний інтерес можуть мати як специфічні, так і загальні тести. Вибір залежить від конкретних характеристик кожного препарату, що тестується. Обсяг тестування препарату здебільшого визначається ступенем його вірогідного розповсюдження в навколишньому середовищі та можливим впливом на людину.

Необхідність розвитку методів експрес-тестування не викликає сумніву, однак їх застосування повинно бути особливо ретельно обгрунтовано, при цьому необхідно максимально враховувати крім валідності самого тесту ще і такі характеристики препарату: клас хімічної сполуки, інформацію про її аналоги, розповсюдження сполуки, природу й ступінь потенційного впливу на людину та ще цілий ряд подібної інформації. На жаль, сьогодні не існує експрес-тестів, які могли б дати вичерпну відповідь про канцерогенний ефект хімічної сполуки, але застосовуючі «батареї» таких тестів можливо отримати достатньо надійні результати.

Порівняльний аналіз результатів, що можна отримати за допомогою хронічних та прискорених тестів, свідчить про досить умовну велику перевагу традиційних підходів.

По-перше, надзвичайно складно довести саме відсутність канцерогенної дії в порівнянні з її наявністю. Відсутність ефекту може свідчити лише про те, що препарат не проявляє канцерогенних властивостей на даному виді тварин під час впливу у конкретних дозах протягом конкретного терміну часу. Не виключено, що інший вид чи лінія тварин виявиться більш чутливими, це ж стосується шляхів та способів введення досліджуваної речовини в організм, доз та терміну дії. Достатні докази онкогенної безпеки чи небезпеки пестициду для людини можна отримати лише в епідеміологічних дослідженнях. Тобто, кінцеву відповідь – «канцероген чи не канцероген для людини» не дають ні традиційні, ні прискорені тести.

Для оцінки онкогенного потенціалу препаратів у «позитивних експериментах» (наявність ефекту) важливо знати – проявляється ефект на одному, чи на кількох видах тварин, «орган-мішень» канцерогенної дії, термін виникнення пошкоджень. Відповіді на ці питання можна отримати як за допомогою традиційних, так і «батареї» прискорених тестів. Що стосується встановлення механізму канцерогенної дії, то для перевірки та підтвердження гіпотези завжди використовують експрес-тести.

Предметом окремої дискусії є критеріальна значимість виникнення того чи іншого типу пухлин. Зрозуміло, що з хронічних дослідів експериментатор отримує більш детальну інформацію про тип та локалізацію пухлин в усіх органах і тканинах протягом майже життя тварини. У середньо-строкових тестах пухлини виникають лише з попередньо індукованих органотропними канцерогенами клітин, тобто коло органів обмежується тропністю модельного канцерогену. Але відомо, що для мишей характерними пухлинами є новоутворення печінки, для щурів – гіпофізу, щитовидної залози, деякі інші, пов'язані з метаболічними особливостями видів. У більшості випадків вони розглядаються як малозначимі в оцінці ризику їх виникнення для людини. Є пухлини, характерні лише для тварин (наприклад, новоутворення передшлунку гризунів) і вони взагалі не мають такого значення.

Екстраполяція експериментальних даних, отриманих за допомогою хронічних та прискорених методів, однаково складна, оскільки метаболічні шляхи та чутливість до канцерогенів у тварин відрізняється від людини незалежно від типу експерименту, в якому вони використані.

Щоб оцінити онкогенну небезпеку хімічної речовини, необхідно знати, чи є ця речовина генотоксичним агентом чи промотором. Генотоксичні агенти повинні бути максимально обмежені, тому що навіть одноразова їх дія може викликати розвиток пухлинного процесу.

Для оцінки канцерогенної активності пестицидів та агрохімікатів за допомогою коротко- та середньострокових тестів ми пропонуємо підхід, що представлено на схемі 1.

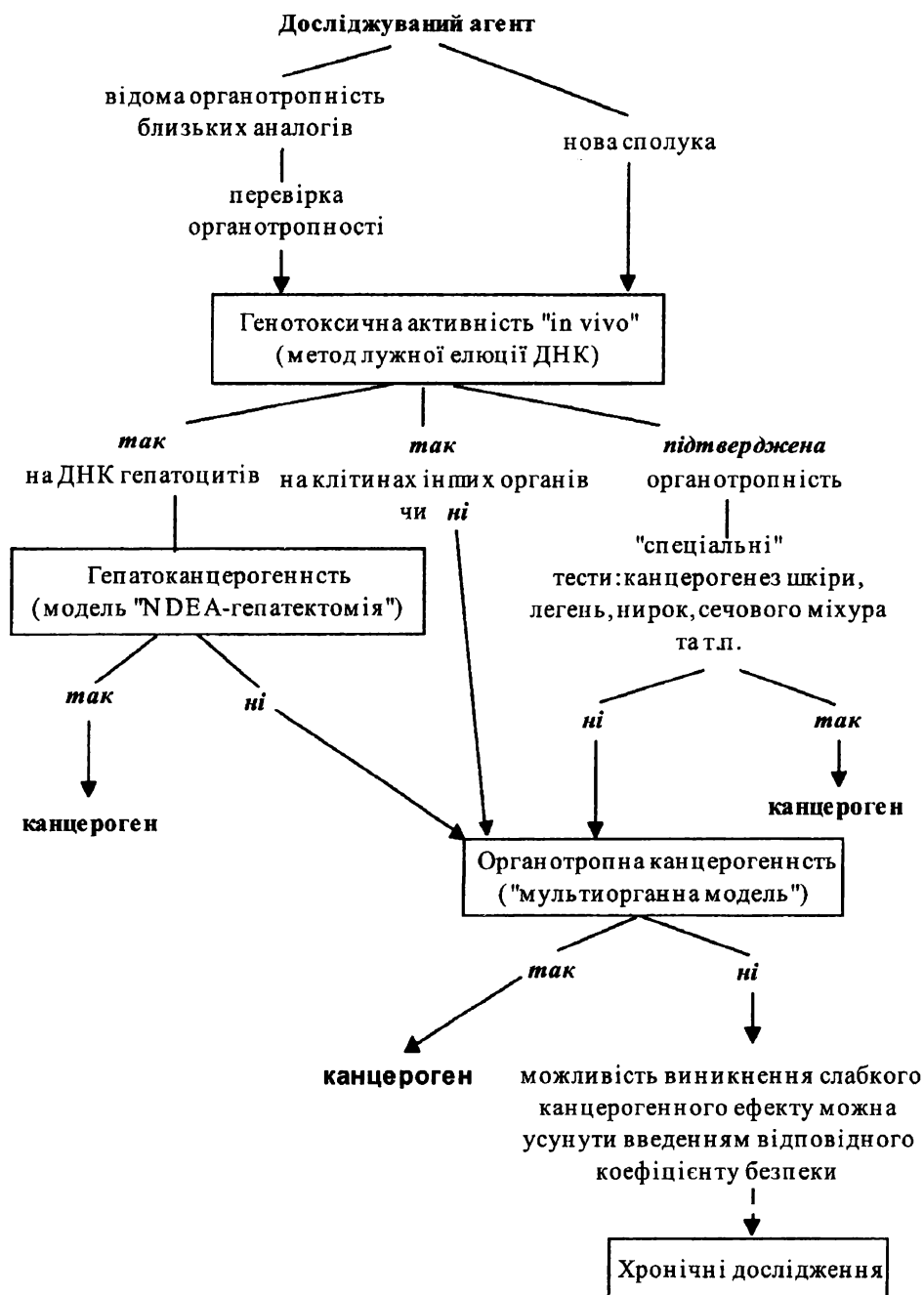
На першому етапі досліджень пропонується вивчити можливість досліджуваної сполуки проявляти генотоксичний ефект, оскільки більшість канцерогенних хімічних сполук є генотоксикантами. Для цього пропонуємо використання методу лужної елюції ДНК, який дозволяє швидко встановлювати органотропність генотоксичної дії досліджуваної сполуки на двох видах ссавців (щури, миші). Метод базується на кількісній оцінці одонитчатих розривів ДНК [22–24]. Обов'язковими для дослідження мають бути найбільш вірогідні органи-мішені для більшості канцерогенних речовин: печінка, легені, селезінка, шлунок, нирки, щитовидна залоза, кістковий мозок. Виявлення одонитчатих розривів ДНК у клітинах печінки свідчить про наявність органоспецифічної ініціюючої активності речовини. Подальшу долю пошкоджень ДНК (закріплення або репарація) необхідно прослідкувати на моделі «NDEA-гепатектомія».

Модель «NDEA-гепатектомія» базується на феномені підвищеної чутливості проліферуючої тканини до малігнізуючої дії канцерогенів. Перевагою методу є можливість його застосування під час скринінга ініціаторів і промоторів. Під час тестування на ініціюючу активність досліджувана сполука вводиться протягом кількох тижнів на фоні часткової гепатектомії, яку проводять ближче до початку досліджень, наприкінці дослідів впливають будь-яким завідомим гепатоканцерогеном. При дослідженні на промоторну активність застосовують зворотню схему: спочатку ініціюють гепатоцити завідомим канцерогеном та за допомогою часткової гепатектомії, а потім протягом кількох тижнів впливають досліджуваною речовиною.

Підтвердження ефекту на даній моделі дозволяє класифікувати досліджуваний препарат як гепатоканцероген, що може виявитись достатнім і дослідження можна припинити.

У разі, коли генотоксичний ефект за методом лужної елюції ДНК встановлюється в клітинах інших досліджуваних органів,

Схема 1. "Батарей" коротко- та середньострокових тестів для оцінки канцерогенної активності пестицидів та агрохімікатів



то подальші дослідження доцільніше провести на «мультиорганній моделі».

У разі отримання негативного результату в експерименті за методом лужної елюції, залишається невизначеним питання: чи не є даний препарат промотором, що перевіряється на моделі «NDEA-гепатектомія».

Отримання негативних результатів потребує використання «мультиорганної моделі» для пошуку органу-мішені канцерогенної дії.

«Мультиорганна модель» ґрунтується на широкому спектрі ініціації клітин різних органів, для чого крім N-нітрозодіетиламіну (NDEA-гепатоканцероген) застосовуються інші канцерогени (N-нітрозодібутиламін, N-нітрозоз-N-метилсечовина), органами-мішенями яких є легені, нирки, сечовий міхур, шлунково-кишковий тракт, нервова система, шкіра, лімфоретикулярна тканина, підшлункова залоза. Це дає змогу з більшою мірою вірогідності виявляти канцерогенні властивості хімічних сполук. Відносна довготривалість досліджень з використанням вказаної моделі (біля 8 місяців) дозволяє отримати нарівні з передпухлинними пошкодженнями (γ -глутамілтранспептидазо-позитивні гіперпластичні вузлики в печінці) також новоутворення різних органів.

Отримання позитивного результату в запропонованій «батарей» тестів дозволяє з великою долею вірогідності стверджувати, що досліджувана сполука має канцерогенні властивості.

Наявність негативного результату може свідчити про те, що тестуюча сполука не є сильним канцерогеном, але не виключає можливості виникнення слабкого канцерогенного ефекту. Цей ефект може бути усунутий при нормуванні завдяки введенню відповідного коефіцієнту безпеки.

Таким чином, найпоширенішим підходом до вивчення канцерогенних властивостей пестицидів залишається традиційний хронічний експеримент. У випадку наявності відомостей про канцерогенні властивості близьких аналогів досліджуваної речовини та при оцінці аналогів відомих речовин, отриманих за новими технологіями їх вивчення може бути проведено за допомогою ретельно підібраної «батарей» прискорених тестів, що може виявитись достатнім також у випадках з малотонажним виробництвом, коли контакт з препаратом має обмежений контингент працюючих, під час вивчення сумішей кількох препаратів і нових формуляцій.

Запропонований підхід щодо використання «батареї» середньо- та коротко-строкових тестів дозволяє виявляти потенційний канцерогенний ефект. Її використання дає відповіді на такі питання: чи проявляє досліджуваний пестицид генотоксичну дію; якщо ні, то чи викликає він переднеопластичні пошкодження в печінці; якщо ні, то чи працює він на одному з органів мультиорганного тесту; якщо ні, то в разі недостатності запобігання можливої слабкої канцерогенної дії препарату шляхом введення відповідного коефіцієнту безпеки, висновок про відсутність його канцерогенної дії може бути отриманий у хронічному експерименті, але ймовірність цього дуже висока. При цьому слід пам'ятати, що остаточний висновок про безпеку для людини дають лише епідеміологічні дослідження. За умови позитивної відповіді хоча б на одне з поставлених питань, є дуже висока ймовірність канцерогенної дії досліджуваного пестициду.

Література

1. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. К. 1988, –212 с.
2. Ito N., Shirai T. & Hasegawa R. Medium-term bioassays for carcinogens // Mechanism of carcinogenesis in risk identification / Ed. H.Vainio, P.N.Magee, D.B.McGregor & A.J.Mc Michael. –Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1992. –P. 353–388.
3. Турусов В.С., Парфенов Ю.Д. Методы выявления регламентирования химических канцерогенов. –М. –Медицина, 1986. –125 с.
4. Agarwal R., Mukhtar H. Cutaneous chemical carcinogenesis // Pharmacology of the skin . –1992. –№ 2. –P. 71–87.
5. Shimkin M.B. and Stoner G.D. Lung tumors in mice: application to carcinogenesis bioassay // Adv.Cancer Res. –1975. –V.21. –P. 1–28.
6. Anderson L..M. Increased numbers of N-nitrosodimethylamin– initiated lung tumors in mice by chronic co-administration of ethanol // Carcinogenesis. –1988. –V. 9, – № 9. –P. 1717–1719.
7. Witschi, H.P., Kennedy A.R. Modulation of lung tumor development in mice with the soybean-derived Bowman-Birk protease inhibitor // Carcinogenesis. –1989. – V. 10. –№ 12. –P. 2275–2277.
8. Fukushima S. Modification of tumor development in the urinary bladder. In: Ito N. & Sugano H., eds. Modification of tumor development in rodents, Basel, Karger, 1991. –154–174.
9. Pour P.M., Runge R.G., Birt D. Current knowledge of pancreatic carcinogenesis in the hamster and its relevance to the human disease // Cancer. –1981. –V. 47. – 1573–1587.
10. Hiasa Y, Oshima M., Kitahori Y. Promoting effects of 3-amino-1,2,4-triazole on the development of thyroid tumors in rats treated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamin in rats // Carcinogenesis. –1982. –№ 3. –P. 381–384.

11. Hiasa Y., Kitahori Y., Enoky N. 4,4-Diaminodifenilmehtane: promouting on development on thyroidtumors in rats treatedwith N-bis(2-hydroxi propil)nitrosamin/ /J.Natl.Cancer Inst.-1984. -V. 72. -P. 471-476.
12. McLellanE.A.,BirdR.P. Aberrant Crrypts: Potential Preneoplastic lesions the Murine Colon //Cancer Res. -1988. -V. 48. -P. 6187-6192.
13. Bruce W.R., Archer M.C., Corpet D.E. et all. Diet, aberrant crypt foci and colorectal cancer // Mutat.Res. -1993. -V. 290.-P. 111-118.
14. Minako Nagao,Takashi Sugimura. Carcinogenic factors in foodwith relevance to colon cancer development // Mutat.Res. -1993. -V. 290. -P. 43-51.
15. Toth B. Benzoylhydrazine carcinogenesis in lung and lymphoreticular tissues of Swiss mice //Eur. J. Cancer. -1972. -V. 8. -P. 341-346.
16. Toth B., Shimizu H. 1-carbamil-2-phenylhydrazine tumorogenesis in Swiss mice. Morphology of lung adenoma//J. Natl Cancer Inst. -1973. -V. 52. -P. 241-253.
17. Beer D.G & Pitot H.C. Biological markers characterizing the development of preneoplastic andneoplastic lesions in rodent liver //Arch.Toxicol. -1987. -Suppl. 10. -P. 68-80.
18. Винарчук М.П., Быкорез А.И. Ранние маркеры гепатоканцерогенеза // Экспер.онкология. -1984. -№ 1. -С. 11-16
19. Peraino C.,Fry,R.J.M.,StaffeldE. Reduction enhansement by phenobarbital of hepatocarcinogenesis induction in the rat by 2-acetylamino-fluorene // Cancer Res. -1971. -V. 31. -P. 1506-1512 .
20. Pitot H.C., Barsness L., Goldsworthy T. & Kitagava T. Characterization of stages of hepatocarcinogenesis after single dose of diethylnitrosamin // Nature. -1978. - V. 271. -P. 456-458.
21. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs V.1 to 42. Suppl.7. -Lyon, 1987.
22. Kochn K.W.,Erickson L.C.,R.A.G. and C.A.Fridman Fractionation of DNA from mamuletion cells by alkaline ellution // Biochem. -1976. -V. 15 -P. 4629-4637.
23. Parodi S.,Taningher M.,Sant L. A practical procedure for testing DNA damaged in vivo proposed for a prescreening of chemical carcinogenes// Mutat.Res. -1978. -V. 54. -№ 1. -P. 39-46.
24. Баглей Е. А., Корнута Н.А. Индукция одностранных разрывов ДНК в различных тканях крыс при воздействии N – нитрозодиметилamina // Экспер. онкология. -1993. -№ 6. -С. 29-32.

**ЗАКОНОДАВЧЕ
ТА НОРМАТИВНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ
ЗА ВИКОРИСТАННЯМ ПЕСТИЦИДІВ
І АГРОХІМІКАТІВ**

*Л.С.Некрасова,
Головний державний санітарний лікар України*

Державний санітарно-епідеміологічний нагляд за впровадженням, випробуванням, реєстрацією, зберіганням, транспортуванням, реалізацією, застосуванням, вилученням, утилізацією та знищенням пестицидів і агрохімікатів, сировини, яка отримана з використанням пестицидів, агрохімікатів, а також, харчових продуктів, вироблених із їх застосуванням, відзначається особливостями принципового характеру. Пестициди та агрохімікати є новими, штучно створеними об'єктами – потенційно небезпечними факторами впливу на санітарно-епідемічне благополуччя населення. Внаслідок високої біологічної активності, надзвичайного поширення, застосування в різних галузях господарства та побуті, можливого забруднення практично усіх об'єктів оточуючого середовища залишками своїх компонентів, постійного прямого або опосередкованого контакту з різними прошарками населення, вказані об'єкти потребують особливих, комплексних науково-методологічних підходів до оцінки їх небезпечності та організаційно – методичного забезпечення при здійсненні державного санітарно-епідемічного нагляду та санітарно-гігієнічної експертизи.

Аналіз сучасного стану медико-екологічної та токсиколого-гігієнічної проблеми застосування пестицидів і агрохімікатів показує, що в цьому напрямку в Україні вже зроблено ряд істотних кроків. Прийнятий 2 березня 1995 року, одним з перших серед країн СНД, Закон України «Про пестициди і агрохімікати» наголошує на тому, що найголовнішим принципом державної політики в цій галузі є пріоритет не економічних переваг хімізації сільськогосподарського виробництва, а охорони природного середовища та збереження здоров'я людини. Таким чином, вперше законодавством регулюються правові сто-

сунки, пов'язані з використанням хімічних засобів захисту рослин, що ставлять за мету гарантування їх безпечності для населення і стану довкілля.

Прийняття Закону «Про пестициди і агрохімікати», підзаконних та інших нормативних і законодавчих актів, що регламентують зберігання і використання хімічних засобів захисту рослин і агрохімікатів в значній мірі поліпшили стан проблеми в Україні.

Разом з тим, значна кількість питань в цій галузі ще потребує вирішення.

В першу чергу, звертає на себе увагу недостатнє відображення ролі МОЗ в діючих нормативних актах, які регулюють використання пестицидів в Україні.

У відповідності до ст. 4 Закону України «Про пестициди і агрохімікати», постановою Кабінету Міністрів від 04.03.96 р. № 288 затверджено «Порядок надання дозволу на ввезення та застосування незареєстрованих пестицидів і агрохімікатів іноземного виробництва». Згідно цього документу, дозвіл на ввезення та застосування незареєстрованих препаратів надається Укрдержхімкомісією без погодження з МОЗ.

Про неприпустимість існування такого порядку надання дозволу на ввезення і застосування незареєстрованих пестицидів свідчать факти завезення в Україну препаратів, які не пройшли державної санітарно-гігієнічної експертизи і не забезпечені затвердженими МОЗ відповідними гігієнічними нормативами і регламентами, що виключає можливість їх контролю з боку санітарної служби.

Постановою Кабінету Міністрів від 04.03.96 р. № 295 затверджено «Порядок проведення державних випробувань, державної реєстрації та перереєстрації, видання переліків пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні». При цьому, ряд пропозицій МОЗ, спрямованих на попередження можливого негативного впливу пестицидів на здоров'я населення не були враховані.

Зокрема, у згаданому «Порядку...» не знайшли відображення:

– необхідність методичного керівництва за проведенням держвипробувань з боку головних науково-дослідних установ, оскільки такі випробування здійснюються різними установами з різним науковим та матеріальним забезпеченням;

– необхідність визначення умов реалізації (знищення) сільськогосподарської продукції, отриманої в результаті проведення виробничих випробувань нових пестицидів.

І, нарешті, «Порядок...» допускає експериментальну реєстрацію пестицидних препаратів при відсутності постійних та розрахункових нормативів у продуктах харчування, воді, повітрі та ґрунті, методів визначення залишкових кількостей. Проте, відсутність необхідних нормативів і методик робить неможливим здійснення санітарного контролю за використанням пестицидів і агрохімікатів, їх вмістом у продуктах харчування та об'єктах довкілля.

Таким чином, в Україні не виключена ситуація безконтрольного розповсюдження сполук з високою біологічною активністю.

Крім того, в Україні сьогодні ще не створені належні умови безпечного для людини і навколишнього середовища зберігання і використання пестицидів та агрохімікатів. У багатьох колективних господарствах сховища для зберігання пестицидів і агрохімікатів не відповідають санітарним вимогам і не паспортизовані, а в окремих господарствах відсутні взагалі. Будівництво нових сховищ у більшості сільськогосподарських регіонів практично припинилось.

Через відсутність у багатьох господарствах стаціонарних механізованих розчинних вузлів і пунктів робочі розчини пестицидів частіше за все готуються в польових умовах, що збільшує ризик негативної дії для працюючих і довкілля. Пересувні розчинні агрегати промисловістю України також не виробляються.

У більшості господарств недостатньо машин для застосування пестицидів і мінеральних добрив, а наявні машини частіше всього виробили свій ресурс, потребують частого ремонту і не можуть забезпечити належну якість обробок рослин. Відсутність достатньої кількості машин для застосування пестицидів і їх незадовільний технічний стан є основною причиною малої ефективності обробок, повторного (додаткового) застосування хімічних засобів захисту рослин та збільшення норм їх витрат. У багатьох господарствах відсутні машини для протруювання насіння зернових та інших культур, нема належних умов для обеззаражування тари, машин та обладнання.

В останні роки працюючі з пестицидами незадовільно забезпечуються індивідуальними засобами захисту. Мають місце випадки порушень, що може призводити до гострих і хронічних отруєнь працівників.

Мають місце випадки недотримання гігієнічних регламентів застосування пестицидів: норм витрат, строків збору урожаю та інш., в результаті чого відмічається забруднення продуктів харчування.

В Україні практично не проводиться еколого-гігієнічна оцінка технологій вирощування окремих сільськогосподарських культур: цукрових буряків, кукурудзи, картоплі та інш., які базуються на широкому використанні пестицидів та мінеральних добрив, причому високий урожай забезпечується багаторазовим використанням хімічних засобів захисту рослин різного призначення: гербіцидів, інсектицидів та фунгіцидів. За таких умов збільшуються пестицидні навантаження полів, можливе накопичення препаратів у рослинних продуктах і об'єктах довкілля і погіршення біологічної цінності продуктів.

Згідно статистичним даним, більшість овочевих, плодових і ягідних культур вирощуються в Україні у приватному секторі, де також використовуються хімічні засоби захисту рослин. Разом з тим в Україні до цього часу не розроблена державна система забезпечення та не визначений порядок зберігання і безпечного використання пестицидів у фермерських господарствах. Практично відсутній постійний контроль за якістю виробленої продукції у фермерських господарствах і на присадибних ділянках, у тому числі і за вмістом залишків пестицидів у продуктах.

В Україні до цього часу не визначений порядок роздрібної торгівлі хімічними засобами захисту рослин, в результаті чого продаж препаратів населенню відбувається стихійно, що може призводити до небажаних наслідків.

Викликає тривогу стан використання пестицидів у тваринництві. Реєстрація пестицидів у цій галузі виробництва проводиться без достатньої токсиколого-гігієнічної оцінки препаратів і без погодження з МОЗ України. До цього часу не затверджений перелік пестицидів, дозволених до використання у тваринництві, відсутні гігієнічні нормативи більшості препаратів у тваринній продукції, методи визначення їх залишків та регламенти їх застосування.

Особливої уваги заслуговує становище, що склалося в державі в зв'язку з використанням мінеральних добрив. Мінеральні добрива – своєрідні хімічні речовини промислового або природнього походження, які вміщують в собі поживні елементи в мінеральній формі. Враховуючи, що більшість мінеральних добрив по своєму складу є суміш хімічних речовин мінераль-

ної природи, а також те, що значна їх кількість – продукти відходів промисловості, небезпечний вплив добрив на організм може бути в першу чергу за рахунок наявності в них домішок металів, органічних та неорганічних речовин.

Поряд з домішками важких металів, фосфорні і калійні добрива можуть стати джерелом забруднення ґрунтів природними радіоактивними елементами. Серед чотирьох відомих тепер джерел підвищення радіоактивності ґрунтів (глобальних радіоактивних випадів продуктів ядерних випробувань, роботи АЕС, ядерно-паливного циклу та викидів електростанцій, які працюють на вугіллі), мінеральним добривам належить третє місце.

В зв'язку з тим, що щорічна потреба сільського господарства України в різних за призначенням і біологічною активністю мінеральних добрив і становить до 10 млн.т, об'єм їх використання та дія на навколишнє середовище не співвідноситься з жодним з інших хімічних факторів, які застосовуються в сільськогосподарському виробництві.

Далеко не на всі добрива були розроблені відповідні гігієнічні нормативи. Причому нормативи в повітрі робочої зони, а також в інших середовищах розроблялись без урахування даних про характер і ступінь можливого розвитку віддалених наслідків. По відношенню до мінеральних добрив формувалось уявлення як до безпечних хімічних речовин, оскільки вони є продуктами мінеральної природи і вірогідність гострих отруєнь якими не мала практичного значення.

Токсиколого-гігієнічна оцінка небезпечності добрив, яка проводилась раніше, не відповідає сучасним вимогам. Як наслідок з зазначеного, нормативно-технічна документація на виробництво добрив, яка затверджувалась в колишньому СРСР на вітчизняну продукцію, не містить в собі інформацію по складу добрив та їх токсичним властивостям згідно сучасних вимог охорони здоров'я і навколишнього середовища, що ускладнює контроль якості і сприяє забрудненню довкілля.

Відсутність нормативної документації по регламентації безпечного застосування добрив, утилізації відходів їх виробництва потребує організації чіткої системи контролю якості і відповідності мінеральних добрив безпечності для здоров'я людини і навколишнього середовища та – розробки науково обґрунтованих вимог до оцінки небезпечності добрив в процесі їх вироб-

ництва і застосування в сільському господарстві та розробки вимог до реєстрації мінеральних добрив в Україні вітчизняного і зарубіжного виробництва.

Ускладнення проблеми застосування пестицидів і агрохімікатів крім того обумовлено виникненням накопичень пестицидів, яке розпочалося у 60-х роках. На початку 70-х були проведені деякі заходи щодо розміщення непридатних пестицидів у спеціально відведених для цього складах. За даними офіційної статистики, кількість накопичених в Україні непридатних для використання пестицидів дорівнює 13,7 тис.тон, які зберігаються у 109 сховищах централізованого зберігання з державною формою власності та більш ніж 4 тис. складів колективних сільськогосподарських підприємств, акціонерних товариств і селянських спілок. Кількість накопичених пестицидів у кожній області становить від 30 до 1000 тон, у кожному окремому місці зберігання становить від 0,1 до 500 тон. Більшість непридатних пестицидів належить до першого або другого класу небезпечності. Неприятливі умови та довгі терміни зберігання прострочених та заборонених для використання пестицидів, якість контейнерів та пакувальних матеріалів призводять до утворення різних композицій пестицидів, і не виключена можливість виникнення нових хімічних речовин з невідомими властивостями. Подальше утримання токсичних речовин у непристосованих спеціально для цього сховищах, безперечно представляє зростаючу небезпеку для довкілля і здоров'я людей і загрожуює екологічною катастрофою.

Широке застосування в Україні пестицидів і агрохімікатів супроводжується хімічним забрудненням об'єктів довкілля, сільськогосподарської продукції, продуктів харчування.

За даними моніторингу минулих років, ситуація в Україні характеризувалась наступними показниками. На території України в 135 видах продуктів визначалися фактичні залишки 69 пестицидів. У 93 видах продуктів, що становлять основу харчування населення, виявляються залишки 52 пестицидів з перевищенням максимально допустимих рівней (МДР). Найбільше територіальне забруднення займає овочева продукція (всі області), м'ясо-молочна (18 областей) та плодово-ягідні культури (16 областей). Свідченням широти розповсюдження пестицидів є залишки їх по асортиментну та кількості. Наприклад, в овочевих культурах широкий асортиментний спектр пестицидів (6-18), переважна більшість з цих пестицидів ніколи не

застосовувались на овочах, а результат забруднення виникає за рахунок транслокаційних процесів з забруднених ґрунтів.

У молоці, яке може розглядатися як індикатор стану навколишнього середовища, лабораторно виявляється до 13 препаратів. Це в основному високотоксичні хлорорганічні сполуки, сполуки ртуті, а також важкі метали, зокрема кадмій, свинець.

Крім зазначеного, в комплекс токсичного дозового навантаження на організм людини входить питна вода (5–6 % позитивних проб), повітря робочої зони (24 % проб > ГДК), атмосферне повітря (на рівні 10^{-7} – 10^{-3} мг/м³). Пестициди знайдено також в джерелах мінеральних вод.

В останні роки в Україні погіршується санітарний стан основних поверхневих і підземних водоймищ за вмістом хлорорганічних, фосфорорганічних пестицидів і похідних симм-триазинов. Наприклад, в воді шахтних криниць Житомирської і Черкаської областей в 30–75 % проб води рівень зазначених пестицидів перевищував ГДК. Установлено забруднення пестицидами глибоких водоносних горизонтів, в тому числі і джерел мінеральних вод. Разом з тим, дані спеціальних досліджень показують, що можливості сучасних очисних споруджень відносно пестицидів обмежені. Так, загальна ефективність очистки води від ДДТ та його метаболітів на Деснянській водозабірній станції м. Києва складає всього 34,6 %, ГХЦГ і його ізомерів – 53,4 %.

Важливим показником стану навколишнього середовища є матеріальна кумуляція пестицидів (метаболітів) в організм людини (тканини, органи), в грудному молоці, в тканинах мертвих новонароджених і дітей до 1 року. В республіках колишнього СРСР, включаючи Україну, в зонах інтенсивного застосування пестицидів, спостерігалось підвищення захворюваності населення. Відмічено відставання розвитку дітей до 14 років, зростала кількість захворювань, пов'язаних з порушенням стану імунної системи.

Найважливішим критерієм, що інтегрально відбиває небезпечність пестицидів, є допустима добова доза (ДДД) для людини. На базі ДДД розробляються допустимі нормативи вмісту пестицидів у харчових продуктах і інших середовищах, обґрунтовуються інші регламенти, а також оцінюється ризик, пов'язаний з їх застосуванням.

Той факт, що діти раннього віку, у тому числі і немовлята, одержують пестициди з продуктами харчування в кількостях, що перевищують ДДД, рекомендовану як безпечну для люди-

ни, свідчить про недостатню обґрунтованість цього регламенту, тобто про недосконалість прийнятої в світі методології гігієнічної оцінки і регламентації пестицидів.

Альтернативою вирішення проблеми збереження здоров'я дітей є створення спеціальних сировинних зон для виробництва екологічно чистої сільгоспродукції для дітей. Слід відзначити, що план створення в Україні вкрай необхідної індустрії дитячого харчування, передбачений рядом спеціальних Постанов Кабінету Міністрів, в тому числі від 20 червня 1996 року № 679, від 22 квітня 1997 року № 383 «Про додаткові заходи виробництва продуктів дитячого харчування», а також Національною програмою «Діти України», практично не реалізується. У зв'язку з відсутністю коштів до цього часу не проводиться атестація і виділення угідь під спеціальні сировинні зони, не вирішені Кабінетом Міністрів України питання, пов'язані з положенням про оплату вартості екологічно чистої сировини для дітей.

В свій час (1984–1991рр.) на базі ВНДІПТОКСУ (зараз Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя) була розроблена та впроваджена в експлуатацію на базі санепідстанцій України (біля 300) моніторингова система контролю пестицидів та їх метаболітів в продуктах харчування, воді, повітрі робочої зони. Система була створена з метою удосконалення роботи Державного санітарного контролю та попередження процесу забруднення об'єктів безпосереднього контакту з людиною. Проводилася гігієнічна експертиза територіальних ситуацій на основі реальних даних, виявлялися екстремальні ситуації в окремих регіонах та їх причини, а також забезпечувалися інформаційно-довідкові потреби відповідних державних установ.

Проведення моніторингу було припинено в зв'язку з відсутністю фінансування. На сьогодні є необхідним відновити роботу моніторингу на новому сучасному методичному рівні. Моніторингові дані вкрай необхідні також для вирішення важливої гігієнічної проблеми – обґрунтування щорічного асортименту та обсягів застосування пестицидів по окремим регіонам та в цілому по Україні.

Потребують також розвитку фундаментальні дослідження, перш за все, в напрямку розробки науково-методичного забезпечення удосконалення і впровадження заходів з профілактики шкідливого впливу пестицидів і агрохімікатів на здоров'я пра-

цюючих в сільському господарстві на сучасній науковому рівні та з урахуванням реальних регіональних медико-екологічних особливостей України.

Підсумовуючи: невідкладними завданнями по проблемі санітарного благополуччя населення та довкілля у зв'язку із застосуванням в Україні пестицидів і агрохімікатів є:

- внесення відповідних змін і доповнень до Закону України «Про пестициди і агрохімікати», та відповідних підзаконних актів (в першу чергу до Постанов Кабінету Міністрів № 288 та № 295 від 4 березня 1996 року;

- оптимізація санітарно-епідеміологічного нагляду за державними випробуваннями, державною реєстрацією та використанням пестицидів і агрохімікатів, як первинної профілактичної ланки, спрямованої на недопущення застосування потенційно небезпечних сполук, невиконання гігієнічних нормативів і регламентів;

- розробка та затвердження нових Санітарних правил транспортування, зберігання та застосування пестицидів та агрохімікатів, Порядку роздрібної торгівлі хімічними засобами захисту рослин, Переліку пестицидів, дозволених до використання у тваринництві, Порядку та вимог до реєстрації мінеральних добрив вітчизняного і зарубіжного виробництва;

- впровадження національної моніторингової системи контролю пестицидів та їх метаболітів в продуктах харчування, воді, повітрі робочої зони;

- подальше забезпечення санітарно-епідеміологічної служби науково обґрунтованими нормативами і регламентами безпечного застосування зазначених препаратів;

- забезпечення дійового санітарно-епідеміологічного нагляду за виконанням встановленого порядку проведення державних випробувань, державної реєстрації пестицидів, агрохімікатів та технічних засобів їх застосування;

- забезпечення методичними розробками санітарно-епідеміологічного нагляду за виробництвом, імпортом, транспортуванням, зберіганням і застосуванням пестицидів і агрохімікатів;

- санітарно-епідеміологічного забезпечення державної програми утилізації та знешкодження накопичених в Україні забронених та непридатних до використання пестицидів.

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

Л.И.Повякель, Л.А.Любинская, С.Г.Сергеев

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Проведен анализ данных литературы и результатов собственных исследований о поведении регуляторов роста растений (РРР) в объектах окружающей среды и их действии на теплокровные организмы. Широкое практическое использование РРР для стимулирования физиологических процессов в растениях свидетельствует о многогранности биохимических механизмов их действия, при этом, основа их высокой биологической активности до конца не выяснена. Введение в окружающую среду таких высокоактивных биологических соединений требует наличия особых подходов к их токсикологической оценке, поскольку, с позиций профилактической токсикологии эти вещества имеют свою, характерную только для них специфику, определяющую их поведение в окружающей среде и характер взаимодействия с живыми организмами.

Из 60 проанализированных РРР – 13 природного происхождения, остальные – синтетического. К природным (эндогенным) РРР принадлежат, прежде всего, фитогормоны: ауксины, гиббереллины, цитокинины, этилен и др., особенностью которых является то, что они, как естественные компоненты растений, не могут быть чужеродными по отношению к живым организмам [1, 2]. Среди синтетических РРР, одни – повышают засухо- и морозоустойчивость сельскохозяйственных культур – картолин, оксикарбам, крезацин, другие ускоряют созревание – кампозан, 2-ХЭФК, Краснодар-1, а такие как ивин, капонин, потейтин, мивал – повышают урожайность [3, 4].

В этом широком ассортименте РРР, производные дегидроаминокислот, в частности, фумар и его производные сочетают эффекты природных фитогормонов и превосходят их по активности. Максимальная активность изученных соединений лежит

в диапазоне $1 \times 10^{-17} - 1 \times 10^{-5}$ М, вследствие чего, норма расхода составляет на 2–3 порядка ниже обычно применяемых [5].

Какова же основа столь высокой биологической эффективности регуляторов роста растений?

Высокая активность РРР в растениях объясняется тем, что они выступают как гормоны и гормоноподобные вещества. Механизм действия производных хлорфеноксиуксусной кислоты в растениях заключается в образовании 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, которая в высоких концентрациях проявляет гербицидное действие, в низких – ростстимулирующее, благодаря сходству с эндогенным гормоном [6]. Многие рострегулирующие соединения, как, например, 2-хлорэтилфосоновая кислота (2-ХЭФК), выступают в качестве скрытых источников этилена – природного индуктора роста в растениях. Сульфонилмочевинные препараты проявляют гербицидное действие путем ингибирования фермента ацетолактатсинтетазы, но механизм их стимулирующего действия пока неизвестен [7, 8].

Анализ химического строения РРР показывает, что они имеют структурное подобие с теми соединениями, которые присутствуют в животном организме. Это может в определенных случаях явиться причиной того, что вводимое вещество будет выполнять роль антиметаболита, нарушая, тем самым, нормальное течение метаболических процессов. В частности, это относится к аминокислотам и их производным. Известно, что аминокислоты при избыточном поступлении в организм (однако, сравнительно небольшом) сами по себе могут вызывать различные нарушения, связанные с изменением синтеза РНК и белка, приводить к развитию патологических состояний внутренних органов, что объясняется вступлением их в конкурентные взаимоотношения с другими аминокислотами. Такую роль может играть фумар и его производные, структурное подобие которых к аспарагиновой кислоте позволяет предположить в качестве возможного механизма токсического действия нарушение процессов утилизации этой аминокислоты, а также дезорганизации аминокислотного обмена в организме [9]. Другим примером действия РРР на животный организм является способность производных сульфонилмочевины оказывать избирательное влияние на углеводный обмен, что, позволяет применять их в качестве эффективных лекарственных средств [10, 11].

Проявляя высокую биологическую активность при низких нормах расхода по отношению к сельскохозяйственным культурам РРР, в основном, малотоксичны для теплокровных при

разных путях воздействия, малокумулятивны по смертельному эффекту, малостойки в окружающей среде. В то же время, при исследованиях токсикокинетических характеристик производных сульфонилмочевин и дегидроаспарагиновой кислоты регистрируются сложные токсикодинамические процессы, свидетельствующие о том, что несмотря на низкую токсичность при однократном воздействии, эти вещества могут вызывать функциональные изменения политропного характера [9, 12]. Характерным является смена направленности эффекта в зависимости от величины дозы, что также отмечено и при изучении производного мочевины – спайка. Установлено, что при многократном воздействии в низких дозах действие производных дегидроаспарагиновой кислоты и мочевины, наряду со сменой направленности эффекта, характеризуется отсутствием дозоэффектной зависимости. Выявлено наличие повторного токсического эффекта (на уровне подпороговых доз), что было установлено не только в эксперименте на теплокровных, но и при изучении влияния производных сульфонилмочевин, дегидроаспарагиновой кислоты и мочевины на общий санитарный режим водоемов.

Сравнительный анализ параметров токсикометрии у агротоксикантов различного назначения свидетельствует о большом диапазоне этих величин у РРР. Показатели зоны острого действия по классификации Красовского Г.Н. позволяют отнести РРР ко 2, 3 и 4-ому классам опасности [13], в то время как представители других групп пестицидов, к одному из классов опасности: фунгициды и инсектициды – ко 2-ому, гербициды – к 3-ему.

Вариабельность величин зоны хронического действия для РРР также свидетельствует о многообразии их действия, они могут быть отнесены к 1, 2, 3 классам опасности, в то время как фунгициды, гербициды и инсектициды к одному – 1 классу опасности.

Анализ биологического действия свидетельствует о чрезвычайной опасности регуляторов роста растений по степени выраженности кумулятивных свойств [14]. У других групп пестицидов (гербициды, фунгициды, протравители семян и инсектициды) степень кумулятивных свойств соответствует выраженной и умеренно выраженной кумуляции. Показатели зоны биологического действия для некоторых РРР позволяют отнести их к сверхкумулятивным веществам, поскольку данный показатель находится в интервале от 9000 до 1000000. В то же

время, при оценке кумулятивного эффекта обычными методами (по критерию «летальность») РРР могут быть отнесены к слабокумулятивным веществам. Высокая кумулятивность РРР, определяемая по широте зоны биологического действия, свидетельствует о неблагоприятном типе накопления эффекта. При расчете допустимой дозы для человека (ДСД) и комплексном гигиеническом нормировании РРР этот факт не учитывался.

Возникает также проблема применения РРР в контексте их возможного неблагоприятного влияния на человека через продукты питания. Низкие величины остатков не всегда позволяют определять их существующими методами, однако эффект их присутствия может оказывать влияние на химический состав и пищевую ценность продуктов [15, 16].

Анализ существующих технологий и изучение гигиены труда при применении РРР свидетельствует, что строгое соблюдение норм расхода и рекомендуемых технологий, низкие нормы расхода существенно снижают, но не исключают попадание РРР в окружающую среду [15].

Таким образом, для обеспечения медико-экологической безопасности при применении РРР рекомендуется:

- учитывать величину зоны биологического действия и при наличии неблагоприятного типа кумулятивного эффекта в интервале несмертельных доз вводить дополнительный коэффициент запаса при расчетах ДСД;

- осуществлять прогноз опасности их малых количеств исходя из типа накопления первичного кумулятивного эффекта при повторном воздействии вещества в малых дозах и возможности декомпенсации функций организма при хроническом воздействии;

- определять пищевую ценность продуктов питания, полученных при обработках РРР по вегетирующим растениям, даже при отсутствии остаточных количеств в сельскохозяйственной продукции;

- при применении РРР следует отдавать предпочтение технологиям, при которых обрабатывается семенной материал и черенки растений. Учитывая необходимость соблюдения точных дозировок не рекомендуется авиационный способ обработок, а более безопасные для человека и окружающей среды наземные способы.

Литература

1. Полетаев В.В. Фитогормоны. /Изд. Ленинградского Университета. –1982. – 248 с.
2. Клегг П, Клегг А.. Гормоны, клетки, организм. Роль гормонов у млекопитающих. /Пер. с англ. Под. ред. И.А.Эскина. -М.: Мир. –1971. –280 с.
3. Костяновский Р.Г., Станко С.А., Овсянникова М.Н., Серова, 1987. Р.Я. Новые синтетические регуляторы роста и развития растений. //Рабочее совещание по программе «Регуляторы роста и развития растений»: Тез.докл. Москва, 16–18 июля 1991 г. –М., 1991. –36 с.
4. 16. Муромцев Г.С., Коренева А.М. Рост растений и природные регуляторы М.: Наука, 1977. –205 с.
5. Повякель Л.И., Сергеев С.Г., Любинская Л.А., Бидненко Л.И., Минакова Н.А., Богорад В.С. К оценке опасности рострегулирующих веществ при их применении в сельском хозяйстве. / Аммонийно-карбонатные соединения и регуляторы роста растений в сельском хозяйстве. –Сб. науч. тр. –Наукова думка. –Киев. –1995. –С. 201-212
6. Гамбург К.З. Фитогормоны и клетка. М.: Наука, 1970. –59 с.
7. Сорокин В.И., Шаповалов А.А. Сульфонилмочевины – новый класс регуляторов роста растений. //Рабочее совещание по программе «Регуляторы роста и развития растений»: Тез.докл. Москва, 16–18 июля 1991 г. –М., 1991. –52 с.
8. Beyer E.M., Duffy M.J., Hay J.V. et al. Sulfanilureas//Herbicides, Chemistry, Degradation and Mode of Action. –New York., 1987. –Vol. 3. –P. 117–189.
9. Богорад В.С., Бардик Ю.В. Прогноз токсичности нового регулятора роста растений фумара по результатам изучения его токсикокинетики // Гигиена и санитария. –М. –Медицина. –1992. –3. –С. 58–61
10. Повякель Л.И., Бардик Ю.В., Любинская Л.А. Прогноз токсичности производных сульфонилмочевин по результатам изучения токсикокинетики хлорсульфурина /Сб.ст.Школа акад. Черкиса О.И.: идеи, развитие, перспективы. –Киев. –1994. –161 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Пособие для врачей. –Изд. 13. –Харьков. –Торсиб. –1997. –С. 20–26
12. Повякель Л.И., Любинская Л.А. Использование параметров токсикометрии при обосновании безвредных уровней воздействия пестицидов / Сб. ст. Школа акад. Черкиса О.И.: идеи, развитие, перспективы. –Киев. –1994. –С. 166–167.
13. Красовский Г.Н., Пинигин М.А., Тепикина Л.А. Расчетные методы прогнозирования безвредных уровней веществ в различных объектах окружающей среды / В кн.Гигиенические аспекты и охрана окружающей среды. –М. –1979. –вып.7. –С. 43–45.
14. Токсикометрия химических веществ,загрязняющих окружающую среду/ Под общ.ред. А.А.Каспарова, И.В.Саноцкого. –М.: ГИИТ. –1986. –426 с.
15. Антонович Е.А. Гигиеническая ценность влияния на химический состав и пищевую ценность продуктов питания. //Новейшие вопросы гигиены применения пестицидов. V Всесоюзная конференция: Тез. докл. –Киев. –1975. –С. 68–69.
16. Якушина Н.И., Сивцова А.М., Тарасенко А.А. Влияние ауксина и цитокинина на использование питательных веществ. совещание по программе «Регуляторы роста и развития растений»: Тез. докл. Москва, 16–18 июля 1991 г. –М., 1991. –24 с.

ИНГИБИТОРЫ НИТРИФИКАЦИИ В РОЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ВОДЫ

С.Б.Погосян, Ю.А.Бунятян, М.С.Петросян

НИИ гигиены окружающей среды и профилактической
токсикологии Минздрава РА, г.Ереван

Изученные нами ингибиторы нитрификации (ИН) – представители гетероциклических соединений с двумя и тремя атомами азота (пиразолы и триазолы) являются одним из факторов загрязнения почвы.

Среди них наиболее перспективными являются 1-карбамоил-3(5)-метилпиразол (КМП), N-гидроксиметил-3(5)-метилпиразол (ГММП) и 4-амино-1,2,4-триазол (АТГ).

Перемещение ИН из верхнего слоя почвы в более глубоко расположенные является важным с точки зрения их поступления в грунтовые вода» а их наличие в поверхностных слоях почвы может привести к поступлению в открытые водоемы, что создает опасность для здоровья человека и ухудшает санитарные условия жизни населения.

Проведенные исследования дали возможность судить о концентрациях ИН в воде, при которых вредное влияние еще не проявляется, т.е. определить безвредные уровни их воздействия. Важное значение с гигиенической точки зрения при определении этих концентраций придавалось органолептическим свойствам воды. Речь идет об оценке качества воды для нужд санитарно-бытового назначения, в том числе и для питьевого использования. С этих позиций, понятия запах, привкус, окраска, ценообразование и т.д. дали возможность полного представления об органолептике воды, и, главным образом, в связи с использованием воды водоемов в качестве источника питьевого водоснабжения. Другой важный этап исследований – изучение влияния на санитарный режим водоемов, т.е. на процессы естественного самоочищения воды от ИН как загрязнителей. В этом плане важным явилось изменение биохимического потребления кислорода (БПК) и учет продуктов нитрификации в новых условиях, т.е. при наличии ИН. Что касается бактерий,

как агентов в процессе самоочищения то изучение влияния на них наблюдали посредством динамики развития и отмирания общей водной бактериальной микрофлоры.

С гигиенической точки зрения наиболее существенным является минерализация загрязнителя. Этот процесс контролировался рядом показателей» в том числе и БПК.

Изучение стабильности ИН в водной среде позволило судить о длительности сохранения их в неизменном виде в воде (водоемов или грунтовых вод) и, в то же время, имело целью определить возможный характер, скорость и полноту изменения состава и свойств ИН в водной среде.

Для моделирования при изучении стабильности и возможности трансформации ИН в водных растворах учитывали наличие всех физико-химических, биологических и иных факторов природной среды (температура, влияние солнечного облучения, рН и пр.).

Исходя из вышеизложенных аспектов возможного воздействия ИН и для оценки их как потенциальных загрязнителей были осуществлены эксперименты по общепринятым методам. Результаты некоторых экспериментов приводятся в таблице.

ИН КМП – кремовый порошок с резким запахом, в воде растворяется в ограниченных количествах, что сыграло важную роль для приготовления испытуемых концентраций.

ГММП – белое кристаллическое вещество, с резким запахом, хорошо растворяется в воде.

Химически чистый АТГ представляет собой белое кристаллическое вещество, без особого запаха, хорошо растворимое в воде, практически нелетучее.

Для изучения влияния ИН на органолептические свойства воды, серии разведений готовились с учетом растворимости и появления отчетливого запаха.

Следует отметить, что ИН пиразолового ряда КМП и ГММП придают воде пиридиноподобный запах и терпкий привкус, триазол АТГ – неопределенный запах и привкус. Все ИН в любых концентрациях в пределах растворимости не придают воде какой-либо окраски, не меняют прозрачности и не способствуют пенообразованию. КМП на уровне 0,55 мг/л оказывает некоторое угнетение биохимического потребления кислорода. Наблюдение за развитием и отмиранием водной микрофлоры под влиянием КМП свидетельствует, что он не оказывает влияния на эти процессы. Не влияет он и на процессы аммонификации и нитрификации в воде водоемов. ГММП в концентра-

ции 4200 мг/л угнетает скорость ВПК, рост микрофлоры, стимулирует образование азота нитратов. АТГ в концентрации 229,6 мг/л заметно ингибирует разложение аммиака и стимулирует образование нитратов.

Для изучения стабильности ИН в воде водоемов создавались следующие концентрации: КУП – 0,55; 0,065, 0,0055; ГММП – 4200; 420; 42; АТГ – 229,6; 22,96; 2,296 мг/л. Через определенные промежутки времени анализировалось содержание каждого из препаратов.

Исследования показали, что испытываемые соединения разлагаются в воде с различными скоростями. Периоды полураспада составляют для КМП – 3–7 суток, ГММП – 30 суток, АТГ – 90–105 суток. В процессе разложения КИП на 3-и сутки наблюдалось образование его основного метаболита 3(5)-метилпиразола (МП) – полупродукта синтеза КМП, содержание которого на 18 сутки достигает 98 %, в то время как КМП обнаруживается в количествах менее 2 %.

Полученные результаты свидетельствуют, что АТГ можно отнести к классу умеренностойких соединений, а ГММП и КМП – нестойким.

Проведенные исследования по изучению санитарного режима водоемов не выявили выраженной картины влияния ИН на процессы самоочищения, т.е. логично предположить, что и биофакторы в свою очередь не оказывают особого влияния на процессы разложения ИН. Исходя из изложенного, процесс разложения, по всей видимости, обусловлен физико-химическими факторами, в частности, гидролизом.

Каталитический вклад растворенных в природных водах кислот и оснований в гидролиз загрязняющих веществ пренебрежительно мал и скорости их гидролиза в природных водах близки к скорости гидролиза в дистиллированной воде, поэтому гидролиз изучался в дистиллированной воде при температуре 25 °С. С целью аgravации гидролиз проводился с исходными концентрациями веществ значительно превышающими нормы применения их в сельском хозяйстве С в 10–50 раз по ИН). В исследованиях применялся как чистый ИН, так и его форма применения в сельском хозяйстве (гранулы карбамида с нанесенными ИН в количестве 2 % от азота карбамида).

Исследования показали, что гидролиз КМП, ГММП) АТГ зависит от рН и не зависит от концентраций. При низких значениях рН ИН более устойчивы, чем при высоких (КМП: Т99 – 128 часов при рН 4 и 21 час при рН 12; ГММП: Т99 – 70

суток при $\text{pH}=4$ и 24 суток при $\text{pH}=12$; АТГ: Т99 – 542 суток при $\text{pH}=4$ и 199 суток при $\text{pH}=12$). На скорость гидролиза оказывает влияние и температура. Скорость гидролиза возрастает с повышением температуры. Это влияние особенно ярко выражено в случае КИП. Период почти полного исчезновения КМП в воде составляет от 1 до 5 суток в зависимости от pH . Однако быстрая деградация КМП при гидролизе приводит к образованию МП, который сохраняет свое действие почти на том же уровне и на те же сроки, что и КМП. Поэтому говоря о КМП имеют в виду и МП, оценивая их поведение, как единое целое, т.е. почти полное исчезновение КМП(МП) происходит по истечении 30 суток. Тот же показатель для ПМП и АТГ в зависимости от pH составляет 23–80 и 199–542 суток соответственно.

Обобщение результатов исследований позволило рекомендовать предельно допустимые концентрации КМП(МП), ГММП, АТГ в воде на уровнях 0,01; 0,02; 0,1 мг/дм³ соответственно.

УДК 615.9:621.892.9

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ РЕЦЕПТУР СМАЗОЧНО-ОХЛАЖДАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СОСТАВОВ

Л.В.Половинкин, П.И.Десятик, А.В.Ракевич, В.В.Гулин

Республиканский Центр гигиены и эпидемиологии;
Белорусский научно-исследовательский санитарно-
гигиенический институт, г. Минск

Широкое использование смазочно-охлаждающих технологических составов (СОТС) при различных операциях обработки металлов, чугуна, стали предопределяет необходимость их комплексной токсиколого-гигиенической оценки с целью последующей разработки обоснованных профилактических мероприятий.

© Л.В.Половинкин, П.И.Десятик, А.В.Ракевич, В.В.Гулин, 1998

Исследованию подвергались следующие СОТС – «Белкат-10М», концентрат эмульсола ЭК-2 и «СОЖ-ЛХ», «СОЖ-ЛХ-1», рецептуры которых разработаны учреждениями и предприятиями Республики Беларусь. «Белкат-10М» получают путем смешивания эмульсионного концентрата «Ленол-10М» (таловое масло, триэтаноламин, масло И-20А), соды кальцинированной и воды. При производстве концентрата эмульсола ЭК-2 используют следующие ингредиенты – масло индустриальное, моно- и триэтаноламин, сода кальцинированная, натрия нитрит и вода. Основными ингредиентами «СОЖ-ЛХ» являются моноэтаноламин, терпеномалеиновая смола, катамин АБ, тринатрийфосфат и вода, а в состав «СОЖ-ЛХ-1» дополнительно входят триэтаноламин, нитрит натрия и крахмал. Общим для всех изучаемых СОТС является то, что они выпускаются в виде 20–30 % концентратов, а применяются в концентрациях от 0,5 до 1 % в условиях высокотемпературных режимов, при которых в воздух рабочей зоны имеет место поступление, помимо исходных ингредиентов синтеза, продуктов термодеструкции – формальдегида и окиси углерода.

Эксперименты по токсиколого-гигиенической оценке СОТС (концентраты) выполнены на 3-х видах лабораторных животных (белые мыши и крысы, кролики). Объем исследований включал изучение: а) острой внутрижелудочной токсичности (белые крысы); б) раздражительных и кожно-резорбтивных свойств при однократных аппликациях на кожу спины и хвосты белых крыс, а также при внесении в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов; в) раздражающего действия в условиях повторного нанесения на кожу хвостов белых крыс; г) аллергенной активности (белые мыши); д) кумулятивных эффектов в тесте «субхронической» токсичности по Lim с соавт.; е) оценка биостойкости и стабильности.

Исследованиями установлено, что однократное введение концентратов СОТС в желудок белых крыс в дозе 7,5 г/кг клинических симптомов интоксикации и гибели животных на протяжении 14-суточного периода наблюдений не вызывает. Указанное позволяет отнести изучаемые композиции к малоопасным химическим соединениям (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007–76).

Однократные 4-часовые аппликации концентратов СОТС на кожные покровы белых крыс (площадь – 16 см², доза 20 мг/см²) не вызывают признаков раздражения, клинических симптомов интоксикации и гибели животных.

Инстилляции 50–100 мкл СОТС в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов приводит во всех случаях к рефлекторному блефароспазму и слезотечению. При наблюдении через 1 и 4 часа у всех животных отмечается слезотечение и слабая гиперемия слизистой (0,9–1,1 балл). Через 1 сутки после воздействия явления раздражения полностью исчезали у всех подопытных животных.

Исследование местно-раздражающего и общерезорбтивного действия проводили в условиях повторных (20-кратных) аппликаций СОТС на 2/3 поверхности кожи хвостов белых крыс («пробирочный» метод, экспозиция – 4 часа в день). Контрольным животным в аналогичных условиях наносили воду. К концу эксперимента (17–19 аппликации) концентраты всех изучаемых композиций индуцирует развитие на коже хвостов признаков слабовыраженного раздражения (легкая гиперемия кожи, оцениваемая в 0,9–1,1 балла). При этом клинических симптомов интоксикации и гибели животных не наблюдается.

Сенсибилизирующую активность изучали на модели воспроизведения ГЗТ при однократном внутрикожном введении в основание хвоста белых мышей СОТС в дозе 200 мкг в полном адъюванте Фрейнда, контрольным животным аналогичным образом вводили ПАФ в объеме 60 мкл. Выявление ГЗТ проводили на 6-е сутки опыта постановкой внутрикожной пробы с 140 мкг в заднюю лапку животного и оценивали опухоль по разнице в толщине лапки до и через 24 часа после введения (ТОЛМ). В качестве аллергологической реакции *in vitro* использовали тест на специфический лейколизис (РСЛЛ) со стимуляцией лейкоцитов крови 0,05 % раствором СОТС. В качестве тест-гаптенов использовали 0,01 % триэтаноламин (Белкат-10М, эмуль-сол ЭК-2, СОЖ-ЛХ-1) и 0,01 % моноэтаноламин (СОЖ-ЛЖ). Установлено, что среднегрупповой показатель ТОЛМ у подопытных животных достоверно превышал таковой в контроле при тестировании СОТС ($P < 0,05$). Повышенный лейколизис на стимуляцию СОТС, моно- и триэтаноламином *in vitro* отмечался у большинства животных как опытной, так и контрольной групп, что говорит о неспецифическом цитотоксическом характере действия композиций. Следовательно, изучаемые концентраты СОЖ вызывают развитие слабовыраженной ГЗТ у сенсибилизированных животных и представляют определенную аллергенную опасность для контактирующих с ними лиц.

Кумулятивные свойства концентратов СОТС изучены методом Lim e.a. (1961) на белых крысах, которым в возрастающих через каждые четыре дня дозах вводили нативные растворы композиций. Начальная доза составляла 0,1 (0,75 г/кг) от максимальной в остром опыте. На протяжении всего эксперимента гибели животных не зарегистрировано, что не позволило рассчитать коэффициент кумуляции и свидетельствует об отсутствии у композиций кумулятивной активности на уровне проявления смертельных эффектов.

Исследования биостойкости СОТС проводили согласно методике, изложенной в СанПиН № 11-22-94 «Санитарные правила при работе со смазочно-охлаждающими жидкостями, технологическими смазками и маслами». Результаты изучения биостойкости позволяют констатировать о том, что испытанные образцы СОТС обладают полной бактериостойкостью к *St. aureus* и удовлетворительной – по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (*E. col.*., *Ps. aeruginosa*).

Таким образом, проведенные исследования новых рецептур смазочно-охлаждающих технологических составов позволяют сделать следующие выводы:

- при длительном контакте с СОТС возможны раздражения кожных покровов в форме дерматитов и аллергодерматитов;

- загрязнение воздуха производственных помещений при производстве СОТС происходит исходными ингредиентами синтеза, а при их применении на высокотемпературных технологических операциях дополнительно и продуктами термодеструкции – формальдегидом и окисью углерода;

- производство и применение СОТС необходимо проводить в условиях эффективной общеобменной и вытяжной вентиляции, с обязательным использованием средств защиты кожных покровов (спецодежда, перчатки и пр.); при проведении предварительных и текущих медицинских осмотров работающих следует обратить внимание на функциональное состояние почек, периферической крови, кожных покровов, а также тщательно изучать аллергоanamnez.

В РАЗВИТИЕ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ПЕСТИЦИДОВ

А.И.Потапов, В.Н.Ракитский, В.С.Турусов

МНИИГ им. Ф.Ф.Эрисмана; ОНЦ им. Н.Н.Блохина
РАМН, г. Москва

В 1996 г. в Российской Федерации утверждены «Методические рекомендации по оценке степени опасности пестицидов (гигиеническая классификация)», разработанные на основе действовавшей гигиенической классификации профессора Л.И.Медведева и соавторов [1]. В классификацию включены показатели токсичности, критерии кумулятивного, аллергенного, тератогенного, эмбриотоксического, репродуктивного, мутагенного, канцерогенного действия и стойкости в почве (Потапов и соавторы, 1997) [2]. При пользовании новой классификацией возникла необходимость внесения в нее определенных изменений. В данном сообщении рассматриваются изменения, внесенные в ту часть гигиенической классификации, которая посвящена канцерогенности (Турусов и Ракитский, 1997) [3]. В общей гигиенической классификации повсеместно, в том числе и в классификации по степени канцерогенной опасности, использованы 4 градации опасности, принятые в токсикологии в России и ВОЗ: чрезвычайно опасные (класс 1), опасные (класс 2), умеренно опасные (класс 3), мало опасные (класс 4). Термины «достаточные», «ограниченные», «неадекватные» доказательства канцерогенности для человека и животных, «необычные проявления канцерогенности» и другие используются в том же смысле, что и в классификации Международного агентства по исследованию рака (МАИР) [4]. Класс 1 в новой классификации соответствует группе 1 в классификации МАИР, а именно: достаточные доказательства канцерогенности для человека или ограниченные доказательства канцерогенности для человека в сочетании с достаточными доказательствами канцерогенности для животных и полученными на человеке данными о едином для человека и животных механизме канцерогенеза. Общее определение класса 2 (доказательства канцерогенности для че-

ловека варьируют от почти достаточных до их полного отсутствия при наличии доказательств канцерогенности для животных), как и характеристика класса 1, остаются такими же, как и в старой редакции (Турусов и Ракитский, 1997). Изменения касаются определений подклассов 2А, 2В и 2С, на которые разделен класс 2, а также 3 и 4 классов, ниже приводятся определения этих подклассов в новой редакции, публикуемой впервые.

Подкласс 2А. Ограниченные доказательства канцерогенности для человека в сочетании с достаточными доказательствами канцерогенности для животных, или достаточные доказательства канцерогенности для животных, усиленные поддерживающими данными.

Подкласс 2В. Ограниченные доказательства канцерогенности для человека в сочетании с ограниченными доказательствами канцерогенности для животных, или достаточные доказательства канцерогенности для животных с развитием опухолей при дозах ниже; МПД, или, в порядке исключения, только ограниченные доказательства канцерогенности для человека.

Подкласс 2С. Достаточные доказательства канцерогенности для животных с развитием опухолей при дозах, равных или превышающих МПД, или, достаточные доказательства канцерогенности для животных с механизмом канцерогенеза, частично действующим на человеке, или, развитие злокачественных опухолей у одного вида при дозах ниже МПД, или, ограниченные доказательства канцерогенности для животных в сочетании с поддерживающими данными, или, в порядке исключения, только эпидемиологические данные, по степени доказательности находящиеся между ограниченными и неадекватными доказательствами.

Класс 3. Достаточные доказательства канцерогенности для животных, но с механизмом канцерогенеза, не действующим на человеке, или, развитие злокачественных опухолей у одного вида животных при дозах, равных или превышающих максимально переносимую дозу (МПД), или, ограниченные доказательства канцерогенности для животных. В этот класс помещаются также агенты, которые не могут быть включены в другие классы.

Класс 4. Доказательства, свидетельствующие об отсутствии канцерогенности у человека и сочетании с отсутствием канцерогенности у экспериментальных животных, или, при отсутствии или неадекватности данных о канцерогенности у челове-

ка отсутствие канцерогенности у двух видов животных в сочетании с отрицательными поддерживающими данными. Ниже приводится расшифровка терминов.

Достаточные доказательства канцерогенности для человека – эпидемиологическими исследованиями установлена причинно-следственная связь между воздействием агента и повышением частоты злокачественных опухолей, при этом, оказалось возможным исключить роль случайности, предубежденности и влияния других факторов.

Ограниченные доказательства канцерогенности для человека – в эпидемиологических исследованиях показана связь между воздействием агента и учащением злокачественных опухолей, однако не удалось с полной уверенностью исключить роль случайности, предубежденности и влияния других факторов.

Неадекватные доказательства канцерогенности для человека эпидемиологические данные или отсутствуют или качественно и количественно недостаточны для установления причинно-следственной связи (или ее отсутствия) между воздействием агента и учащением злокачественных опухолей.

Достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных – установлена причинная связь между воздействием агента и повышенной частотой злокачественных опухолей или суммарной частотой злокачественных и доброкачественных опухолей у двух видов животных (включая развитие злокачественных опухолей у одного вида и только доброкачественных у другого вида) или у одного вида в двух независимых исследованиях, проведенных в различное время или в разных лабораториях или по разным протоколам. В исключительных случаях повышение частоты опухолей у одного вида животных в единственном опыте может быть расценено как достаточное доказательство канцерогенности при необычных проявлениях последней.

Ограниченные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных – результаты указывают на наличие канцерогенного эффекта, однако окончательная оценка затруднена, поскольку доказательство канцерогенности получено у одного вида в единственном опыте или имеются некоторые сомнения в отношении интерпретации его результатов, или повышена частота только доброкачественных опухолей или образований с неопределенным неопластическим потенциалом или опухолей, встречающихся у данной линии животных с высокой частотой спонтанно.

Неадекватные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных — результаты опытов не позволяют высказаться в пользу наличия или отсутствия канцерогенности из-за серьезных качественных или количественных погрешностей в проведении эксперимента.

Доказательство отсутствия канцерогенности — отсутствие канцерогенности продемонстрировано в адекватно проведенном опыте на двух видах животных при отсутствии поддерживающих данных.

Необычные проявления канцерогенности — развитие опухолей с необычно высокой частотой, необычно коротким латентным периодом, необычной локализацией или необычной гистологической структурой.

Образования с неопределенным неопластическим потенциалом — чаще всего это так называемые предопухолевые или предраковые изменения, которые могут быть, а могут и не быть стадиями в развитии злокачественной опухоли.

Поддерживающие данные — сведения о физико-химических параметрах, метаболизме, токсикокинетике, цитотоксичности и генотоксичности, позволяющие высказаться о механизме канцерогенеза, действующем у человека. Особо важное значение имеют сведения, полученные на людях, подвергшихся воздействию испытываемого агента или на культуральных клетках человека.

Литература.

1. Медведь Л.И., Каган Ю.С., Спыну Е.И. Журн. Всесоюзн.хим, об-ва им. Менделеева, 1968, № 3, —С. 263—271.
2. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Шицкова А.П., Турусов В.С. и др. Гигиена и санитария, 1997, № 6, —С. 21—24.
3. Турусов В.С., Ракитский В.Н. Вopr. онкол., 1997, т.43. № 3, —С. 299—303.
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 53. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. Preamble. 1991,—P. 13—31. IARC, Lyon, France.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ, МИГРИРУЮЩИМИ ИЗ ДОРОЖНЫХ ВЯЖУЩИХ МАТЕРИАЛОВ

Ю.Г.Пригода, Т.С.Кульбич, В.Н.Худова

Украинский научный гигиенический центр МЗ Украины,
г. Киев

Дорожные покрытия представляют собой весьма сложные смеси химических веществ различных классов и при определенных условиях могут являться источником неблагоприятного действия на человека и окружающую среду, что делает проблему их гигиенической оценки весьма актуальной.

Одним из важнейших этапов изучения свойств новых вяжущих материалов является определение качественного и количественного состава сложных смесей, мигрирующих в атмосферный воздух в процессе их производства и дорожного строительства.

Важную роль в процессе миграции токсичных компонентов играет температурный фактор. Диапазон температурных колебаний находится в интервале между отрицательными значениями, характерными для эксплуатации дорожных покрытий в зимнее время, и температурами в интервале 80–100 °С, предусмотренными технологическими регламентами приготовления дорожных смесей.

С учетом изложенного, на лабораторных моделях, приближающихся к максимально неблагоприятным условиям полной неподвижности воздуха над поверхностью дорожного покрытия, изучали состав паров смолы тяжелой улавливания (СТУ-З) в зависимости от температуры и времени.

Результаты масс-спектрометрических и хроматографических исследований приведены в таблице, из которой следует, что с повышением температуры увеличивается суммарное содержание паров в воздухе и соответственно концентрации всех идентифицированных компонентов. Из сравнения состава летучих выделений во времени (1986–1989 гг.) следует, что содержание

ароматических углеводородов группы бензола уменьшилось в 4 раза при 20 °С и в 2 раза при 50 °С в то время как концентрации веществ группы нафталина возросли в 1,2 и 42,9 раза соответственно.

Исследования паров СТУ-3 на содержание смолистых веществ и бенз(а)пирена (БП) показали, что в условиях, адекватных модельным по воздухообмену и насыщенности объема из открытых поверхностей смолы, при 50 °С, концентрации банз(а)пирена не превысят ПДК для воздуха рабочей зоны, (0,15 мкг/м³). Однако следует отметить ухудшение санитарно-химических показателей паров СТУ, полученных в 1989 г. по сравнению с 1986 г., где концентрации БП увеличились в 20 раз при 20 °С и в 33 раза при 50 °С, в то время как его содержание в самом материале уменьшилось с 0,1875 до 0,1311 %, что может свидетельствовать о структурных изменениях вяжущего во времени: окисление, полимеризация, улетучивание низкокипящих компонентов и т.д.

Изучение уровней миграции химических соединений из покрытий, обустроенных с использованием СТУ, проводилось на дорожных участках, отличающихся технологией строительства и сроками эксплуатации. Обследовали 14 участков автомобильных дорог IV категории, расположенных в Киевской области в момент строительства и со сроками эксплуатации до 3-х лет.

Отбор проб воздуха на дорожных участках производили в 4-5 точках, одна из которых находилась на оси дорожного полотна у поверхности, остальные – в зоне дыхания человека, на высоте 1,5 м на расстояниях от оси дороги до 30 м. Данные этих исследований представлены в той же таблице.

Анализ данных показывает, что максимальные концентрации идентифицированных веществ определяются в процессе приготовления смесей при температуре 90 °С. После смешения СТУ-3 со щебеночным материалом и укладки содержание тех же компонентов снижается в 2–56 раз.

Исследованиями загрязнения атмосферного воздуха придорожной полосы установлено, что уровни миграции токсичных компонентов зависят от сроков эксплуатации дорожного полотна: на участках дорог со свежееуложенным покрытием они приблизительно в 10 раз выше, чем на дорогах с трехлетним сроком использования. Однако, непосредственно над покрытием дорожного полотна содержание фенола, крезолов, ксиленолов,

нафталина и пиридина даже через 3 года эксплуатации дорожного покрытия превышает ГЩК атмосферного воздуха в 16,5, 4,317, 2 раз соответственно.

С удалением от источника выброса концентрации указанных веществ снижаются.

Так содержание нафталина, мигрирующего в атмосферный воздух из поверхности опытного дорожного участка, обустроенного с использованием СТУ-3, уменьшалось от величины 0,5 мг/м³ у края дорожного полотна до 0,07 мг/м³ на расстоянии 15 м от дороги, а на расстоянии 30 м нафталин в пробах воздуха не обнаруживался. При проведении исследований скорость ветра составляла 4–5 м/сек, температура воздуха – 25 °С.

Ввиду высоких уровней миграции моно- и полиядерных углеводородов в атмосферный воздух, вяжущие из отходов коксохимических производств могут быть рекомендованы к применению для строительства и ремонта дорог вне населенных пунктов, курортно-рекреационных районов и зон отдыха.

УДК: 575.224.6.

ВОЗМОЖНОСТЬ АДДИТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ И МУТАГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Л.А.Сергеева

Донецкий государственный медицинский университет
им. М.Горького

Постоянное присутствие в окружающей среде вредных агентов на уровне, превышающем предельно допустимый, и их увеличение по причине чрезвычайных ситуаций ухудшает морфофункциональное состояние организма человека, приводит к изменению его реактивности [1]. Факторы физической природы обусловили глобальные биосферные изменения, осуществляя при этом включение долгоживущих радионуклидов в процессы круговорота веществ в животном и растительном мире, стимулируя гибель клеток, хромосомные реципрокные транс-

локации и возрастание частот маркеров, указывающих на продолжающиеся процессы радиационно-индуцированного мутагенеза [2]. Генотоксичность показана для многих ксенобиотиков и биопродуцентов, но проблема комбинированного воздействия химических и физических факторов на уровне ДНК все еще остается актуальной.

Повышение концентрации ацетилхолина сопровождается различными патологическими процессами, в том числе действием фосфорорганических соединений [3], а радиозащитный эффект описан и для ингибиторов холинэстеразы, и для агонистов холинорецепторов [4].

Цель исследований – изучение модификации индуцированного мутагенеза введением в организм животных фермента ацетилхолинэстеразы.

Опыты проводили на самцах белых беспородных крыс массой 200–250 г. В качестве мутагена использовали циклофосфан в возрастающих дозах: 2,5, 5,0 и 10,0 мг/100 г веса тела животных. Ацетилхолинэстераза получена в научно-исследовательском центре – НИИ синтез белок (г. Санкт-Петербург). Изучали ее активность также в трех возрастающих дозах: 3,0, 6,0 и 10 ЕД/100 г веса тела животных.

Экспериментальных животных разбивали на 6 групп и 16 серий [5]. Мутаген и фермент вводили одномоментно в течение 5 дней в различных сочетаниях доз. Через 24 часа после последнего введения крыс забивали под гексеналовым наркозом. За 2 часа до забоя им вводили колхицин для получения метафазных пластин из клеток костного мозга. Анализ хромосомных нарушений проводили на зашифрованных препаратах. Учитывались хромосомные и хроматидные перестройки.

В плазме крови крыс определяли наличие гидроперекисей [6], а в опытах на модельных фосфолипидах определяли антиокислительные свойства фермента [7].

Результаты исследований показали, что введение циклофосфана в возрастающих дозах вызывало в костном мозге крыс соответствующее увеличение процента мутантных клеток. Дополнительное введение на фоне мутагена фермента ацетилхолинэстеразы в дозах, указанных выше, уменьшало первоначальное содержание клеток с абберациями хромосом. Введение циклофосфана в дозе 2,5 мг/100 г веса тела животных соответствовало 26,0 % мутантных клеток в костном мозге, в дозе 5,0 мг/100 г веса тела животных – 42,3 % и в дозе 10,0 мг/100 г – 62,7 % клеток костного мозга с абберациями хромосом.

Введение фермента в возрастающих дозах на фоне циклофосфана в дозе 2,5 мг/100 г веса уменьшало стимуляцию последних повреждений в их генетическом аппарате до 24,0 %, 16,3 % и 8,0 %. Достоверность различий между сочетанным воздействием и действием на клетки одного мутагена была в серии циклофосфан 1-я доза + фермент 3-я доза ($P=0,05$). Такая же тенденция отмечалась и при введении сочетания циклофосфана в дозе 5,0 мг/100 г и различных доз ацетилхолинэстеразы: исходный уровень мутаций составил 42,3 %, а на фоне дополнительного введения фермента он снижался на 18,3 %, на максимальной дозе фермента ($P=0,05$). Исходное значение мутаций на максимальной дозе вводимого мутагена снижалось до 56,0, 45,0 и 39,0 процентов, достоверными были различия с серией введения одного мутагена в двух последних группах животных.

Следует отметить, что введение контрольным животным одного фермента не вызывало никаких изменений в клетках костного мозга, при сравнении с интактными крысами. Максимальное количество аберрантных клеток соответствовало спонтанному уровню в данной популяции животных [8].

Антагонистический по отношению к индуцируемому мутагенезу эффект фермента ацетилхолинэстеразы проявился дозозависимо, причем на максимальных дозах фермента и мутагена степень эффективности защиты была сильнее. При совместном действии препаратов происходило уменьшение доли сложных перестроек в хромосомах: количество парных фрагментов в среднем снижалось в 8,5 раза. Заметно изменялась частота повреждений хромосом на 1 аберрантную клетку: с 2,65 до 1,0.

Поскольку циклофосфан относится к алкилирующим агентам, мы предположили, что ацетилхолинэстераза может выступать в роли противоборствующей антиокислительной системы. При исследовании плазмы крови экспериментальных животных на содержание гидроперекисей было установлено, что их уровень в серии введений циклофосфана в максимальной дозе увеличивался на 67 % по сравнению с интактными животными, а на фоне сочетанного воздействия на организм исследуемых крыс мутагена и фермента (максимальная доза) содержание гидроперекисей уменьшалось на столько, что на 22 % в среднем стало ниже интактного уровня.

При исключении системных взаимоотношений в организме (опыты на модельных мембранах) фермент ацетилхолинэстеразы показал высокую антиокислительную активность, которая

в среднем составила 84,2 %, что соответствовало антиоксидантной активности ионола.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что фермент ацетилхолинэстераза уменьшал индуцированную циклофосфаном частоту и сложность мутаций, то есть обладала нтимутагенным эффектом, основанным, вероятно, на активации различных защитных механизмов. Нами определен протекторный механизм данного фермента он способен вне организма защитить искусственные мембраны от процессов инициации перекисного окисления липидов, а значит и в организме будет снижать степень повреждения нуклеиновых кислот при мутагенном воздействии факторов окружающей среды. В то же время, образующийся в результате ферментативного разрушения ацетилхолина, холин также выступает в роли антиокислителя. Поэтому снижение активности ацетилхолинэстеразы под влиянием фосфорорганических пестицидов может отрицательно сказаться на реализации мутаций в соматических клетках организма в условиях неблагоприятного экологического воздействия.

Литература

1. Демин В.Ф., Ключников С.О., Покидкина Г.Н. Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии. Педиатрия, 1995, № 3, С. 98–101.
2. Глузман Д.Ф., Мут Э.А., Пинчук Л.Б. и др. Изменения структуры ядер лимфоцитов крови у детей, находившихся в Припяти в момент аварии на Чернобыльской АЭС. Эксперим. онкология, 1992, 14(6): 41–48.
3. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. 1996, М., Медицина, 233 с.
4. Кулинок В.И. Радиопротекторы рецепторного действия. Радиобиология, 1993, Т. 33, вып. 3(6), С. 831–847.
5. Литвинов С.К. Методические рекомендации по экспериментальному выявлению химических модификаторов мутагенеза и канцерогенеза. М., Медицина, 1986, 9 с.
6. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кшикун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело, 1988, № 11, С. 41–43.
7. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Тессикин Ю.С. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лабораторное дело, 1988, № 5, С. 59–62.
8. Трахтенберг И.М. Проблема нормы в токсикологии. М., Медицина, 1991, 200 с.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
К ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ
МАТЕРИАЛОВ ЗАРУБЕЖНОГО
ПРОИЗВОДСТВА, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ
ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

В.В.Суханов, О.Н.Путилина, С.Н.Петулько, Т.Е.Теплова

Государственное предприятие НИИ медико-
экологических проблем Донбасса
и угольной промышленности, г. Донецк

В последнее время в практике ведения горных работ в угольных шахтах используются новые зарубежные синтетические материалы, точная рецептура которых неизвестна. Так, для укрепления горного массива с помощью анкерной системы полимерных ампул использованы составы Lorset HS Capsules, в которые входят полиэфирная смола, содержащая стирол; для укрепления горного массива нагнетанием использованы пенополиуретановые составы фирмы «Берг верксфербанд ГМБХ», Германия; для предотвращения течей воды в выработках и герметизации трубных соединений – пенополиуретановые скрепляющие составы бельгийской фирмы ДЭ НЭФ и др.

Естественно, что профилактика отрицательных последствий их применения будет наиболее эффективной на стадии токсиколого-гигиенической экспертизы.

Гигиеническая экспертиза синтетических и полимерных материалов, предназначенных для использования в горнодобывающей промышленности, должна проводиться с учетом дополнительных требований к материалам, исходя из особенностей труда горнорабочих: повышенная запыленность, как правило, избыточная температура воздуха, для угольных шахт – высокая вероятность шахтных пожаров [1].

При гигиенической экспертизе зарубежных материалов, ввиду отсутствия их точной рецептуры, возникают дополнительные трудности и методические подходы к токсиколого-гигиеническим исследованиям таких материалов целесообразно рассмотреть на примере 3-х составов фирмы ДЭ НЭФ (КАТ, СОЙЛ

и ФЛЭКС). Технология применения гидроактивных растворов заключается в их инъекции в место просачивания жидкости. Когда гидроактивный раствор (состоящий из 2-х компонентов) соприкасается с водой (или влагой) происходит реакция вспенивания (время вспенивания составляет от 1,5 до 20 мин.).

Для исследования возможности применения указанных составов в горных выработках в первую очередь изучались состав и динамика выделения основных вредных веществ в воздух при изготовлении полимера в экспериментальных условиях. Исходя из данных литературы о качественном составе летучих компонентов пенополиуретанов отечественных рецептур [2], экспериментально изучено выделение в воздух изоцианатов и алифатических аминов (по диметилэтаноламину) и проведено их сравнение.

Следует отметить, что одной из особенностей применения синтетических материалов в горной промышленности является то, что их синтез осуществляется, как правило, непосредственно в шахтных условиях и является наиболее опасным источником загрязнения воздушной среды. Следует учитывать, что условия недостаточного проветривания создаются в выработках редко (попадание человека в заброшенную выработку, где ранее применялись полимерные материалы), а существующая в шахтах вентиляционная струя воздуха (от 0,5 до 6 м/с) препятствует достижению равновесия концентраций.

Проведено изучение динамики выделения вредных веществ из синтетических материалов в воздух в момент изготовления и в процессе отверждения продукта в эксикаторе на 5л. при скорости движения воздуха 5 л/мин и температуре 20 ± 2 °C и 40 ± 2 °C.

Выделение изоцианатов и алифатических аминов происходит из компонентов состава и при их смешивании. По сравнению с отечественными составами (ППУ-328) выделяются меньшие количества изоцианатов. Максимальное выделение алифатических аминов наблюдается из отвердителей, особенно из отвердителя СОЙЛ КЭТ.

Выделение летучих веществ из составов после их отверждения значительно снижается во времени и через сутки оно в 10 раз ниже, чем из соответствующих компонентов, однако миграция аминов продолжается в течение длительного времени; миграция изоцианатов заканчивается в течение часа.

Для прогнозирования возможных концентраций вредных веществ в подземном воздухе использовали формулу [2], давшую хорошее совпадение экспериментально рассчитанных и определенных в производственных условиях концентраций:

$$C_p = Y \times M / t \times m \times B,$$

где C_p – расчетная концентрация вещества в выработке, мг/м³;

Y – количество вещества, выделившееся в экспериментальных условиях в течение времени t , мг;

t – время максимального выделения вещества, мин;

M – предполагаемая масса расходования материала в шахте, г;

m – навеска компонентов состава (в условиях эксперимента), г;

B – предполагаемый воздухообмен в выработке, м³/мин.

При расходе пенополиуретановых составов до 1000 г в течение 20 мин и воздухообмене 200 м³/мин, максимальные концентрации фенилизоцианата в воздухе выработки после перемешивания могут достигать 0,00001 мг/м³, диметилэтанолamina – 0,0006 мг/м³, что значительно ниже их предельно допустимого уровня.

Ввиду отсутствия точной рецептуры составов следовало проверить: не входят ли в них продукты, изменяющие класс опасности традиционных для полиуретанов компонентов.

Для этого были использованы токсические свойства составов. Установлено, что при однократном введении в желудок белых крыс изоцианатных компонентов КАТ, СОЙЛ и ФЛЭКС доза 10 г/кг смертельных эффектов не вызывала, что позволяет отнести их к 4 классу токсичности. Компоненты КАТ КЭТ, СОЙЛ КЭТ и ФЛЭКС КЭТ при введении в желудок вызывали выраженную интоксикацию, проявляющуюся возбуждением сразу после введения, сменяющимся вялостью, адинамией, судорогами и гибелью 50 % животных при дозах 3–5 г/кг (3 класс токсичности).

При однократном 4-х часовом нанесении исследуемых веществ на кожу белых крыс в нативном виде в дозе 20 мг/см² гибели животных не наблюдалось. В соответствии с оценочной шкалой суммарный балл раздражения кожи у составов КАТ, СОЙЛ, ФЛЭКС равен 0; у составов КАТ КЭТ, СОЙЛ КЭТ, ФЛЭКС КЭТ – равен 4,25–4,5 балла (имеются явные признаки

раздражения кожи – эритема, отек, повышение кожной температуры), что соответствует 3 классу – вещества с выраженным раздражающим действием.

При многократном (10 дневном) действии исследуемых компонентов выявлены явные признаки кожно-повреждающего и резорбтивного действия. Воздействие компонентов КЭТ КАТ, КЭТ СОЙЛ, КЭТ ФЛЕКС вызывало более выраженные признаки общей интоксикации. Так, к 10 дню при действии КЭТ КАТ и КЭТ ФЛЕКС погибло 50 % животных, при действии СОЙЛ КЭТ – 75 %, т. е. данные компоненты, проникая через неповрежденную кожу, обладают кумулятивным общетоксическим действием. Было также установлено, что все компоненты скрепляющих составов являются аллергенами, вызывая умеренную сенсibilизацию организма при контакте с ними.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что по потенциальной опасности и характеру оказываемого действия оцениваемые составы не токсичнее аналогичных отечественных пенополиуретановых составов. Санитарно-химический контроль за содержанием вредных веществ в воздухе при их использовании может вестись по фенилизоцианату и диметилэтаноламиду.

Повышенная запыленность подземного воздуха способствует загрязнению кожных покровов горнорабочих как на открытых, так и закрытых участках тела. При этом возникает возможность дополнительного поступления вредных веществ в организм через кожу, так как летучие вещества сорбируются на частицах пыли.

Поскольку изоцианаты вызывают аллергические дерматиты целесообразен контроль загрязнения кожи. К сожалению ПДУ загрязнения кожи диметилэтаноламином и изоцианатом не установлены.

Остро стоит вопрос оценки опасности материалов в случае возникновения шахтных пожаров, поскольку большинство углепластов шахт Украины склонны к самовозгоранию. Пределом по степени опасности смертельного отравления продуктами горения (показатель PL, характеризующий «насыщенность» материала в определенном объеме воздуха, при сгорании которого образующиеся вещества вызывают гибель 50 % животных) должны служить традиционно используемые в горнодобывающей промышленности материалы и природные ископаемые.

Оценка токсичности газообразных продуктов сжигания пенополиуретанов КАТ (КЭТ), ФЛЭКС (КЭТ), СОЙЛ (КЭТ), при температуре 600-700 оС, как вызывающей наибольшее га-

зоообразование, не выявила существенных различий в степени токсичности между образцами – величины среднесмертельных концентраций по веществу находились в близком интервале (83–105) г/м³. При этом, величины CL_{50} продуктов горения по СО находились в пределах (4000–4300) мг/м³. Это свидетельствует о том, что оксид углерода является основным токсическим компонентом в продуктах деструкции полиуретанов ДЭ НЭФ. Содержание изоцианатов в продуктах деструкции было в пределах 9–32 мг/м³, что в десятки раз превышает величину ПДК (0,5 мг/м³), но значительно ниже концентраций, вызывающих смертельные эффекты у мышей и крыс.

Следует заметить, что для условий горного производства помимо традиционных показателей PL_{50} (по насыщенности материала) и CL_{50} по отдельным ингредиентам продуктов термической деструкции для оценки реальной опасности необходима информация о максимальном количестве полимерного материала в определенном объеме, при сгорании которого образующиеся продукты деструкции не вызывали бы потерю подвижности экспериментальных животных при 10-минутной экспозиции (для возможности выхода из очага пожара), пороговых концентраций при различной экспозиции (30, 120 мин. И т.д., для оценки опасности работы горноспасателей).

На основе совокупного анализа результатов оценки множества типов синтетических материалов, разработанных для горной промышленности, и специфики труда горнорабочих были сформулированы требования к материалам, их экспертизе и условиям применения [1].

Для получения разрешения органов санитарного надзора на проведение опытно-промышленных испытаний материалов достаточно наличия благоприятного прогноза по результатам экспериментальных санитарно-химических исследований; для решения вопроса промышленного применения – необходимо предоставление результатов производственных исследований, результатов влияния материалов на патогенные свойства пыли, обоснование ПДУ загрязнения кожи исследуемыми материалами (для веществ 3-4 класса), предоставления результатов изучения токсичности продуктов термоокислительной деструкции.

Для унификации методов исследования должен быть разработан методический документ, регламентирующий перечень и характер всех методов исследования синтетических и полимерных материалов, предназначенных для горнодобывающей

промышленности. Это повысит надежность их гигиенической экспертизы и снизит риск отрицательных последствий при работе с ними.

Литература

1. Суханов В.В. и др. Требования к гигиенической экспертизе синтетических и полимерных материалов, предназначенных для использования в горнодобывающей промышленности // Вестник гигиены и эпидемиологии. –1997. –Т.1. –№ 2. –С. 123–128.
2. Суханов В.В., Путилина О.Н. Прогнозирование загрязнения воздушной среды угольных шахт в условиях применения новых синтетических материалов // Гигиена труда и профзаболевания. –1998. –№ 8. –16 с.

УДК 613.62:614.7:632.95+547

ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ РИСКОМ В СИСТЕМЕ ПЕСТИЦИД-ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА-ЧЕЛОВЕК

Е.И.Спыну

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Характерной особенностью современного развития научно-технического прогресса является увеличение риска его существования. Пагубные последствия токсического загрязнения окружающей среды, глобальное распространение стойких ксенобиотиков в почвах, продуктах растительного и животного происхождения, в воде горных потоков, снегах, случаи групповых отравлений работающих в условиях сельского хозяйства и т.п. выдвинули перед наукой проблемы предотвращения и уменьшения риска их возникновения. Очевидным является недостаточная эффективность решения этой сложной проблемы с позиций частно-гигиенического исследования.

Ставится задача комплексного подхода к решению этих проблем, использованию инструментария системного анализа всесторонне учитывающего совокупность положений определяющих эти ситуации.

© Е.И.Спыну, 1998

Рассмотрим проблему на примере гигиены применения пестицидов. Согласно принятым методическим положениям в процессе изучения условий труда работающих устанавливают загрязнение пестицидами воздуха рабочей зоны и кожных покровов операторов. Однако оценка условий труда дается только по загрязнению воздуха рабочей зоны, игнорируя перкутанное поступление пестицида, которое, по данным ряда исследователей, может превышать ингаляционное воздействие. Выход видится в совершенствовании критериев, отражающих комплексное действие пестицидов. При этом оценка суммарной дозовой нагрузки и управление процессом должны проводиться относительно совокупности обстоятельств, определяющих ту или иную ситуацию.

В этой связи предлагается использовать интегральный показатель, каким может явиться риск, отражающий ожидаемую вероятность негативных эффектов от воздействия заданных факторов. В основу изучения риска положены количественные зависимости «доза-время-эффект». Наиболее информативным показателем принято считать эпидемиологические наблюдения, однако в нашем исследовании отсутствует требуемый объем материала. Это связано с кратковременным воздействием исследуемого вещества на ограниченный контингент работающих. Учитывается также, что эпидемиологические исследования требуют значительных затрат сил, средств и времени. Отсюда проводится поиск экспериментально-токсикологических критериев, комплексно отражающих опасность пестицидов. При разработке такого показателя необходимо, чтобы он интегрировал с одной стороны опасность для человека, с другой – отражал реальные условия воздействия химиката.

Полагаем, что наиболее адекватным показателем, отражающим опасность для человека является величина допустимой суточной дозы (ДСД), как известно, всесторонне характеризующая токсичность препарата, многочисленные отдаленные последствия действия, (канцерогенное, мутагенное и др.), а также (что чрезвычайно важно) учитывающая элементы эпидемиологических наблюдений, отражающих изменения ряда клинико-физиологических, биохимических и др. тестов в реальных условиях применения.

Как интегральный критерий ДСД апробирован при оценке условий труда, качества окружающей среды в разных отраслях сельского хозяйства (А.В.Болотный, 1992, Р.Е.Сова, 1988 и

др.), он законодательно утвержден для всех пестицидов применяемых в сельском хозяйстве Украины. (Список ФАО-ВОЗ, 1991, СанПиН-1995).

Вторым параметром, при разработке модели риска, предлагаем принять величину дозовой нагрузки, представляющую сумму воздействий пестицида, поступающих в организм работающих перкутанно и ингаляционно.

Известно, что при комплексном действии ксенобиотиков возможны различные типы реакций: суммирование, потенцирование, антагонизм. Считают, что на уровне действия пороговых доз и концентраций химических веществ, наиболее часто имеет место суммирование эффектов (И.В.Саноцкий, 1968, А.И.Корбакова, 1972, Ю.С.Каган, 1981). Математические модели, отражающие комплексное действие малых доз пестицидов при разных путях воздействия показали, что преимущественным типом реакции является суммирование (Е.И.Спыну, 1975).

Предлагаем следующую модель:

$$I_{\text{фнп}} = D_{\text{ф}} / \text{ДСД},$$

где $I_{\text{фнп}}$ – интегральный критерий оценки опасности фактической нагрузки пестицида;

$D_{\text{ф}}$ – величина, отражающая суммарную дозу фактического поступления препарата в организм работающих (в мг/чел) при поступлении через дыхательные пути ($D_{\text{врс}}$) и кожные покровы ($D_{\text{кожа}}$);

ДСД – допустимая суточная доза для человека в мг/чел.

Показатель ($I_{\text{фнп}}$) вычислен нами для ряда фосфор-, хлорорганических, динитрофенольных, и др. пестицидов. Величины индекса рассчитаны нами для 53 веществ. Ранжирование их численных значений позволило выделить 4 класса опасности. К высокоопасным отнесены пестициды со значением $I_{\text{фнп}}$ – 5–3,1 и более; среднеопасным – 3–2,1; малоопасным – 1,2–1; допустимый – не более 1.

Проведено сопоставление величины $I_{\text{фнп}}$ с материалами по состоянию здоровья лиц, работающих с пестицидами. (Ю.С.Каган, 1977, Б.Э.Гуревич, 1970, Т.А.Дробышевская, 1970, Г.Ц.Асланян 1979 и др.). Мы сравнили степень выраженности ряда показателей интоксикации фосфорорганическими соединениями у работающих с величиной $I_{\text{фнп}}$. При этом учитывали степень торможения холинэстеразы крови, симптомы отравления, жалобы работающих. Отмечена прямая корреляция меж-

ду изменениями клинико-физиологических показателей у лиц разных профессий и величиной $I_{\text{фнп}}$. Наибольшие величины $I_{\text{фнп}}$ имели место у авиатехников, аэродромных рабочих, шланговщиков при применении ряда ФОП, что позволило отнести эти профессии к классу высокоопасных. Анализ показывает, что это связано в значительной степени с поступлением этих веществ через кожные покровы. Не отмечено превышения $I_{\text{фнп}}$ при работах с бромфосом, фозалоном в период заправки опрыскивателей.

Показано, что при применении одного и того же пестицида опасность его для лиц разных профессий может резко отличаться. так, при работе с фозалоном с помощью штангового опрыскивателя, $I_{\text{фнп}}$ оценен как допустимый, тогда как у шланговщиков – среднеопасный.

Таким образом предлагаемый индекс $I_{\text{фнп}}$ позволяет оценить риск с учетом опасности пестицида по критерию ДСД и профессии.

Оценка риска является только первым этапом исследования, позволяющая разработать пути управления. Выявленные причинно-следственные связи между физико-химическими и токсическими свойствами пестицида с одной стороны и с другой – условиями его применения, (норма расхода, кратность обработки), формой препарата, методом и способом использования, агроклиматическими параметрами и др., позволили разработать рычаги управления с целью снижения дозовой нагрузки на оператора.

С этой целью реализуется системный подход, позволяющий учитывать, не только уровень загрязнителя в рабочей зоне непосредственно в процессе опрыскивания плантаций, но и результаты замеров ингаляционного и перкутанного поступления пестицидов в организм операторов при проведении дальнейших работ по уходу за посевами (окучивание, обрезка листьев и др.). Технология обработок пестицидами растений значительно разнится, так например используются варианты непосредственного внесения пестицидов в почву и др. При этом дозовые нагрузки на оператора формируются исходя из разных многочисленных этапов обработки, вариантов организации работ. Целесообразно построение специального многоуровневого дерева, отражающего типы работ, что позволит учесть все многообразие событий, характеризующих контакт работающего с пестицидами и дифференцировано регулировать условия применения пестицидов. Так, например на основании оценки

дозовой нагрузки разрешено применения в виде гранул препарата каунтер, отнесенного к группе сильнодействующих пестицидов.

Таким образом, оценка риска и выявление рычагов управления риском должны базироваться на установлении прямых и обратных причинно-следственных связей в системе пестицид-окружающая среда-человек.

УДК 615.9:574:613.2/.3:614.7

**МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ
КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО
ОПРЕДЕЛЕНИЮ ОСТАТКОВ КСЕНОБИОТИКОВ
В СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОМ СЫРЬЕ,
ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ И ОБЪЕКТАХ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

В.Д. Чмиль

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя,
г. Киев

Данные о содержании остатков различных химических веществ, используемых в сельском хозяйстве или промышленности, в сельскохозяйственном сырье, продуктах питания и объектах окружающей среды являются частью общей информации необходимой для достижения адекватной оценки риска, связанной с применением химических веществ [1]. В связи с этим приобретает чрезвычайно важное значение *качественное* проведение исследований по установлению природы и определения уровня содержания ксенобиотиков в анализируемых матрицах, позволяющее избежать ошибочных результатов. Для оценки насколько качественно проведено исследование необходимо располагать критериями такой оценки. Некоторые из таких критериев, в частности, касающиеся анализа остатков пестицидов в природных водах, были установлены [2] и использовались при разработке Методических указаний, утвержденных Минздравом бывшего СССР. В настоящее время на-

зрела необходимость пересмотра и дополнения этих критериев, главным образом с учетом международных требований, сложившихся в этой области [3], для их дальнейшего использования при разработке методик определения остатков ксенобиотиков и оценки получаемых результатов при осуществлении контроля за содержанием ксенобиотиков в различных средах. Соблюдение критериев качественного проведения исследований по определению остатков ксенобиотиков кроме уменьшения вероятности получения ошибочных результатов позволяет в случае, если эти результаты уже получены или опубликованы проверить насколько они достоверны.

Основная цель преследуемая при внедрении критериев качества в анализ ксенобиотиков заключается в получении правильных результатов, которые являются основанием для осуществления последующих действий, направленных на уменьшение неблагоприятного воздействия ксенобиотиков на человека и окружающую среду. Эти действия могут быть направлены на внесение корректив в регламенты использования ксенобиотиков, на принятие решений о возможности использования источников водоснабжения населения, на разработку регламентов по очистке почвы, на оценку риска/пользы применения ксенобиотика и др.

Естественно, что проведение анализа в соответствии с требованиями хорошей лабораторной практики (GLP) способствует получению достоверных результатов и позволяет проверить первичные (исходные) данные даже по истечению нескольких лет после проведения исследований.

Для достижения основной цели требуются следующие предпосылки, гарантирующие качественное проведение исследований и подтверждающие обоснованность полученных результатов: 1) правильный отбор проб; 2) использование сертифицированных эталонных соединений и стандартных растворов; 3) проведение анализа в соответствии с аттестованной методикой. Подтверждение валидности (обоснованности) полученных результатов достигается оценкой правдоподобности полученных данных и проверкой (подтверждением) этих данных альтернативным аналитическим методом. Полученные результаты признаются имеющими законную силу только в случае, если такие оценка и проверка были проведены.

Рассмотрим более подробно отдельные предпосылки.

Одной из основных предпосылок, гарантирующих качественное проведение исследований является отбор проб. Если эта

стадия анализа не сделана надлежащим образом, вся последующая кропотливая и дорогостоящая работа по анализу будет бесполезной потому, что результат анализа не будет иметь законной силы. Поэтому особое внимание должно быть уделено правильности отбора пробы и предотвращению загрязнения пробы во время пробоотбора посредством использования соответствующего оборудования, одежды и контейнеров.

После того, как проба отобрана необходимо подготовить ее к анализу. Следует помнить, что навеска в 5–10 г от лабораторной пробы является представительной для всей анализируемой матрицы. Если невозможно провести анализ пробы сразу после пробоотбора, необходимо пробы сохранять в таких условиях, которые бы предотвращали потери (испарение, разложение) определяемых веществ. Обычно глубокое замораживание (-20°C) достаточно для этих целей, но быть полностью уверенным, что в этих условиях не произойдет ухудшения качества проб нельзя. Поэтому сроки сохранения проб до анализа должны быть по возможности сокращены.

Перед началом анализа необходимо убедиться в наличии сертифицированных эталонных веществ и стандартных растворов с не просроченной датой хранения. При этом следует помнить, что длительное сохранение стандартных действующих веществ пестицидов недопустимо, поскольку это приводит к существенному изменению концентрации (до 0,9–3,6 % от исходной), даже при их сохранении в гексане, толуоле или ацетоне в запаянных стеклянных ампулах при -20°C [4]. Как минимум, два независимых аналитических метода должны быть использованы для установления (подтверждения) идентичности стандартов и их чистоты.

Последняя стадия анализа – проведение качественных и количественных измерений должна удовлетворять следующим критериям.

Для определения ксенобиотика в каждой серии (партии) анализируемых проб необходимо построить стандартную калибровочную кривую. Калибровка по одной точке не допускается. Полученные результаты не должны демонстрировать значительного отклонения от линейности, что означает, что коэффициент корреляции r должен составлять $>0,99$. Кроме того, линейность зависимости измеряемого сигнала определяемого вещества от его концентрации (количества) должна быть продемонстрирована и в присутствии анализируемой матрицы. Для этой цели используется обогащенный определяемым веществом матрич-

ный контроль. Если величина коэффициента корреляции r в этом случае $>0,99$ это является доказательством того, что присутствие матрицы не влияет на сигнал детектора.

Оценку точности полученных результатов проводят на основе определения сходимости результатов, которую характеризуют стандартным отклонением S . Граница приемлемого значения величины стандартного отклонения S составляет $\pm 20\%$.

Оценка правильности результатов проводится на основе анализа контрольных проб, к которым добавлено известное количество определяемого ксенобиотика. Границы приемлемых значений величин возврата добавленных количеств определяемого ксенобиотика составляет не более 120% и не менее 50% при $\pm 20\%$ стандартного отклонения от средней величины возврата. Повторяют анализ проб, процент возврата которых не удовлетворяет этим критериям. Эксперименты по определению процента возврата проводят с каждой отдельной серией проб и полученную величину возврата учитывают при расчете результатов анализа.

При использовании хроматографических методов анализа во внимание принимают только те результаты, у которых высота пика определяемого вещества на хроматограммах, как минимум, в пять раз больше фона при соответствующем времени удерживания. На хроматограммах должна быть зарегистрирована дата проведения анализа, обозначение анализируемой пробы (номер или шифр), фамилия и инициалы аналитика, проводившего анализ.

Все первичные (исходные) данные должны сохраняться в таком виде, который бы позволил воспроизвести все стадии анализа даже по истечению нескольких лет.

Для оценки специфичности анализа необходимо воспроизвести все стадии анализа с холостой пробой реактивов, с холостой пробой матрицы и с пробой, содержащей определяемое вещество.

После получения качественных и количественных результатов анализа должна быть оценена их правдоподобность, после чего результаты должны быть подтверждены альтернативным аналитическим методом.

Следующий пример иллюстрирует оценку правдоподобности полученных результатов. При анализе проб почвы, на которую заведомо попали пестициды в результате неосторожного обращения с препаративными формами (проливание, рассыпание), остатки в почве не обнаружены. Возможные причины получения таких результатов:

- ошибка при определении конкретного соединения;
- ошибочно отобрана проба из другого места;
- определению мешают коэкстрактивные вещества;
- ошибка при оценке хроматографического пика.

В связи с этим, полученный результат (идентификация определяемого вещества) обязательно должен быть подтвержден альтернативным аналитическим методом. Если анализ проводился с помощью газожидкостной хроматографии (ГЖХ) правильность идентификации подтверждают с помощью ГЖХ при использовании хроматографических колонок другой полярности, высокоэффективной жидкостной (ВЭЖХ) или тонкослойной (ТСХ) хроматографии. При анализе с помощью ВЭЖХ правильность идентификации подтверждают с помощью ТСХ или после получения производных с помощью ГЖХ.

ТСХ без инструментальных способов оценки результатов анализа (денситометрии) используется только в качестве метода для подтверждения правильности результатов идентификации определяемых веществ, полученных с помощью ГЖХ или ВЭЖХ.

Рекомендуется для подтверждения надежности идентификации использовать сочетание ГЖХ или ВЭЖХ с масс-спектрометрией (МС). При анализе с помощью сочетания ГЖХ (ВЭЖХ) с МС с селективным детектированием отдельных ионов результаты подтверждают сочетанием ГЖХ (ВЭЖХ) и МС по полному масс-спектру.

Насколько же обеспечивается качество проведения исследований по определению остатков ксенобиотиков в различных средах в Украине с учетом реализации основных предпосылок, гарантирующих качественное их проведение: отбора проб, использования сертифицированных эталонных соединений и стандартных растворов и аттестованных методик анализа?

Отбор проб. Существующие «Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микрочислеств пестицидов» [5] устарели, не отвечают современным требованиям и нуждаются в переработке. Каких либо общих правил или руководств по отбору проб для анализа веществ, мигрирующих из полимерных материалов, резин и эластомеров, используемых в различных отраслях промышленности, в Украине нет вообще.

Сертифицированные эталонные соединения и стандартные растворы. Научно-исследовательские учреждения, занимающи-

еся исследованиями по разработке методик определения остатков пестицидов в различных средах на основе договоров с зарубежными фирмами, производящих пестициды, обеспечивают эталонными веществами (аналитическими стандартами) этих фирм. Имеется возможность приобретения стандартов пестицидов, выпускаемых различными организациями (Физико-химический институт им. Богатского НАН Украины и др.). К сожалению, не выполняется Постановление Кабинета Министров Украины от 19. 02. 96 № 228 «Про затвердження Порядку забезпечення органів, що здійснюють державний контроль за застосуванням пестицидів і агрохімікатів, стандартними зразками пестицидів і агрохімікатів, методиками визначення їх залишкових кількостей». Практически отсутствуют какие-либо аналитические стандарты для веществ, мигрирующих из полимерных материалов, резин и эластомеров. В связи с известными трудностями приобретения аналитических стандартов в работе зачастую используют стандарты с просроченными сроками хранения. Ряд стандартов поставляется организациями в виде растворов, что недопустимо, о чем указывалось выше. Определенные надежды могут быть связаны с реализацией Государственной программы создания в Украине государственных стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов на 1999–2001 гг. , которые используются для контроля окружающей среды, сельскохозяйственной и пищевой продукции, охраны здоровья.

Аттестованные методики. Были рассмотрены методики определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания кормах и внешней среде опубликованные в сборниках Государственной комиссии по химическим средствам борьбы с вредителями, болезнями растений и сорняками (сборники №№ 18–23, всего 572 методики) и методики определения веществ, мигрирующих из полимерных материалов, опубликованные в различных Методических рекомендациях, инструкциях и руководствах (всего 93 методики).

В настоящее время в Украине ни одна из методик определения остатков ксенобиотиков метрологически не аттестована. Не установлены нормы точности измерений – предел допускаемого значения погрешности измерений содержания ксенобиотиков, который устанавливается на основе оценки технических, экономических, *медицинских*, экологических и других возможных последствий неточности измерений (анализа) [6]. Оценка правильности результатов (величины возврата известных ко-

личеств ксенобиотиков) не учитывается в формулах расчета результатов анализа. Процент возврата введен в формулу расчета результатов анализа только в 3,5 % рассмотренных методик определения остатков пестицидов и в 1 % методик определения веществ, мигрирующих из полимерных материалов. Не разработаны методические указания по определению процента возврата и его учету при оценке результатов анализа. В большинстве методик отсутствует процедура подтверждения результатов анализа альтернативным аналитическим методом. В более, чем половине методик по определению остатков пестицидов в качестве «количественного» метода используется тонкослойная хроматография с визуальной оценкой результатов анализа. В случае методик определения веществ, мигрирующих из полимерных материалов эта цифра приближается к 2/3.

Таким образом очевидно, что для повышения качества исследований по определению остатков ксенобиотиков заинтересованные министерства и ведомства должны принять неотложные меры по внедрению вышеописанных критериев качества в практику контроля. Только неукоснительное следование этим критериям может повысить вероятность получения достоверных результатов о содержании ксенобиотиков в сельскохозяйственном сырье, продуктах питания и объектах окружающей среды и поднять практическую значимость действий на основании этих результатов, направленных на уменьшение неблагоприятного воздействия ксенобиотиков на человека и окружающую среду.

Литература

1. Ashauer S. //Pesticide chemistry:advances in international research, development and legislation; proceeding of the Seventh International Congress of Pesticide Chemistry (IUPAC). Hamburg 1990/ed. by Frehse H. 1 ed. Weinheim; New York; Basel; Cambridge:VCH, 1991, p. 361.
2. Чмиль В. Д. Разработка хроматографических методов анализа хлор- и азотсодержащих пестицидов в природных водах для гигиенических исследований/ Автореферат дис. . . док. биол. наук, М., 1989, 44 с.
3. Horman W. D. Quality criteria in Environmental residue analysis//Ciba Crop Protection Division. Basel, Switzerland, 1994.
4. Байерман Л. Определение следовых количеств органических веществ. М. Мир, 1987, с. 58.
5. Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. Справочное издание. Под ред. М.А.Клисенко. М., Колос, 1983, с. 261.
6. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. ГОСТ 8. 010-90. М., Издательство стандартов, 1991.

СКРИНИНГ АЛЛЕРГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НЕОТВЕРЖДЕННЫХ И ОТВЕРЖДЕННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОДУКТОВ

В.В.Шевляков, Г.И.Эрм

Белорусский НИ санитарно-гигиенический институт,
г. Минск

Непременным этапом токсикологического эксперимента оценки безопасности разнообразных полимерных продуктов, материалов и изделий из них является изучение аллергенных свойств. Однако наиболее распространенный и надежный метод определения аллергенности химического вещества на модели внутрикожной сенсибилизации морских свинок (О.Г.Алексеева, А.К.Петкевич, 1972) не удовлетворяет требованиям экспресс-исследования, т.к. неэкономичен и довольно длителен.

В процессе изучения различных веществ с использованием разнообразных моделей воспроизведения сенсибилизации мы остановились на методе индукции сенсибилизации при введении вещества с полным адъювантом Фрейда (ПАФ), при котором не происходит активации Т-супрессорного звена иммунитета, в результате чего возможно усиление кожных аллергических реакций и выявление сенсибилизации даже к слабым химическим аллергенам (А.Д.Черноусов, 1987). Нами усовершенствован данный метод с использованием нелинейных белых мышей, которым внутрикожно в основание хвоста животного вводится стандартная доза (0,6 мг/кг) изучаемого вещества в объеме 0,06 см³ в смеси 1:1 с ПАФ и последующем выявлении сенсибилизации на 5–6 сутки аллергологическими методиками *in vivo* и *in vitro*.

Для выявления гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) наиболее объективной методикой оказался тест опухания уха животного (ТОУ по Gad et al., 1986). Разрешающая доза изучаемого вещества (1–10 % растворы на ацетоне, спирте, диметилсульфоксиде и т.д.) наносится по 0,025 см³ на обе стороны стандартного участка уха сенсибилизированных и контрольных животных. Результаты ТОУ определяют по разнице

в толщине уха, измеряемой микрометром до и через 24 часа после тестирования. С целью элиминации влияния на оценку ГЗТ по абсолютным результатам ТОУ в контроле и в опыте неспецифических факторов (раздражающего действия) и определения интегрального критерия оценки ГЗТ по частоте и выраженности реакций кожи корреляционно-регрессионным анализом результатов сопоставления информативности и чувствительности ТОУ с капельными кожными пробами ($r=0,997$) и клеточными аллергологическими тестами ($r=0,81-0,92$) обоснован интегральный показатель ТОУ с бальной шкалой оценки: абсолютные величины теста в 10^{-2} мм с градацией 3–7, 8–12, 13–17, 18–22, 23 и более соответствует оценке 1, 2, 3, 4 и 5 баллов. Методика ТОУ с интегральной бальной оценкой результатов объективна, нетрудоемка, универсальна (возможно использование на животных разных видов и масти), позволяет получить сопоставимые результаты с другими методиками аллергодиагностики, оценить (классифицировать) аллергенную активность вещества, изучать окрашивающие кожу препараты и т.д.

Широкой апробацией экспресс-метода изучения аллергенных свойств на белых мышах с известными химическими аллергенами (ДНХБ, хромом, эпоксидными и дициандиамидаформальдегидсодержащими смолами, замасливателями стекловолокна) и 37 новыми химическими соединениями установлено, что он позволяет моделировать и выявлять сенсibilизацию любых химических веществ, даже водонерастворимых, многокомпонентных и полимерных продуктов в большом диапазоне доз гаптена (в зависимости от его активности от 1 до 200 мкг) и в короткие сроки (через 6–7 дней), значительно более экономичен, чем модель на морских свинках.

Использование стандартных, эффективно сенсibilизирующих доз вещества (0,6 мг/кг) и объективного ТОУ позволяет по критериям частоты животных с положительным ТОУ и уровню статистической достоверности различий выраженности кожной реакции в опыте и контроле дать скрининговую оценку аллергенной активности и классифицировать изучаемое вещество. Так, к сильным химическим аллергенам (1 класс аллергенной активности) относят вещества, сенсibilизирующие более 75 % опытных животных (при количестве белых мышей в группах не менее 12) с достоверностью различий уровней показателя ТОУ в опыте и контроле по критерию «Х» при $P<0,01$. К выраженным аллергенам (2 класс) относят вещества, сенсibil-

билизирующие более 50 % опытных животных с различием среднегрупповых уровней показателя ТОУ по отношению к контролю при $P < 0,05$; умеренным (3 класс) – при положительных тест-реакциях у половины и более животных опытной группы, но при статистической достоверности различий с контролем ($P < 0,05$) только по критерию 1, а к слабым (4 класс) – при регистрации положительного ТОУ у более 25 % опытных белых мышей и отсутствии достоверных различий с контролем.

Более того, данный экспресс-метод дает возможность изучения возможной сенсибилизирующей способности отвержденных полимерных материалов, которые могут оказывать аллергенное действие на организм за счет миграции из них в окружающую среды остаточных количеств непрореагировавших во время синтеза или отверждения химических веществ, обладающих сенсибилизирующим действием (мономеры, вспомогательные и промежуточные продукты синтеза). Причем для воспроизведения сенсибилизации используют 3-х суточную вытяжку из полимера в физиологический раствор, вводя белым мышам внутрикожно эмульсионную смесь 0,07 см³ вытяжки и 0,03 см³ ПАФ. Для выявления ГЗТ применяют внутрикожные провокационные методы тестирования – в подушечку задней лапы или разработанный нами метод внутрикожного введения разрешающей дозы вещества в ухо животным с последующим определением ТОУ. Следует учитывать, что тестированием животных только вытяжкой из полимера можно получить некорректные результаты, т.к. количество мигрирующих в вытяжку веществ часто недостаточно для выявления гиперчувствительности замедленного и/или немедленного типов. Поэтому в методиках аллергодиагностики *in vivo* и *in vitro* в качестве тест-гаптенов необходимо использовать в чистом виде химические аллергены, или превалирующие в количественном отношении мигрирующие вещества, определяемые на основании результатов санитарно – химического анализа вытяжки. По выраженности и статистической достоверности различий показателей тестирования в опыте и контроле судят не только об отсутствии или наличии сенсибилизирующей активности мигрирующих в вытяжку веществ, но и определяют те вещества, которые могут являться основными инициаторами гиперергического иммунного ответа.

При изучении однотипных отвержденных полимеров с разным содержанием мигрирующих в модельные среды вредных аллергизирующих веществ экспресс-методом внутрикожной сенсибилизации белых мышей можно объективно установить по-

роговые и недеиствующие по сенсублизурующему действию количества выделяющихся аллергенных веществ и обосновать их ДКМ в полимерных материалах. Изучение искусственных и синтетических волокон отдельно и в разных сочетаниях дает возможность обосновать аллергобезопасные количественные пропорции их смесок для изготовления материалов, предназначенных для разных слоев одежды, игрушек и других изделий в зависимости от сенсублизурующей активности и количества химических веществ, мигрирующих из волокон и материалов в вытяжки.

Данные методические подходы широко апробированы с различными полимерными продуктами, материалами и волокнами, а также изделиями из них, использованы для разработки СанПиН «Критерии гигиенической безопасности искусственных и синтетических волокон».

УДК 615.9:616.15

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ГЕМАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПЕСТИЦИДІВ ПРИ ЇХ ГІГІЄНІЧНОМУ НОРМУВАННІ

В.Г.Шуляк

Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І.Медведя,
м. Київ

В вітчизняній та зарубіжній літературі описані випадки розвитку гематологічних захворювань у людей, що перенесли гостре отруєння чи мали тривалий професійний контакт з деякими окремими пестицидами або їх комбінаціями. Це полідефіцитні, перніціозна, гіпо- та апластична анемії, агранулоцитоз, мієлобластна лейкемія [1–8]. Ряд цих захворювань, що виникли в результаті інтоксикації пестицидами, не має класичної клінічної картини, діагностика їх складна, а терапія часто не-ефективна.

Система крові – одна з найбільш рухомих та чутливих систем організму. Кров зв'язує всі органи і системи організму, відображує порушення в них і є доступним середовищем для

© В.Г.Шуляк, 1998

досліджень. Гематологічні дослідження є обов'язковою складовою в комплексі токсикологічних досліджень пестицидів при їх гігієнічному нормуванні і регламентації в об'єктах невідомого середовища.

При оцінці впливу нових пестицидів на систему крові використовуються, в основному, показники загального аналізу периферичної крові, що включає вимірювання рівню гемоглобіну, підрахунок кількості еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, розрахунок коефіцієнтів червоної крові, іноді деякі додаткові показники – гематокрит, кількість тромбоцитів, ретикулоцитів. Дослідження процесів кровотворення проводились при дії поодиноких пестицидних препаратів. Це пов'язано, з одного боку, з тим, що методи дослідження гемопоєзу в основних кровотворних органах – кістковому мозку, селезінці, лімфовузлах являються трудомісткими та потребують високої кваліфікації гематолога. Тим паче, що при дії хімічних речовин іноді змінюються морфологічні характеристики клітин. З другого боку, результати вивчення показників периферичної крові не завжди відображують стан кровотворної системи загалом, особливо при дії малих рівнів хімічних речовин. Разом з тим, як показали результати наших досліджень [9–12], при інтоксикації деякими пестицидами виникає пригнічення гемопоєзу в кістковому мозку, іноді на ранніх стадіях диференціації клітин. Ці порушення проявляються як в гострому експерименті при дії високих доз пестицидів ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$), так і в хронічному на рівні $1/100$, $1/1000 \text{ ЛД}_{50}$. Зміни показників периферичної крові при цьому можуть бути нерізкими або знаходитися в межах фізіологічних коливань. Наприклад, пригнічення еритропоєзу в кістковому мозку на рівні поліпотентної клітини-попередника може проявлятися зменшенням рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів на 9–15 % (в гострому експерименті), в хронічному на цей процес може вказувати тільки значна ретикулоцитопенія. Це положення обумовлено тим, що для експериментальних тварин (щурі, миші, морські свинки, кролики) є характерним захисне екстрамедулярне кровотворення [13–14], яке має здатність компенсувати показники периферичної крові при дії гематотоксичного агента. У людей екстрамедулярне кровотворення має місце в ембріональному періоді. Виникнення позакістковомозкових очагів кровотворення, зокрема в селезінці, у дорослих людей спостерігається при диспластичних та лейкозних процесах [15, 16]. Враховуючи останнє, при екстраполяції експериментальних даних дослідження периферичної крові

під впливом пестицидів, що одержані на гризунах, на людину необхідно враховувати неповну адекватність цих експериментальних моделей.

В зв'язку з вищевказаним, для встановлення можливого механізму порушень в системі крові при дії пестицида гематологічні дослідження на лабораторних тваринах необхідно обов'язково проводити в гострому експерименті з одноразовим надходженням препарату в дозі $1/2 \text{ ЛД}_{50}$. Терміни досліджень в цих дослідках повинні охоплювати весь час процесу кровотворення в кістковому мозку – від поліпотентної клітини-попередника до зрілих клітин крові. Дослідження крові необхідно проводити в динаміці – через 1, 3, 7, 14 добу після введення пестициду та в разі необхідності в відновлювальний період – 21 добу. Якщо в периферичній крові в даному досліді виявлено зменшення або значне та стійке збільшення кількості клітин будь-якого ростка, необхідно досліджувати процеси гемопоєзу в основних кровотворних органах – кістковому мозку та селезінці.

Оцінку процесів гемопоєзу в кістковому мозку проводять на основі морфологічного аналізу та підрахунку мієлограми, загальної кількості мієлокаріоцитів, в селезінці – спленограми, а також урахування кількості мітозів, розрахунку індексів зрілості клітин та співвідношення еритроїдних і лейкоцитарних елементів.

Для такого препарату, що ушкоджує процеси проліферації і диференціації кісткомозкових клітин в гострому експерименті, необхідно вивчення гемопоєзу в хронічному експерименті з метою встановлення порогових та недіючих рівнів при обґрунтуванні ДДД.

Література

1. Польшенко В.И. Отравления пестицидами по данным мировой литературы // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений: Материалы 4-ой Всес. науч. конф. по гигиене и токсикологии пестицидов, 11-14 июня 1968 г. /Под ред. Л.И.Медведя. –Киев: ВНИИГИНТОКС, 1968. –Вып. 6. –С. 61–72.
2. Каган Ю.С. Общая характеристика отравлений /Под ред. М.Л.Тараховского. –Киев: Здоров'я, 1973. –С. 5–14.
3. Буркацкая Е.Н., Лысина Г.Г., Карпенко В.Н. Лабораторная диагностика интоксикаций пестицидами. –М.: Медицина, 1978. –128 с.
4. Справочник по профессиональной патологии/Под ред. Л.Р.Грацианской, В.Е.Ковшило, –Л.: Медицина, Лен. отд-е, 1981. –373 с.
5. Rugman F.P., Cossick R. Aplastic anemia associated with organochlorine pesticide: case reports and review of evidence. –J. Clin. Pathol., 1990. –43(2). –P. 98–101. –

6. Konopska L., Gorski T., Zdiechowska H. et al. Spostrzezenia kliniczne dotyczace niedokrwistosci aplastycznej wywolanej przez weglowodory chlororganiczne. -Pol. tyg. lek., 1982. -37 (34-35). -P. 1003-1006.
7. Roberts H.J. Aplastic anemia and red cell aplasia due to pentachlorophenol. - South. Med. J., 1983. -76 (1). -P. 45-48.
8. Morgan Donald P., Stockdale Earl M., Roberts Robert J. et al. Anemia associated with exposure to lindane. -Arch. Environ Health, 1980. -35 (5). -P. 307-310.
9. Шуляк В.Г. Принципы экспериментальной оценки гематотоксического действия пестицидов на примере влияния циклофоса и плондрела на систему крови // Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. -Киев: 1989. -Вып. 19. -С. 130-134.
10. Shulyak V.G. Combined and isolated effect of pesticides on blood system // Health, Safety and Ergonomic Aspects in Use of Chemicals in Agriculture and Forestry. Processings of the XII Joint CIGR, IAAMRH, IUFRO intern. symp., 8-11 June 1993. -Kiev. -P. 219-224.
11. Shulyak V.G. Hypoplasia of bone marrow as result of combined influence of phosphororganic pesticides and pyrethroides // 6th Intern. congress European association for veterinary pharmacology and toxicology. -Edinburg, Scotland, August 7-11, 1994. -P. 78-79.
12. Shulyak V.G. Hematologic effects of some pesticides, depending on chemical structure // Pharmacology and Toxicology. EUROTOX, 97, Diversification in Toxicology: Man and Environment. -Aarhus, Denmark, June 25-28, 1997. -P. 111-112.
13. Maximow A., Bloom W. A textbook of histology. -London, 1957. -P. 194-198.
14. Дымшиц Р.А., Захаров Ю.М., Недоспасов В.О. и др. Селезенка и эритропоэз // Вопросы реактивности физиологических систем организма / Материалы 8 конф. Уральского межобластн. об-ва патофизиологов. -Свердловск, 1972. -С. 13-15.
15. Турбина Н.С. Гемодепрессии - предлейкоз // Актуальные проблемы клинической онкологии. -М., 1982. -С. 177-178.
16. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Депрессии кроветворения. -М.: Медицина, 1987. -256 с.

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ГИГИЕНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ЗАМАСЛИВАТЕЛЕЙ СТЕКЛОВОЛОКНА

Г.И.Эрм, В.В.Шевляков, А.А.Ушков

Белорусский НИ санитарно-гигиенический институт,
г. Минск

Для производства стекловолокна, используемого для изготовления различных стеклопластиков и других стекловолокнистых материалов, применяют многокомпонентные композиции замасливателей (ЗС). Они представляют смесь нескольких химических соединений (5–12) разной структуры с заданными технологическими свойствами, эмульгированных в воде в количестве каждого от 0,1 до 7 %. Причем в композиции прямых ЗС входят, как правило, несколько веществ неотвержденной полимерной структуры – эпоксидные (ТЭГ, ДЭГ, ЭД-5), полиэфирные, дициандиамидаформальдегидуксусная (ДЦУ) и прочие смолы, полиэтиленгликоль, политерпены, сложные эмульгаторы (синтанолы, ОС-20) и т.д. При использовании в производстве ЗС воздух рабочей зоны загрязняется пара-газо-аэрозольной смесью (ПГАС) их компонентов и продуктов деструкции, а у работающих регистрируется высокий уровень заболеваемости с ВУТ и профессиональной патологии со стороны кожи, органов дыхания, системных поражений преимущественно аллергического генеза.

В связи с этим изучены особенности биологического действия ряда новых прямых СВ №№ 78к, 76 и 39. Рецептуры данных ЗС отличаются некоторыми компонентами и их содержанием.

При однократных внутрижелудочных и ингаляционных воздействиях в максимально возможных дозах и концентрациях ЗС не вызывали гибели животных разных видов, проявляли умеренно раздражающее кожу действие, слабо выраженные кожно-резорбтивные и кумулятивные свойства на уровне функциональных эффектов в основном со стороны некоторых показателей нервной и гепато-билиарной систем.

При хронической 4-месячной затравке данными ЗС в концентрации ПГАС на уровне $0,5 \text{ мг/м}^3$ (по характерному компоненту дициандиамидаформальдегидной смоле – ДЦФС) у лабораторных животных (белые крысы и морские свинки) установлены чаще однотипные сдвиги ряда показателей, характеризующие некоторые изменения функционального состояния в основном гепато-билиарной и мочевыделительной систем. Подобные сдвиги весьма схожи по характеру и направленности с выявленными у подопытных животных, подвергавшихся хроническому воздействию ДЦФС (ПДК $0,2 \text{ мг/м}^3$, 2 класс опасности). Однако после восстановительного периода большинство показателей или нормализовались, или их уровни не выходили за пределы границ физиологической нормы ($1,5\text{--}2$ сигм контрольных величин).

Следовательно, в испытанных концентрациях ЗС практически не проявляют токсического действия, а концентрация на уровне $0,5 \text{ мг/м}^3$ по ДЦФС является подпороговой по токсичности данных композиций. Снижение ингаляционной концентрации аэрозоля ЗС до уровня $0,1 \text{ мг/м}^3$ вообще не вызывало в хроническом эксперименте у подопытных крыс каких-либо существенных сдвигов изученных показателей различных систем и органов во все сроки исследования.

Изученные композиции ЗС при внутрикожном введении в ухо морским свинкам в одинаковых дозах (по 200 мкг) вызывали сенсibilизацию большинства опытных животных ($6\text{--}7$ из 8) с выраженностью кожных реакций при тестировании ЗС соответственно $1,7 \pm 0,37$ балла на ЗС № 78к, $1,5 \pm 0,39$ балла на ЗС № 76 и $1,2 \pm 0,27$ балла на ЗС № 39 с достоверностью различий с контролями при $P < 0,01$ (по критерию «Х»). Перекрестным кожным тестированием животных основными ингредиентами установлено, что ведущими алергенными компонентами в ЗС № 78к является эпоксисмола ТЭГ-10 ($1,6 \pm 0,32$, $P < 0,05$) и ДЦФС ($0,6 \pm 0,24$ балла, $P < 0,05$), а в ЗС № 76 и 39 – ДЦФС (соответственно $0,6 \pm 0,24$ и $0,9 \pm 0,27$ балла, $P < 0,05$).

Это подтверждается и высокими уровнями индукции специфических клеточных и гуморальных аллергодиагностических реакций.

Данные компоненты – с сильной сенсibilизирующей способностью, а также потенцирующий характер иммуномодулирующих взаимодействий их с другими алергенными и раздражающими веществами в смеси, преимущественно определяют выраженную алергенную активность содержащих их ЗС, которые между собой различаются несущественно.

При месячном ингаляционном воздействии ЗС на морских свинок была установлена прямая зависимость снижения выраженности сенсibilизирующего эффекта от величины уменьшающихся концентраций аэрозоля ЗС по ведущему аллергенному компоненту ДЦФС.

Вместе с тем, в практически одинаковых субпороговых по токсическому действию концентрациях аэрозолей ЗС на уровне $0,5 \text{ мг/м}^3$ (по ДЦФС) они вызывали сенсibilизацию морских свинок ($P < 0,05$), а частота и выраженность аллергологических тест-реакций как на отдельные композиции, так и на один и то же ведущий аллергенный компонент ДЦФС были близки. Но на все ЗС они существенно превышали таковые в экспериментах на животных,

подвергавшихся изолированному ингаляционному воздействию нативного препарата ДЦФС в той же концентрации, которая для смолы являлась пороговой по сенсibilизирующему эффекту (В.В.Шевляков, 1996). Этот важный феномен, учитывая подобные полученные ранее результаты при внутрикожном, эпукутанном и ингаляционном воздействии ряда других аллергенных многокомпонентных композиций (В.В.Шевляков, 1997), объясняется потенцированием аллергенных эффектов ДЦФС и других компонентов в аэрозольной смеси замасливателей. Причем данный эффект при снижении концентраций аэрозолей изучаемых ЗС до уровня $0,1 \text{ мг/м}^3$ по ДЦФС не являлся, т.к. только у 1–2 из 10 морских свинок регистрировались слабые и недостоверные уровни кожных реакций при отсутствии положительных результатов со стороны других аллергодиагностических тест-реакций (аналогично и в контрольных группах).

Следовательно, данные концентрации изучаемых ЗС по ведущему аллергенному компоненту являются недействующими по сенсibilизирующему эффекту и в принципе алергобезопасными. Однако следует учитывать весьма характерную небольшую разбежку в эффективных и недействующих сенсibilизирующих концентрациях аэрозолей этих ЗС, обладающих выраженной аллергенной активностью (коэффициент специфического ингаляционного действия 4,1–4,4). На основании этого целесообразно применение коэффициента запаса к установленной недействующей по сенсibilизирующему эффекту концентрации на уровне. Следовательно, концентрацию аэрозолей ЗС № 78к, 76 и 39 на уровне $0,05 \text{ мг/м}^3$ по ведущему аллергенно-

му компоненту смеси ДЦФС можно рекомендовать как групповую ПДК этих композиций в воздухе рабочей зоны с отметкой «аллерген».

Таким образом, особенностью биологического действия изученных многокомпонентных композиций замасливателей № 78к, 76 и 39 является выраженная аллергенная активность, определяемая ведущим аллергенным компонентом и потенцирующим характером иммуномодулирующих взаимоотношений с другими химическими соединениями смеси. Эффективные по сенсибилизирующему эффекту уровни ингаляционного воздействия ЗС, обладающие выраженной сенсибилизирующей активностью, находятся ниже порогов их токсического действия, а величина недействующей концентрации аэрозолей этих ЗС по ведущему аллергенному компоненту с учетом коэффициента запаса может быть рекомендована как групповая их ПДК в воздухе рабочей зоны.

УДК 615.9:668.481+664.144

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ВИТЕРОЛА НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ БЕЛЫХ КРЫС

Е.С.Юркевич, Л.В.Половинкин

Белорусский научно-исследовательский санитарно-гигиенический институт, г. Минск

Витерол (смесь моно- и бициклических терпеноидных спиртов) предназначен для многотоннажного применения в качестве антимикробного средства в различных отраслях промышленности, сельском хозяйстве, медицине, быту. Ранее проведенными исследованиями показано, что витерол в условиях подострого и хронического поступления в организм вызывает изменения концентрационной и выделительной функций почек у белых крыс [1].

С целью уточнения механизмов развития нефротропных эффектов витерола проведено изучение функционального со-

стояния почек белых крыс при воздействии препарата на фоне сулемовой нагрузки, которая изолированно используется в качестве модели для индукции острой почечной недостаточности [2], вызывая потенциально обратимые нарушения гемостатической функции почек токсического характера.

Материалы и методы.

Эксперименты проведены на 7 группах половозрелых белых крыс (по 7–12 животных в каждой): 1-я группа – биологический контроль (вода, подкожно и внутривентрально); 2-я группа – витезол 1/10 LD₅₀ внутривентрально; 3-я и 4-я группы – подкожное введение сулемы в дозах 7,5 мг/кг и 3,5 мг/кг соответственно; 5-я группа – сочетанное воздействие сулемы (7,5 мг/кг, подкожно) и витезола (1/2 LD₅₀, внутривентрально); 6-я группа – сочетанное воздействие сулемы (3,5 мг/кг, подкожно) и витезола (1/10 LD₅₀, внутривентрально) и 7-я группа – сочетанное воздействие сулемы (3,5 мг/кг, подкожно) и витезола (1/20 LD₅₀, внутривентрально). Изучали показатели мочи и сыворотки крови, характеризующие состояние выделительной (общий белок, хлориды, мочевины, креатинин) и концентрационной (суточный диурез, плотность, pH, ионы калия и натрия) функции почек, которые определяли общепринятыми методиками [3, 7].

Результаты и обсуждение.

Установлено, что однократное подкожное введение сулемы в дозах 3,0 и 7,5 мг/кг индуцирует в течение 24 часов развитие острой почечной недостаточности (ОПН) с олигурическим компонентом. Так, сулема в дозе 7,5 мг/кг вызывает анурию у 58,3 % взятых в опыт крыс, а также выраженную протеинурию, гипермочевин- и гиперкреатининемию, гипертрофию почек. Аналогичные изменения, но проявляющиеся с меньшей интенсивностью, отмечаются и при воздействии токсиканта в дозе 3,5 мг/кг. При однократном внутривентральном введении витезола в дозе 1/10 LD₅₀ (290,0 мг/кг) наблюдается статистически значимое ($P < 0,05-0,01$) снижение концентрации белка в моче, повышение, по сравнению с контролем, содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови подопытных животных. Введение витезола в дозах 1/2 LD₅₀ (1450,0 мг/кг) и 1/10 LD₅₀ (290,0 мг/кг) на фоне сулемовой нагрузки способствует развитию эффектов потенцирования нефротоксичности, что проявилось существенным снижением диуреза (вплоть до анурии) и более выраженными, чем при изолированном действии ксенобиотика, изменениями в функциональном состоя-

нии почек (протеинурия, гипермочевинемия, увеличение концентрации Cl^- и Na^+ в плазме крови). Дальнейшее развитие ОПН характеризуется стойким увеличением удельного веса мочи (3 гр. – 100,4 %; 5 гр. – 101,81 %; 6 гр. – 101,3 %; 7 гр. – 100,3 %) и значительным увеличением ее щелочности у животных, подвергшихся сулемовой нагрузке – 3 гр. (7,5 мг/кг сулемы) на 11,63 % и 4 гр. (3,5 мг/кг сулемы) на 10,07 %.

В дозе ($1/20 \text{ ЛД}_{50}$ – 145,0 мг/кг) витерол в некоторой степени нивелирует проявления нефропатии, вызываемые сулемой. Так, у подопытных крыс уровень протеинурии и концентрация мочевины в сыворотке хотя статистически значимо и превышает аналогичные показатели в контроле, тем не менее, их величины были ниже, чем у получавших сулемовую нагрузку. При этом, содержание креатинина в сыворотке крови регистрируется даже ниже, чем в контроле.

Выраженная альбуминурия, обусловленная токсическим поражением тубулярного аппарата почек (острый тубулярный некроз) [4], статистически достоверно регистрируется во всех опытных группах – в 7,4 раза (3 гр.); в 3,4 раза (4 гр.); в 9,3 раза (5 гр.); в 10,6 раза (6 гр.) и в 4,8 раза (7 гр.), и как следствие этого увеличению экскреции белка с мочой (в 13,19; 1,17; 10,03; 1,42 раза соответственно). В сыворотке – нормопротеинемия, и только в группе 6 (3,5 мг/кг сулемы + $1/10 \text{ ЛД}_{50}$ продукта) наблюдается увеличение общего белка в сыворотке крови на 12,5 % по сравнению с контролем. Указанная закономерность описана в литературе и характерна для ОПН, при которой компонентами уремических токсинов блокируются активные центры цитохрома P-450 и значительно угнетается активность монооксигеназной системы печени, ведущая к снижению процессов биосинтеза белка (гепаторенальный синдром) [5].

В ходе эксперимента четко прослеживается нарушение экскреторной функции клубочков, патофизиологическим проявлением которой является нарушение и задержка выведения из организма продуктов азотистого обмена и повышение их концентрации в крови. Наблюдаемые мочевинемия в группах 3, 5, 7 соответственно в 4,3; 5,3 и 2,0 раза по сравнению с контролем, а также креатининемия в группе 2 (в 2,13 раза) указывают на нарушение работы почечного фильтра. Уровень хлоридов в сыворотке подопытных животных (группы 3–5) статистически достоверно превышает контрольный уровень соответ-

ственно на 28,3 %; 32,1 % и на 37,9 % (5 гр.). Аналогичные увеличения содержания и экскреции мочевины, креатинина, хлоридов отмечаются и в моче.

Геморенальные пробы, характеризующие интенсивность основных функций нефрона – фильтрацию, реабсорбцию, секрецию, почечное кровообращение – свидетельствуют о достаточно высокой компенсаторной способности почек в ходе эксперимента. Так, скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина) остается нормальной или увеличенной в гр. 4 (в 8,48 раза) и в гр. 7 (в 10,44 раза), а скорость канальцевой реабсорбции варьирует – клиренс хлоридов увеличен (гр.3 – в 7,5 раза; гр. 5 – в 2,83 раза) при максимальных токсических дозах – сулема (7,5 мг/кг) и сулема (7,5 мг/кг)+витерол ($1/2 DL_{50}$); клиренс мочевины при максимальной токсической дозе снижен в 3,2 раза (гр.3) и повышен в 3,5 раза (гр. 4).

Относительный коэффициент массы почек у крыс 6 группы снижен по сравнению с контролем на 12,57 %, что, вероятнее всего, обусловлено поражением интерстиция, которое заканчивается сморщиванием почек и развитием хронической почечной недостаточности.

Для диагностики ОПН очень важны показатели катионного состава мочи, плазмы, эритроцитов. Необходимое равновесие между Na^+ и K^+ поддерживается и обеспечивается многими транспортными системами, функционирующими интегрированно и эффективно в почечных канальцах. По данным литературы центральное место в реабсорбции Na^+ отводится базолатеральной Na , K -АТФ-азе, которая выдавливает Na^+ из клетки в кровь, поддерживая низкую концентрацию Na^+ в клетках и генерирует и поддерживает высокую концентрацию K^+ в клетках [6].

Исследованиями установлено, что содержание ионов Na^+ в моче подопытных крыс достоверно увеличено в группах 3, 4 и 7 соответственно в 2,8; 2,7; 2,3 раза и снижено в группе 6 – в 4,5 раза; эмиссия ионов Na^+ с мочой, при этом, не отличается от контроля. Содержание ионов K^+ в моче увеличено по сравнению с контролем в 2,51 раза в группе 5, выделения K^+ – отмечается на уровне контрольных величин. Содержание ионов Na^+ в плазме крови подопытных животных (группы 3, 4, 5, 7) увеличено соответственно на 12,2 %; 7,9 %; 15,6 % и 8,1 %. Концентрация ионов K^+ в плазме снижена по сравнению с контролем на 16,11 % (группа 3) и 12,9 % (группа 5). Содержание

ионов Na^+ в эритроцитах снижено в группах 3, 6 и 7 соответственно на 34,1; 39,6; 24,1 %, а ионов K^+ – в группе 6 (на 11,9 %).

Таким образом, проведенные исследования позволяют констатировать:

- Витерол в токсических дозах $1/2$ и $1/10 \text{ ЛД}_{50}$ в условиях острого опыта потенцирует нефротропные эффекты, индуцируемые сулемовой нагрузкой;

- в субтоксической дозе Витерол ($1/20 \text{ ЛД}_{50}$) снижает степень токсического влияния сулемы на функциональное состояние почек, а наблюдаемые при этом изменения можно характеризовать как проявления адаптационно-приспособительных процессов в организме экспериментальных животных;

- выявленные в условиях сулемовой нагрузки особенности влияния витерола на выделительную и концентрационную функции почек необходимо учитывать при гигиеническом регламентировании ксенобиотика в объектах окружающей среды.

Литература.

1. Половинкин Л.В., Талапин В.И., Юркевич Е.С. и др. Токсиколого-гигиенические аспекты производства и применения в народном хозяйстве терпеновых соединений. – Современная методология решения научных проблем гигиены: Сб. научных трудов/Под ред. проф. С. М. Соколова, В.И.Талапина –Мн: Беларуская навука, 1997. –С. 166–175.
2. Гуляев В. Г., Денисенко П.П., Глызин В. И. К механизму действия биофлавоноида леснефлана и антигипоксанта ТБ-4 на азотистый обмен у животных с острой почечной недостаточностью. //Экспер. и клинич. фармакология. –М., 1992. –Т. 55. –№ 4. –С. 20–22.
3. Меньшиков В. А. Лабораторные методы исследования в клинике/ Справочник. –М., 1987.
4. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. //Терапевт. архив. –1986. –Т. LVIII. –№ 8. –С.135–139.
5. Хакимов З.З., Краковский М.Э., Печникова Л.В. Состояние монооксигеназной системы печени при экспериментальной острой почечной недостаточности/докл. Академии наук Уз.ССР. –Ташкент, 1988. –С. 61–62.
6. Питканен Э. Роль клинической лаборатории в оценке канальцевой функции почек//Лаб. дело. –1991. –№ 12. –С. 16–20.
7. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. –Мн., 1976.

Зміст

Антомонов М.Ю., Русакова Л.Т., Вашкулат Н.П., Пальгов В.И. Прогнозирование изменения здоровья детского населения Украины при действии пестицидов, минеральных и органических удобрений методами математического моделирования	3
Антонович Е.А., Подрушняк А.Е. Совершенствование методологии оценки риска, связанного с применением пестицидов, с учетом возрастной чувствительности детей ...	10
Hmayak Avagyan. New biochemical approaches in environmental toxicology: balance of oxygen radicals and protective systems	21
Баглій Є.А., Кривенко Н.Є. Вплив ксенобіотиків на формування протипухлинної резистентності організму за онтогенезу, як складова оцінки онкогенної небезпеки агрохімікатів	25
Балан Г.М., Иванова С.И., Бабич В.А., Вознюк В.В. Острые отравления пестицидами у свекловодов	32
Бардов В.Г., Сучков Б.П., Некрасова Л.С., Степаненко Г.П., Омельчук С.Т. Методичні аспекти вивчення впливу антропогенного забруднення навколишнього середовища на здоров'я населення	38
Баркатина Е.Н., Перцовский А.Л., Мурох В.И., Коломиец Н.Д., Шуляковская О.В., Барков С.П., Венгер О.Н. Применение капиллярной газожидкостной хроматографии для определения хлороорганических ядохимикатов в муке и зернопродуктах	43
Барсельянц Г.Б., Арзуманян А.Г. Вопросы гигиенического регламентирования применения отходов промышленного производства (ОПП) и осадков сточных вод (ОСВ) в качестве удобрений	47
Беляева И.В. Метод экспресс-определения фенола в воздухе рабочей зоны при производстве фенопластов	52

Богдан А.С. Методы токсиколого-гигиенических исследований с использованием в качестве тест-объекта <i>Tetrahymena Pygiformis</i>	57
Бунятян Ю.А., Погосян С.Б., Петросян М.С. Эколого-гигиеническая значимость правильного применения ингибиторов нитрификации в сельском хозяйстве	62
Бунятян Ю.А., Погосян С.Б., Петросян М.С., Джагацпаян С.А. Токсико-кинетические исследования некоторых ингибиторов нитрификации (ИН) в организме теплокровных	65
Ванханен В.Д., Выхованец Т.А., Денисенко В.И., Гончаров Г.Я., Черенков В.М. Контаминация биосферы токсическими химическими веществами и здоровье населения в промышленно развитом Донецком регионе	69
Вековщина С.В. Синтетические пиретроиды: основные подходы к оценке нейротоксического действия	73
Великий В.И., Сергеев С.Г. Методические подходы к установлению величины профессионального риска при применении пестицидов	77
Гатицкая Н.Т., Кашлюк А.И. Комплексная оценка старых золошлаковых отходов	84
Є.Г.Гончарук, М.М.Коршун, О.П.Яворовський Експериментальне вивчення та гігієнічна оцінка сумісної дії агрохімікатів та іонізуючого випромінювання	90
Гуньков С.В. Изучение состояния репродуктивной системы у женщин, контактирующих с пестицидами.	95
Гусаревич Н.В., Кедрова И.И. Медико-биологические аспекты оценки качества соевых продуктов	98
Десятик П.И., Половинкин Л.В., Ракевич А.В., Гулин В.В. Токсиколого-гигиеническая паспортизация новых рецептур олиф натуральных и синтетических	103
Жминько П.Г. Некоторые проблемы иммунотоксикологии и методические подходы к оценке вредного действия пестицидов на иммунную систему организма	107

Жмінько П.Г., Лисенко К.О., Янкевич М.В., Кавецька Л.М. Щодо селективної дії регулятора росту рослин івіну	112
Зинченко Д.В. Ттесты оценки состояния здоровья детей в районах интенсивного применения пестицидов	120
Качинський А.Б., Наконечний О.Г., Агаркова Н.В., Савченко С.В. Стійкість екосистем та проблема екологічного нормування в Україні	123
Кириянов Н.А., Стрелков Н.С., Яковлев В.С., Чернышева Т.Е., Малмыгин А.А., Соловьева З.Ф., Белокрылова И.И., Тетелютина Ф.К., Халилова Д.Р. Оценка состояния здоровья населения, проживающего в районе хранения фосфорорганических отравляющих веществ	127
Кокшарева Н.В. Проблема нейротоксического действия фосфорорганических соединений замедленного типа	130
Кравчук О.П. Принципові підходи до гігієнічного регламентування пестицидів з урахуванням їх мутагенної активності	136
Кузьминский С.Н. Современные подходы к оценке безопасности микробных средств защиты растений и стимуляторов роста	142
Левицкий Е.Л., Марченко А.Н., Губский Ю.И., Примак Р.Г. Механизмы генотоксичности фосфорорганических соединений	147
Леоненко О.Б., Авраменко В.Г. Комбінована дія деяких пестицидів різних хімічних класів	152
Лепьошкін І.В., Єрмолова Л.В. Щодо можливості застосування методів QSAR (Quantitative-Structure-Activity Relationship) у токсиколого-гігієнічних дослідженнях пестицидів	157
Лукьянчук В.Д., Кравец Д.С. Модификация кинетики динитрофенольных соединений фенобарбиталом	162
Макарчук Т.Л., Цапко Е.В. Определение дифосфатов в пищевых добавках	166

Маненко А.К., Иванова О.П., Хоп'як Н.А. Постановка експериментальних досліджень з метою оцінки характеру комбінованої дії хімічних речовин при їх послідовному впливі	170
Марцонь Л.В. Гидра, как биологическая модель для прескрининговых исследований пестицидов на тератогенность	175
Митько В.С., Ганева С.Л. Токсикологическая оценка новых биопрепаратов – стимуляторов роста растений	179
Мурадян С.А., Сахкалян Э.О., Бунятян Л.А. Материалы к обоснованию ПДК 2-хлорэтилфосфоновой кислоты в воздухе рабочей зоны	183
Недопитанська Н.М. Експериментальні підходи до вивчення канцерогенної активності пестицидів	186
Некрасова Л.С. Законодавче та нормативне забезпечення санітарно-епідеміологічного нагляду за використанням пестицидів і агрохімікатів	196
Повякель Л.И., Любинская Л.А., Сергеев С.Г. Медико-экологические аспекты при применении регуляторов роста растений	205
Погосян С.Б., Бунятян Ю.А., Петросян М.С. Ингибиторы нитрификации в роли потенциальных загрязнителей воды	210
Половинкин Л.В., Десятик П.И., Ракевич А.В., Гулин В.В. Токсиколого-гигиеническая характеристика новых рецептур смазочно-охлаждающих технологических составов	213
Потапов А.И., Ракитский В.Н., Турусов В.С. В развитие гигиенической классификации пестицидов	217
Пригода Ю.Г., Кульбич Т.С., В.Н.Худова В.Н. Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами, мигрирующими из дорожных вяжущих материалов	221

Сергеева Л.А. Возможность аддитивного взаимодействия фосфорорганических пестицидов и мутагенных факторов	223
Суханов В.В., Путилина О.Н., Петулько С.Н., Теплова Т.Е. Методические подходы к гигиенической оценке синтетических материалов зарубежного производства, предназначенных для горнодобывающей промышленности	227
Спыну Е.И. Принципы оценки и управления профессиональным риском в системе пестицид-окружающая среда-человек	232
Чмиль В.Д. Методические аспекты повышения качества проведения исследований по определению остатков ксенобиотиков в сельскохозяйственном сырье, продуктах питания и объектах окружающей среды	236
Шевляков В.В., Эрм Г.И. Скрининг аллергенного действия неотвержденных и отвержденных полимерных продуктов	243
Шуляк В.Г. Методологічні підходи до оцінки гематотоксичної дії пестицидів при їх гігієнічному нормуванні	246
Эрм Г.И., Шевляков В.В., Ушков А.А. Особенности биологического действия и гигиенического регламентирования многокомпонентных композиций замасливателей стекловолокна	250
Юркевич Е.С., Половинкин Л.В. Методические подходы к оценке влияния витерола на выделительную систему белых крыс	253

