МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Республиканское унитарное предприятие
«Научно-практический центр гигиены»

ЗДОРОВЬЕ
И
ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Том 2

выпуск 25

Минск

2015

УДК [613/614+504.064.2] (476) (082)
ББК 51.1я43
З-46

ISSN 2076-3778

Главный редактор — кандидат медицинских наук, доцент С.И. Сычик
Заместитель главного редактора — доктор медицинских наук, доцент Г.Е. Косяченко
Ответственный редактор — кандидат медицинских наук С.Л. Итпаева-Людчик
Технический редактор — Т.И. Вершило

Редакционная коллегия: С.И. Сычик, к.м.н., доцент; Г.Е. Косяченко, д.м.н., доцент; С.В. Федорович, д.м.н., профессор; В.В. Шевляков, д.м.н., профессор; А.Н. Стожаров, д.б.н., профессор; С.А. Хорева, д.б.н., профессор; Х.Х. Лавинский, д.м.н., профессор; Е.В. Николаенко, к.м.н.; Е.О. Гузик, к.м.н., доцент; Л.М. Шевчук к.м.н., доцент; Т.М. Рыбина, к.м.н., доцент; И.И. Ильюкова, к.м.н.; Ю.А. Соболь, к.м.н.; Т.Н. Пронина, к.м.н.; В.Г. Цыганков, к.м.н., доцент; Е.В. Федоренко, к.м.н., доцент; А.М. Бондарук, к.м.н.; В.А. Зайцев, к.м.н., доцент; О.В. Шуляковская, к.хим.н.; Л.М. Кремко, к.хим.н.; Е.В. Дроздова, к.м.н.; Н.В. Дудчик, к.б.н., доцент; Л.С. Ивашкевич, к.техн.н.; Н.Н. Табелева, к.м.н.; С.Л. Итпаева-Людчик, к.м.н.; Н.А. Ивко, к.б.н.

Рецензенты:
доктор медицинских наук, профессор И.И. Бурак
доктор медицинских наук, профессор В.И. Тернов

Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь. Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С.И. Сычик. — Минск: РНМБ, 2015. — Т. 2, вып. 25. — 252 с.

Сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда» включает результаты научных исследований сотрудников республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», аспирантов, соискателей, докторантов, профессорско-преподавательского состава учреждений образования медицинского, биологического и экологического профилей, учреждений последипломного образования, практической санитарной службы Республики Беларусь, Российской Федерации, Украины, Республики Узбекистан, Республики Польша в области гигиены, профилактической токсикологии и профилактической медицины.

В сборнике освещены актуальные проблемы современной гигиены, профилактической токсикологии и профилактической медицины и смежных с ними дисциплин по гигиенической оценке воздействия среды обитания на здоровье населения, использованию технологии анализа риска, радиационного контроля объектов окружающей среды, гигиеническим аспектам здоровьесбережения учащихся, условиям труда и состоянию здоровья работающих, по токсикологической оценке химических веществ и их смесей, гигиенической оценке продовольственного сырья и пищевых продуктов, изучению статуса питания различных возрастных и профессиональных групп населения, новым методам анализа и установления уровней воздействия факторов среды обитания; мерам профилактики и коррекции нарушений здоровья, мероприятиям по снижению риска для здоровья.

Сборник предназначен для врачей-гигиенистов, врачей-токсикологов, врачей-профпатологов, врачей общей практики, профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений и учреждений последипломного образования взрослых, других специалистов, биологов, научных сотрудников, аспирантов, соискателей, докторантов, студентов высших учебных заведений и учреждений послевузовского образования медицинского, биологического и экологического профилей.

УДК [613/614+504.064.2] (476) (082)
ББК 51.1я43

© Составление. РУП «Научно-практический центр гигиены», 2015.
© Оформление. ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека», 2015.

РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ШАХТЕРОВ В УСЛОВИЯХ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ДОБЫЧИ И МОДЕРНИЗАЦИИ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ УЗБЕКИСТАНА

Адилов У.Х.

Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Реферат. В Республике Узбекистан предусмотрена разработка схем развития и модернизации системы теплоснабжения в 28 крупных городах на 2014–2020 гг., переход от использования природного газа на альтернативный вид топлива (уголь) и увеличение объема добычи угля. Увеличение темпов производства по добыче угля приведет к росту воздействия вредных факторов условий труда и, как следствие, к развитию бронхолегочной патологии. В Узбекистане последние научные труды по изучению условий труда и влиянию их на развитие профессиональной заболеваемости у работников угольной промышленности были проведены в 40–50-х гг. прошлого столетия. Ранним прогностическим критерием установления развивающегося профессионального пневмокониоза в доклинической стадии может являться количественная оценка кониофагов в бронхиальных мазках-отпечатках. Целью работы явилось изучение условий труда и влияние вредных производственных факторов угледобывающих предприятий Узбекистана на развитие бронхолегочной патологии у шахтеров.

Ключевые слова: условия труда, шахтеры, добыча угля, состояние иммунной системы, бронхолегочная патология, пневмокониоз.

Введение. Узбекистан располагает разведанными запасами угля в количестве 1900 млн тонн, в т. ч. бурого — 1853 млн тонн и каменного — 47 млн тонн. Прогнозные ресурсы составляют свыше 5,7 млрд тонн угля. Большие запасы каменного угля сконцентрированы в южных регионах республики — в Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областях. Угольные месторождения и углепроявления Узбекистана сосредоточены в пределах Приташкентской угленосной площади (бурый уголь) и Гиссаро-Дарвазского угольного бассейна (каменный уголь). Узбекистан расположен на одном из трех угольных районов Гиссаро-Дарвазского бассейна, граничит с Таджикистаном и Афганистаном. На территории Узбекистана расположены угольные месторождения — Шаргунь, Байсун, Кугитанг, Санджар, Хауз, Фагарт, Нилю и Гуруд, а также значительное число углепроявлений. В настоящее время добыча угля ведется в Ангренском буроугольном месторождении, Шаргуньском и Байсунском месторождениях каменного угля.

ОАО «Узбекуголь» — крупнейший производитель твердого топлива в республике. Добыча бурого угля к 2021 г. возрастет до 16,3 млн тонн, или в 3,9 раза, а добыча каменного угля — до 900 тыс. тонн, или в 9 раз. При этом доля угля в топливно-энергетическом балансе республики будет увеличена за данный период с 3,9 до 12%. Если сегодня на предприятиях ОАО «Узбекуголь» задействовано около 7000 человек, то к 2016 г. количество работников планируется увеличить еще на 665 [1].

Среди угледобывающих стран в 2013 г. лидирующие места занимали Китай с годовым объемом добычи 3680,0 млн тонн, США (892,6 млн тонн) и Индия (605,1 млн тонн). Среди стран СНГ крупнейшим производителем добычи угля являлись Россия — 347,1 млн тонн в год (6-е место в мировом рейтинге угледобывающих стран), Казахстан — 114,7 млн тонн (10-е место) и Украина — 88,2 млн тонн (11-е место). Узбекистан занимает 33-е место среди угледобывающих стран с годовым объемом добычи 4,4 млн тонн и планирует модернизацию угольной отрасли с увеличением добычи угля к 2021 г. до 17,2 млн тонн [2].

Организацией объединенных наций (ООН) была принята Конвенция № 176 «О безопасности и гигиене труда на шахтах», где установлены стандарты для всех видов шахтных работ, а также принятие практических мер по исключению или сведению к минимуму риска причинения ущерба здоровью трудящихся.

Научными исследованиями доказано, что длительное воздействие угольно-породной пыли ведет к развитию патологических изменений в легких, которые на начальных стадиях не имеют клинических проявлений. Угольная пыль вызывает ответную реакцию со стороны слизистой оболочки бронхов с увеличением секреции слизи, повышением ее вязкости, развитием воспаления [3]. Происходит активация кониофагов — клеток, поглотивших угольные пылевые частицы. Цитокины, выделяемые кониофагами, а также вещества, поступающие в межклеточное пространство при их разрушении, стимулируют тканевые нейтрофилы, фибробласты и лимфоциты [4]. Увеличивается проницаемость стенок капилляров, усиливается отек слизистой бронхов и более активно вовлекаются в воспалительный процесс циркулирующие лейкоциты. Активация нейтрофильных гранулоцитов приводит к образованию этими клетками активных форм кислорода. Химический состав, молекулярное строение и поверхностные свойства угольных пылевых частиц определяют характер активных форм кислорода [5]. Так, угольная пыль способствует генерированию преимущественно супероксидного анионрадикала O_2 и определяет фиброгенный эффект угольной пыли. Высокая «каталазная» активность угольных пылевых частиц уменьшает концентрацию биологически активных форм кислорода. При этом отмечается менее выраженное цитотоксическое и фиброгенное действия угля. Такой тип пыли нарушает баланс протеаз и антипротеаз, приводит к повреждению эластического каркаса легких и развитию эмфиземы легких. Вследствие воздействия угольных пылевых частиц и активных форм O_2 отмечается нарушение мукоцилиарного транспорта, местного иммунитета, сурфактантной системы. Происходит нарушение эвакуации угольных пылевых частиц и секреторной функции бронхов на фоне структурных изменений реснитчатого эпителия. Развивается диффузное двухстороннее поражение бронхиального дерева, характеризующееся дистрофическими и склеротическими процессами. Склероз гладких мышц бронхов приводит к уменьшению калибра не только бронхов, но и бронхиальных кровеносных сосудов. Наблюдается десквамация мукоцилиарного слоя и замещение его клетками плоского эпителия, метаплазия и кератинизация, сосочковые разрастания. Гипертрофия дистальных отделов бронхиаль-

ных желез сменяется их атрофией и склерозом [3]. Параллельно изменяются реологические свойства бронхиального секрета: он становится вязким и трудно выделяется при кашле, что приводит к обтурации мелких бронхов слизистыми пробками. Этому процессу способствует присоединившаяся вторичная инфекция. Воздействие угольно-породной пыли на дыхательную систему шахтеров характеризуется развитием изменений практически во всех структурах бронхиальной стенки, выявляемых при фибробронхоскопии уже на стадии «предбронхита». В большинстве случаев подчеркивается ведущая роль инфекционного фактора в развитии «пылевого бронхита» [6]. Однако другие авторы атрофическую бронхопатию в результате пылевого воздействия рассматривают как первичную, принципиально отличающуюся от хронического бронхита инфекционной этиологии, о чем свидетельствуют патологоанатомические исследования и морфологические данные [7].

Характеристика угля различных марок, добываемого в Узбекистане, имеет свои отличительные особенности в сравнении с углем, добываемым в других странах мира, по таким показателям, как плотность, количество влаги, содержание углерода, фракция, спекаемость, теплотворная способность и активность горения, а также выход летучих веществ.

За последние десятилетия научные исследования по изучению влияния условий труда на развитие профессиональной патологии у работников угольной промышленности в республике не проводились. Очевидно, изучение воздействия угольной пыли на организм в сочетании с факторами условий труда шахтеров, работающих в характерных климатогеографических условиях Узбекистана, представляет определенный интерес.

Цель исследования — изучение условий труда шахтеров и влияния вредных производственных факторов угледобывающих предприятий Узбекистана на развитие бронхолегочной патологии.

Материалы и методы. Объектом исследования явились рабочие места угледобывающих предприятий ОАО «Узбекуголь». Исследования проведены на предприятиях, занятых добычей бурого угля открытым («Разрез Ангренский») и подземным («Шахта № 9 Ангренский») способами, а также каменного угля — подземным способом (шахта «Шаргуньская»). Изучение условий труда проводилось в соответствии с методиками выполнения измерений факторов условий труда, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, 2013). Проанализированы истории болезней шахтеров, находившихся на лечении в клинике НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний МЗ РУз в 2000–2014 гг. У шахтеров с пневмокониозами проведены исследования с использованием иммунологических тестов и дана оценка показателей клеточного иммунитета.

Результаты и их обсуждение. В Узбекистане добыча угля производится двумя способами: открытая добыча (в Разрезах «Ангренский» и «Аппартак» (бурый уголь) и подземная (в «Шахте № 9 Ангренская» (бурый уголь) и шахте «Шаргуньская» (каменный уголь). Определено, что основными опасными и вредными производственными факторами на изученных предприятиях по добыче угля являются: шум, вибрация, загазованность, запыленность, неблагоприятный микроклимат, низкая освещенность и тяжелый физический труд.

В угольных разрезах микроклиматические показатели зависели от метеорологических факторов окружающей среды (в летний период года — высокая температура и сухой воздух, в зимний — низкая температура воздуха). В изученных подземных шахтах имеют место своеобразные микроклиматические условия. Так, высокая температура (до 38–44°С) и относительная влажность (более 75%), ограниченная подвижность воздуха (за счет недостаточной искусственной вентиляции) в сочетании с низкой температурой, высокой влажностью и отрицательной радиацией (от поверхности стен выработок) оказывают неблагоприятное влияние на теплообмен организма работающих.

Температура воздуха с увеличением глубины подземных выработок вследствие сжатия подаваемого с поверхности воздуха повышалась примерно на 1°С на каждые 100 м глубины. На глубине 25–30 м температура угольных пород круглый год постоянна и соответствует среднегодовой температуре данной местности, которая для Приташкентской угленосной площади колебалась от 7 до 9°С, а для шахты Гиссаро-Дарвазского угольного бассейна, расположенного в южном регионе республики в горной местности на высоте 1650 м над уровнем моря — от 5 до 8°С и ниже. Температура угольных пород повышается в среднем на 1°С на каждые 30–35 м глубины. Температура воздуха в шахтах зависела от температуры, влажности и количества подаваемого воздуха с поверхности, а также от водообильности пластов. Известно, что при испарении влаги в шахте каждый килограмм испарившейся воды отнимает от воздуха около 600 ккал, вследствие этого недостаточный подогрев наружного воздуха, подаваемый в холодный период года, снижает температуру шахтного воздуха.

Относительная влажность воздуха в угольных шахтах определяется водообильностью выработок и влажностью поступающего с поверхности воздуха, а также температурой пород. Климат Узбекистана является жарким и сухим, поэтому воздух в теплый период года, поступающий в шахты, уменьшает относительную влажность шахтного воздуха. Подвижность воздуха в подземных угольных шахтах достигает 2,0 м/с и более, она создается, главным образом, вследствие эксплуатации естественного и механического проветривания.

Атмосферный воздух, поступая в шахту с поверхности земли и проходя по подземным угольным выработкам, вследствие перемешивания выделяющихся из угольной породы и образующихся газов при ведении подземных работ изменяет свой состав. Шахтный воздух характеризуется повышенным содержанием углекислого газа (CO_2), оксида углерода (CO), окислов азота (NO_2), метана (CH_4), сероводорода (H_2S), сернистого газа (SO_2) и уменьшенным содержанием кислорода (O_2). CO_2 образуется при выполнении подземных взрывных работ и в процессе окисления угля. CO_2 в 1,5 раза тяжелее воздуха, поэтому наблюдается его скопление в нижних горизонтах выработок и в различных углублениях. CO в шахтах образуется при взрывных работах, пожарах, взрывах угольной пыли и метана. При взрывных работах шахтный воздух загрязняется NO_2. CH_4 (природный газ) встречается, главным образом, в шахтах и выделяется из угольных пород. Газ неядовит, но, вытесняя кислород из воздуха, образует взрывчатую смесь, взрывоопасная концентрация которой составляет 4,6–16% при наличии открытого пламени. H_2S образуется при неполном сгорании взрывчатых веществ, гниении и может выделяться из угольных пластов. Особую опасность представляют старые обводненные выработки, т. к. при взбалтывании воды может мгновенно выделяться опасное для жизни количество газа.

Угольная пыль характеризуется совокупностью свойств (химический состав, растворимость, дисперсность, взрывоопасность, электрозаряженность, форма), определяющих поведение ее в воздухе и действие на организм. Пылеобразование в подземной шахте по добыче каменного угля (крепкий уголь) «Шаргуньская» было примерно на 25% больше, чем

при добыче бурого угля (мягкий уголь) на подземной «Шахте № 9 Ангренская». Выявлено, что из общего количества образующейся пыли почти 60% приходится на работу механизмов, около 20% — на взрывные работы в забое, 10% — на отбойку и около 10% — на прочие работы. В шахтном воздухе взвешенная угольно-породистая пыль имеет следующую дисперсность: до 1,3 мк — 60%, до 2,6 мк — 25%, до 4 мк — 10%, свыше 4 мк — 5%. Наиболее опасными для человека считаются частицы размером от 0,2 до 0,7 мк, которые, попадая в легкие при дыхании, задерживаются и накапливаются в них и могут стать причиной заболеваний. Угольная пыль хорошо транспортируется вентилируемым потоком воздуха и во взвешенном состоянии является взрывоопасной при концентрации от 16–96 до 2000 г/м^3.

Следовательно, шахтеры подвергаются воздействию вредных и опасных факторов условий труда и по степени их выраженности с учетом «Гигиенической классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса» (СанПиН РУз № 0141-03) труд шахтеров относится к 3-му классу 4-й степени вредности.

На протяжении многих лет профессиональная заболеваемость в угольной промышленности остается самой высокой в Узбекистане и в 7–8 раз превышает уровень по республике в целом. Выявлено, что у обследованных в клинике НИИ СГПЗ МЗ РУз шахтеров ставился диагноз «хронический бронхит профессиональный пылевой этиологии», в т. ч. в 12% случаев — от угольной пыли.

По данным литературы, изменения бронхов заключаются в невоспалительном уменьшении толщины эпителия и нарушении его архитектоники, в гипертрофии бронхиальных желез и атрофии гладкомышечных клеток, в развитии бронхиального и перибронхиального склероза, что соответствует первичной атрофической бронхопатии. Резкое увеличение количества, размеров и «нагруженности» пылевыми частицами цитоплазмы альвеолярными макрофагами («кониофагов»), обнаруженное при цитологическом анализе, указывает на развитие пневмокониотического процесса, несмотря на отсутствие клинических проявлений [8]. Поэтому при профилактических медицинских осмотрах шахтеров исследование цитологического материала позволило выявить ранние признаки развивающейся бронхолегочной патологии, что необходимо как для более объективного установления диагноза, так и для определения распространенности патологического процесса по бронхиальному дереву с целью возможной профилактики профессионального бронхосклероза (пневмокониоза).

Специфическим проявлением кониотического процесса являются атрофия слизистой оболочки и склеротические изменения бронхов в виде первичной невоспалительной «атрофической бронхопатии». Ранним цитологическим признаком «атрофической бронхопатии» и развивающегося пневмокониотического процесса является наличие в бронхиальных мазках-отпечатках резко повышенного количества «пылевых» макрофагов («кониофагов»). Ранним прогностическим критерием установления развивающегося профессионального пневмокониотического процесса в доклинической стадии может быть обнаружение в бронхиальных мазках-отпечатках четких количественных параметров в оценке «кониофагов» и их «нагруженности» пылевыми частицами [8].

У шахтеров ОАО «Узбекуголь» с хроническим бронхитом, вызванным угольной пылью, наблюдались нарушения неспецифической иммунной реактивности, Т-системы иммунитета и гиперфункция В-системы, а также выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Альвеолярные макрофаги являются иммунологически компетентными клетками, поглощающими вдыхаемые угольные частицы. Находящиеся на поверхности альвеол макрофаги взаимодействуют с антигеном и предоставляют его Т-лимфоцитам. В то же время результаты научных трудов свидетельствуют, что при пневмокониозе, в т. ч. и угольщиков, выражены аутоиммунные реакции гуморального типа (повышение уровней аутоантител ко всем исследуемым аутоантигенам: легкие, почки, суставы, тимус, н-ДНК, д-ДНК), увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), повышение концентрации основных классов иммуноглобулинов A, M, G. При развитии пневмокониоза выявлено угнетение Т-клеточного звена иммунитета: уменьшение количества Т-хелперов (CD4+-клеток — 23,32±0,69%, $S = 16,06$; $p<0,001$), Т-супрессоров (CD8+-клеток — 15,16±0,37%, $S = 8,97$; $p<0,001$) и их соотношение (CD4+/CD8+ — 1,57±0,05 г/л, $S = 5,70$; $p<0,001$), что свидетельствует о вторичном Т-клеточном иммунодефиците [8].

Заключение. Следовательно, для профилактики развития тяжелых форм легочной патологии у шахтеров необходимо проведение предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров с применением иммунодиагностики, а также устранение воздействия пыли, т. к. использование дыхательных масок обеспечивает лишь ограниченную защиту. Таким образом, из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Согласно действующей на территории Республики Узбекистан «Гигиенической классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса», труд шахтеров относится к 3-му классу 4-й степени вредности.
2. Воздействие угольно-породной пыли на дыхательную систему шахтеров характеризуется развитием изменений практически во всех структурах бронхиальной стенки.
3. Ранним прогностическим критерием установления развивающегося профессионального пневмокониоза в доклинической стадии может являться количественная оценка «кониофагов» в бронхиальных мазках-отпечатках.
4. У шахтеров с пневмокониозами наблюдаются нарушения неспецифической иммунной реактивности, Т-системы иммунитета и гиперфункция В-системы, а также выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Литература

1. Узбекистан планирует увеличить добычу угля в два раза. Ташкент / Узбекистан, 27.05.2014 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.uzdaily.uz/articles-id-20435.html. — Дата доступа: 21.04.2015.
2. Список стран по добыче угля [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Список_стран_по_добыче_угля. — Дата доступа: 14.06.2015.
3. Гриппи, М.А. Патофизиология легких / М.А. Гриппи. — М.: Бином, 1997. — 315 с.
4. Возианов, А.Ф. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. — Киев: Наук. думка, 1998. — 313 с.
5. Величковский, Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятных воздействий / Б.Т. Величковский // Гигиена и санитария. — 2001. — № 5. — С. 16–21.

6. Алексеев, С.В. Характеристика условий труда при добыче угля / С.В. Алексеев [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://all-gigiena.ru/lit/gigiena-truda-alekseev/xarakteristika-uslovij-truda-pri-dobiche-uglya. — Дата доступа: 21.04.2015.
7. Милишникова, В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите / В.В. Милишникова // Медицина труда и пром. экология. — 2004. — № 1. — С.16–21.
8. Боева, С.С. Особенности нарушений иммунитета у горнорабочих угольных шахт, больных пневмокониозом, и их коррекция / С.С. Боева. — Донецк: Донецкий НМУ МЗ Украины, 2010. — 153 с.

DEVELOPMENT OF BRONKHOPULMONARY PATHOLOGY OF MINERS IN THE CONDITIONS OF INCREASE IN VOLUME OF PRODUCTION AND MODERNIZATION OF THE COAL INDUSTRY OF UZBEKISTAN

Adilov U.Kh.
Research Institute of Sanitation, Hygiene & Occupational Diseases of Ministry of Health of Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

In the Republic of Uzbekistan development of schemes of development and modernization of system of heat supply in 28 large cities of the republic for 2014–2020, transition from use of natural gas to an alternative type of coal and increase in volume of coal mining is provided. The increase in rates of production on coal mining leads to growth of influence of harmful factors of working conditions and, as a result — to development of bronkhopulmonary pathology. In Uzbekistan the last scientific works on studying of working conditions and their influence on development of professional incidence in employees of the coal industry were carried out in the 40–50th years of last century. In a preclinical stage the quantitative assessment of koniofag in bronchial dabs prints can be early predictive criterion of establishment of the developing professional pneumoconiosis. The purpose of work was studying of working conditions of miners and influence of harmful production factors of the coal-mining enterprises of Uzbekistan on development of bronkhopulmonary pathology.

Keywords: working conditions, coal mining, condition of immune system of miners, bronkhopulmonary pathology, pneumoconiosis.

Поступила 19.06.2015

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ, ИСПЫТЫВАЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТРАНСПОРТНОЙ ВИБРАЦИИ

Баслык А.Ю., Соловьева И.В., Кравцов А.В., Быкова Н.П., Арбузов И.В., Грузин А.А.
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Статья посвящена изучению условий труда на рабочих местах локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта и водителей грузового автотранспорта, испытывающих воздействие транспортной вибрации в процессе трудовой деятельности, и ее влияние на формирование производственно обусловленной заболеваемости.

Ключевые слова: вибрация, транспорт, заболеваемость.

Введение. Главным направлением гигиены труда является изучение факторов производственной среды с целью уменьшения их негативного влияния на здоровье и работоспособность человека, улучшения условий труда, снижения производственно обусловленной и предупреждения профессиональной заболеваемости работников.

По данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2013 году», постоянный лабораторный контроль производственной среды показал, что одним из основных вредных факторов, уровни которого не соответствуют гигиеническим нормативам, по-прежнему остается вибрация — на 29,2% рабочих мест (2012 г. — 24,6%) из числа обследованных. Исследования показали, что в течение рабочей смены на рабочих местах локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта и водителей грузового автотранспорта наблюдаются значительные превышения гигиенических нормативов по вибрации [1].

Наряду с профессиональной патологией необходимо отметить значительный удельный вес производственно обусловленной заболеваемости, характеризующейся сложной полиэтиологической природой, в возникновении которой факторы рабочей среды вместе с иными факторами риска могут играть важную роль. Основными причинами производственно обусловленной заболеваемости среди железнодорожников и водителей грузового автотранспорта в последние годы являются болезни костно-мышечной системы, системы кровообращения, органов пищеварения, а также болезни органов зрения и слуха [2].

Цель исследования — изучение влияния транспортной вибрации на состояние здоровья и формирование производственно обусловленной заболеваемости работников локомотивных бригад и водителей грузового автотранспорта.

Материалы и методы. Для изучения производственно обусловленной заболеваемости работающих, подвергающихся воздействию в процессе трудовой деятельности транспортной вибрации, проведен ретроспективный анализ заболеваемости временной нетрудоспособности с использованием эпидемиологических методов анализа неинфекционной заболеваемости [3–5]. С этой целью осуществлялась выкопировка данных заболеваемости временной нетрудоспособности из амбулаторных карт и учетных форм учреждений здравоохранения трех групп работающих: работников локомотивных бригад, работающих на железнодорожном транспорте (первая опытная группа); водителей грузового автотранспорта (вто-

рая опытная группа) и работников локомотивного депо административно-управленческого аппарата Минского отделения Белорусской железной дороги и автотранспортных предприятий республики (группа сравнения).

Об уровне заболеваемости в целом и по отдельным классам судили по числу случаев и дней нетрудоспособности на 100 работающих. При анализе заболеваемости использована МКБ-10. Оценка показателей общей заболеваемости проводилась с 2009–2014 гг. Развернутый анализ интенсивных и экстенсивных показателей по отдельным нозологическим формам, классам и группам болезней, а также расчет средней длительности одного случая нетрудоспособности осуществлялся за 6 предшествующих лет (2009–2014 гг.).

Анализ временной нетрудоспособности был проведен по следующим ведущим заболеваниям, связанным, по данным литературы, с воздействием вибрации: психические расстройства и расстройства поведения, болезни нервной системы, болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни уха и сосцевидного отростка, болезни системы кровообращения, органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы.

Результаты и их обсуждение. В результате анализа временной нетрудоспособности по указанным заболеваниям с целью выявления признаков воздействия вибрации на организм работающих на железнодорожном транспорте установлено, что уровень заболеваемости работников локомотивных бригад в 2009–2014 гг. составил в среднем 94,1±8,6 случая на 100 работающих. Показатель числа дней нетрудоспособности на 100 работающих в 2009–2014 гг. составил в среднем 998,2±83,3 и по шкале оценки показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности по Е.Л. Ноткину [6] характеризовался как «средний уровень». Средняя продолжительность одного случая нетрудоспособности составила 10,7 дня, что соответствует «среднему уровню».

При анализе заболеваемости с временной утратой трудоспособности водителей грузового автотранспорта установлено, что уровень заболеваемости на 100 работающих в 2009–2014 гг. составил в среднем 96,3±8,3 случая на 100 работающих, показатель числа дней нетрудоспособности на 100 работающих в 2009–2014 гг. составил в среднем 945,2, что оценивается как «средний уровень» заболеваемости. Средняя продолжительность одного случая нетрудоспособности составила 10,3 дня, что соответствует «среднему уровню».

При анализе заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников группы сравнения установлено, что ее уровень на 100 работающих в указанный период составил в среднем 75,8±7,9 случая и по классификации Е.Л. Ноткина оценивался как уровень «ниже среднего», при этом показатель числа дней нетрудоспособности составил в среднем 889,2±63,4 и характеризовался как «средний». Средняя продолжительность одного случая нетрудоспособности составила 9,8 дня, что соответствует «среднему уровню».

Анализ общей заболеваемости с временной нетрудоспособностью работников трех групп сравнения за 2009–2014 гг. достоверно ($p<0,05$) показал, что уровень заболеваемости по числу случаев нетрудоспособности на 100 работающих локомотивных бригад и водителей грузового автотранспорта существенно не отличаются и выше, чем у работников группы сравнения на 28,6% у локомотивных бригад и на 27,0% у водителей грузового автотранспорта.

Уровень заболеваемости по числу дней нетрудоспособности на 100 работающих за указанный период у работников локомотивных бригад выше, чем у группы сравнения на 12,2%, у водителей грузовых автомобилей выше на 6,2%.

Для изучения влияния условий труда на уровень заболеваемости была использована предложенная Э.И. Денисовым и Г.Р. Башаровым в изобретении «Способ определения степени зависимости болезни от работы» [7] оценка степени производственной обусловленности заболеваемости исследуемых групп по отношению к группе сравнения по комплементарным показателям, отражающим ассоциативные связи условий труда и состояния здоровья работающих.

В предложенном способе рассчитывают количественную оценку относительного риска и этиологической доли как мер производственной обусловленности для основных изученных показателей нарушений здоровья. По данной системе оценки при значениях относительного риска до 1,4 и этиологической доле менее 33% заболевания оценивают как общие, при относительном риске от 1,5 до 5 и этиологической доле, равной 33–80%, как производственно обусловленные, при относительном риске выше 5 и этиологической доле 81–100% — как профессиональные заболевания.

Рассчитанный по среднегодовому числу случаев нетрудоспособности на 100 работающих локомотивных бригад и водителей грузового автотранспорта по отношению к группе сравнения относительный риск составил: 1,28 у локомотивных бригад и 1,27 у водителей автотранспорта, при этом этиологическая доля составила: 21,8% у первых и 21,2% — у вторых.

Таким образом, полученные значения относительного риска и этиологической доли в соответствии с предложенным методом не выявляют производственно обусловленной заболеваемости для локомотивных бригад и водителей грузового автотранспорта, а оценивают ее как общую заболеваемость, при этом значения относительного риска и этиологической доли близки к значениям, определяющим производственно обусловленную заболеваемость.

Сравнительный анализ случаев заболеваемости с временной нетрудоспособностью показал, что количество случаев заболеваемости работников локомотивных бригад выше по сравнению с количеством случаев заболеваемости работников группы сравнения в 1–2,8 раза по всем исследуемым нозологическим группам. Статистически достоверные различия ($p<0,05$) заболеваемости в случаях получены для болезней глаза и его придаточного аппарата и болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 2,5 раза больше в обоих случаях). При этом длительность заболеваний работников в условиях воздействия на организм вибрации в 1,1–4,5 раза выше, чем работающих в условиях, не связанных с воздействием указанного фактора, за исключением болезней нервной системы, психических расстройств и расстройств поведения.

Анализ полученных результатов показал, что заболеваемость с временной нетрудоспособностью в случаях по исследуемым заболеваниям водителей грузового автотранспорта выше по сравнению с заболеваемостью работающих группы сравнения в 1–2,8 раза по всем группам болезней. Статистически достоверные различия ($p<0,05$) заболеваемости в случаях получены для болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, артериальной гипертензии (в 2,8 раза чаще) и болезней системы кровообращения (в 2,6 раза чаще). В то же время длительность заболеваний с временной утратой трудоспособности водителей грузового автотранспорта в 1,4–2,1 раза выше, чем работающих группы сравнения по всем исследуемым болезням, кроме психических расстройств и расстройств поведения. Статистически достоверные различия ($p<0,05$) заболеваемости в днях получены только для болезней глаза и его придаточного аппарата (в 2,1 раза продолжительнее).

Заключение. Уровень заболеваемости у работающих опытных групп за 2009–2014 гг. по числу случаев и дней нетрудоспособности существенно не отличается и оценивается в соответствии с классификацией Е.Л. Ноткина как «средний». Достоверных различий между средней многолетней продолжительностью одного случая нетрудоспособности не выявлено.

Показатель числа случаев нетрудоспособности на 100 работающих за 2009–2014 гг. в опытных группах достоверно выше, чем в группе сравнения. При этом результаты оценки зависимости болезней от работы не выявляют производственно обусловленной заболеваемости для машинистов, помощников машинистов локомотивных бригад и водителей грузового автотранспорта, а оценивают ее как общую заболеваемость

Анализ структуры случаев нетрудоспособности исследуемых групп за шестилетний период по ведущим заболеваниям выявил признаки влияния транспортной вибрации на организм работников. Данное воздействие выражалось в более высоких показателях заболеваемости в случаях и днях по ряду исследованных нозологических групп у работников локомотивных бригад (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезней глаза и его придаточного аппарата) и водителей грузового автотранспорта (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни системы кровообращения, болезни глаза и его придаточного аппарата), которые в процессе своей трудовой деятельности подвергаются воздействию транспортной вибрации, по отношению к работающим в условиях, не связанных с воздействием вибрации соответствующей категории.

Обобщение результатов исследований и литературных данных по изучаемой проблеме аргументировано обосновывает необходимость разработки мер профилактики неблагоприятного воздействия на здоровье работников транспортной вибрации и совершенствования законодательного регулирования данного фактора производственного риска.

Литература

1. Соловьева, И.В. Физические факторы на рабочих местах локомотивных бригад железнодорожного транспорта и водителей грузового автотранспорта / И.В. Соловьева [и др.] // Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития: материалы Междунар. науч.-практич. конф., Минск, 12 июня 2014 г. — Минск: БелМАПО, 2014. — С. 282–285.

2. Актуальные вопросы профилактики воздействия шума, вибрации, ультразвука в условиях современного производства // Сб. тез. докл. — М., 1988. — Т. 1, вып. 33. — 235 с.

3. Профессиональный риск. Теория и практика расчета: монография / Под ред. А.Г. Хрупачева, А.А. Хадарцева. — Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. — 330 с.

4. Власов, В.В. Эпидемиология / В.В. Власов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 464 с.

5. Лисицын, Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник / Ю.П. Лисицин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. — 512 с.

6. Ноткин, Е.Л. Об углубленном анализе данных заболеваемости с временной нетрудоспособностью / Е.Л. Ноткин // Гигиена и санитария. — 1979. — № 5. — С. 40–46.

7. Способ определения степени зависимости болезни от работы: а.с. 2189589 Россия, МКИ5 G01N33/48 / Э.И. Денисов, Г.Р. Башаров; Уфим. науч.-исслед. ин-т медицины труда и экологии человека. — №2000114599/14; заявл. 08.06.2000; опубл. 20.09.2002 // Открытия. Изобрет. — 2002. — № 27. — С. 35.

RESEARCH MORBIDITY OF WORKERS EXPERIENCING THE IMPACT OF TRANSPORT VIBRATION

Baslyk A.Y., Solowjeva I.V., Kravtsov A.V., Bykova N.P., Arbuzov I.V., Hruzin A.A.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted studying of working conditions in the workplace locomotive brigades in cabins of traction machines of railway transport and truck drivers, experiencing the impact of transport vibration in the workplace, and its influence on the formation of production caused morbidity.

Keywords: vibration, transport, morbidity.

Поступила 29.06.2015

КЛАСС УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИКОВ МЕХАНОСБОРОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА ЗАВОДА КАРДАННЫХ ВАЛОВ

Гиндюк А.В.[1], Тишкевич Г.И.[1], Косяченко Г.Е.[1], Гиндюк Л.Л.[2]
[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;
[2]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен гигиенический анализ результатов исследований факторов производственной среды и трудового процесса на рабочих местах механосборочного цеха № 1 ОАО «Белкард» (г. Гродно). Полученные данные о состоянии производственной среды работающих могут использоваться при разработке и планировании мер по улучшению условий труда.

Ключевые слова: условия труда, машиностроение, факторы производственной среды.

Введение. Машиностроительные производства, обеспечивающие машинами и механизмами все отрасли экономики, являются ведущими среди межотраслевых комплексов. При этом труд в большинстве производств машиностроения сопровождается воздействием на работника широкого комплекса вредных факторов рабочей среды и трудового процесса [1]. Вместе с тем в современных условиях эти, как правило, очень крупные промышленные предприятия практически полностью сохранили сложившуюся в предшествующие десятилетия систему охраны труда и сохранения здоровья работающих [2].

С учетом развития системы управления профессиональными рисками должны быть использованы критерии, по которым оценивается степень санитарно-эпидемиологической опасности производственной среды для здоровья работающих. Поскольку в большинстве методов оценки профессионального риска в качестве критериев используется класс условий труда, нами выполнена гигиеническая оценка факторов производственной среды и трудового процесса, воздействующих на работников в ходе технологического процесса для установления суммарного коэффициента условий труда.

В связи с этим ОАО «Белкард» как один из крупнейших производителей карданных передач и валов не только среди стран СНГ, но и стран Европы, может быть базой для данных исследований.

Производственный процесс изготовления общемашиностроительных узлов и деталей осуществляется на различном автоматическом и универсальном оборудовании, станках с числовым программным управлением и состоит из нескольких стадий: проектирование и разработка модели; изготовление деталей, узлов собственного производства и комплектация покупных изделий; сборка изделия; испытательные и контрольные операции.

Производство продукции в соответствии с конструкторской и технологической документацией начинается в кузнечно-прессовом производстве с изготовления заготовок (отливки, поковки, штамповки). Затем они поступают в механосборочное производство на обработку и дальнейшую сборку и (или) сварку, при необходимости производится термическая обработка заготовок и деталей, их окраска, гальванопокрытие. Готовые детали поступают на склад, откуда продукция отгружается потребителям.

Основное механосборочное производство представлено тремя цехами. Цех № 1 предназначен для изготовления и сборки крестовин и карданных валов к легковым автомобилям и состоит из следующих участков и отделений: механосборочный участок «Крестовина», бюро наладки оборудования, термический участок, отделение гальванического покрытия, окрасочное отделение, термический участок, отделение горячей термообработки, участок механической обработки деталей карданных валов к легковым автомобилям.

Цель исследования — гигиенический анализ факторов производственной среды и трудового процесса на рабочих местах механосборочного цеха № 1 ОАО «Белкард» для установления суммарного коэффициента условий труда работников.

Материалы и методы. Выполнен гигиенический анализ результатов инструментальных замеров факторов производственной среды и трудового процесса, проведенных при аттестации условий труда механосборочного цеха № 1 ОАО «Белкард». Особое внимание уделялось оценке параметров производственного шума, содержанию в воздухе рабочей зоны вредных химических веществ, показателям микроклимата. Класс условий труда по профессии устанавливался на основе Санитарных норм и правил «Гигиеническая классификация условий труда» [3]. Для обобщенной оценки условий труда по цеху проводился расчет средневзвешенного показателя с учетом численности работников — суммарного коэффициента условий труда (Ксум) [4].

Результаты и их обсуждение. При оценке уровня шума в цехе № 1 ОАО «Белкард» установлено, что эквивалентные уровни звука на 4,9% рабочих мест (начальник цеха, заместитель начальника цеха, инженер-технолог, учетчик, начальник смены) при выполнении производственных заданий соответствуют гигиеническим нормам и находятся в пределах до 80 дБА.

Анализ материалов измерений шума (таблица 1), выполненных при аттестации рабочих мест, свидетельствует, что эквивалентный уровень звука на 89,8% рабочих мест предприятия превышает предельно допустимый уровень на 1–5 дБА при выполнении производственных заданий с применением механизированного инструмента и оборудования, что определяет класс условий труда как вредный первой степени — 3.1. При этом время воздействия шума с уровнями выше ПДУ составляет от 66 (наждачник) до 84% (маркировщик).

Таблица 1. — Гигиеническая характеристика уровней шума, класс условий труда и занятость в этих условиях работников механосборочного цеха № 1 ОАО «Белкард»

Профессия	Эквивалентный уровень звука, дБА	Время воздействия, %	Класс условий труда
Термист	82	75	3.1
Машинист крана	82	70	3.1
Термист на установках ТВЧ	83	83	3.1
Чистильщик металла, отливок, изделий и деталей	87	77	3.2
Маляр	86	84	3.2
Гальваник	81	73	3.1
Маркировщик	83	84	3.1
Наладчик оборудования и агрегатов в термообработке	83	80	3.1
Оператор окрасочно-сушильной линии и агрегата	86	84	3.2
Грузчик	83	75	3.1
Наладчик автоматических линий и агрегатных станков	83	73	3.1
Наладчик автоматов и полуавтоматов	82	81	3.1
Наладчик шлифовальных станков	83	81	3.1
Наждачник	84	66	3.1

Окончание таблицы 1

Профессия	Эквивалентный уровень звука, дБА	Время воздействия, %	Класс условий труда
Резьбонарезчик на специальных станках	83	81	3.1
Сверловщик	84	81	3.1
Токарь	84	83	3.1
Токарь-полуавтоматчик	84	80	3.1
Токарь-расточник	84	81	3.1
Протяжчик	83	77	3.1
Фрезеровщик	84	81	3.1
Шлифовщик	83	81	3.1
Балансировщик деталей и узлов	84	82	3.1
Комплектовщик изделий и инструмента	83	75	3.1
Слесарь механосборочных работ	83	83	3.1
Слесарь механосборочных работ (дефектовщик)	82	83	3.1
Транспортировщик	82	75	3.1

На 5,3% рабочих мест цеха № 1 механосборочного ОАО «Белкард» в профессиях «чистильщик металла, отливок, изделий и деталей», «маляр», «оператор окрасочно-сушильной линии и агрегата» уровни шума превышают предельно допустимые на 6 дБА и более (класс условий труда — 3.2).

В отделении горячей термообработки наиболее высокие уровни отмечены при работе дробометно-очистных установок, используемых для очистки деталей от пригара, окалины, коррозии (чистильщик металла, отливок, изделий и деталей), где эквивалентный уровень звука составил 87 дБА (время воздействия — 77% рабочей смены).

В окрасочном отделении предприятия применяются системы механизмов пневматической и электростатической окраски, а также цепной конвейер для перемещения окрашенных изделий, при обслуживании которых генерируется производственный шум с эквивалентным уровнем звука 86 дБА (оператор окрасочно-сушильной линии и агрегата, маляр). При этом время воздействия шума с уровнями выше ПДУ составляет 84% рабочей смены.

На ряде рабочих мест технологические процессы и используемое при этом оборудование являются источниками общей технологической вибрации. При этом превышение уровня виброускорения отмечены только на рабочих местах слесарей механосборочных работ (участок крестовины) при сборке и консервации крестовин — 111 дБ при ПДУ 109 дБ (время воздействия — 34% рабочей смены).

В результате анализа результатов лабораторных исследований воздуха рабочей зоны на рабочих местах в механосборочном цехе № 1 установлено, что на ряде рабочих мест наблюдались концентрации химических веществ, превышающие предельно допустимые (ПДК) (таблица 2).

Следует отметить, что в окрасочном отделении присутствовал диоксид азота в концентрации 1,1 мг/м^3 (ПДК 2 мг/м^3), обладающий раздражающим действием на организм.

Кроме этого, при станочной обработке металлов с применением смазочно-охлаждающих жидкостей (протяжчик, резьбонарезчик, сверловщик), термической обработке деталей (отделение горячей термообработки) в воздух рабочей зоны выделялся аэрозоль масла минерального нефтяного (отнесен к группе канцерогенов) в концентрации до 3,75 мг/м^3 (ПДК 5,0 мг/м^3).

При анализе материалов аттестации рабочих мест по условиям труда установлено, что неудовлетворительные параметры микроклимата, обусловленные технологическим процессом, регистрировались на рабочем месте термиста (отделение горячей термообработки) при выполнении операций науглероживания, закалки и отпуска деталей. Отмечалось превышение допустимых средних значений температуры воздуха на 9,0°С, а также интенсивности теплового излучения, значения которого достигали 3100 Вт/м^2 в течение 24% времени смены.

Для количественной оценки факторов трудового процесса, тяжести и напряженности труда работников использованы профессиографические данные аттестации рабочих мест по условиям труда, позволившие оценить показатели тяжести и напряженности труда инвалидов.

Тяжесть трудового процесса на 80,1% рабочих мест предприятия определяется «массой поднимаемого и перемещаемого груза» (суммарная масса грузов, перемещаемых в течение каждого часа смены; подъем и перемещение тяжести при чередовании с другой работой), «рабочей позой» (нахождение в позе стоя 80% времени смены и более) и «наклонами корпуса» (до 300), что относит их труд к классу 3.1. На рабочих местах термиста на установках ТВЧ и гальваника по трем показателям установлен класс 3.1, вследствие чего по тяжести работникам выставлен класс 3.2.

Анализ результатов изучения напряженности трудового процесса, выполненного при аттестации рабочих мест, свидетельствует о преимущественно оптимальных и допустимых условиях труда работников механосборочного цеха № 1.

Таблица 2. — Уровни химического загрязнения, превышающие ПДК, в воздухе рабочей зоны в основных подразделениях механосборочного цеха № 1 ОАО «Белкард»

Наименование отделения (отд.) и рабочего места (р. м.)	Химические вещества	Класс опасности	ПДК*, мг/м^3	Фактическая концентрация, мг/м^3	Время воздействия фактора за смену, %
Отд. горячей термообработки р. м. чистильщика металла	Железо	4	–/10	–/11,9	77
Отд. окрасочное р. м. маляра	Бутилацетат Ксилол	4 3	200/50 150/50	230/– 177/–	84 84
Отд. окрасочное р. м. оператора окрасочно-сушильной линии	Бутилацетат Ксилол	4 3	200/50 150/50	260/– 170/–	84 84
Отд. окрасочное р. м. маркировщика	Масла минеральные	3	5	5,3	84
Примечание — * — В числителе максимальная разовая, в знаменателе — среднесменная.					

Заключение. Таким образом, анализ материалов оценки результатов аттестации рабочих мест механосборочного цеха № 1 ОАО «Белкард» свидетельствует, что 4,9% рабочих мест соответствуют допустимому классу условий труда (класс 2), 95,1% рабочих мест относятся к вредным условиям труда (75,7% соответствуют классу 3.1, 19,4% — 3.2). Исходя из полученных данных, расчетным путем получен суммарный коэффициент условий труда, который составил $К_{сум.}$ = 2,27 в данном цехе, что необходимо учитывать при планировании и реализации профилактических мероприятий.

Литература

1. Российская энциклопедия по медицине труда / Рос. акад. мед. наук; гл. ред. Н.Ф. Измеров. — М.: Медицина, 2005. — 653 с.
2. Кондрова, Н.С. Современные особенности формирования профессиональной заболеваемости на крупном предприятии машиностроения / Н.С. Кондрова // Медицина труда и пром. экология. — 2010. — № 6. — С. 12–16.
3. Гигиеническая классификация условий труда: санитар. нормы и правила; утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2012 № 211 // Гигиена труда: сб. норматив. док. / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены. — Минск, 2013. — Вып. 13. — С. 4–56.
4. Метод гигиенической оценки профессионального риска: инструкция по применению, рег. № 019-1214; утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 20.03.2015 / Разраб.: Г.Е. Косяченко [и др.]. — Минск, 2015. — 18 с.

CLASS OF WORKING CONDITIONS OF EMPLOYEES AT MECHANICAL ASSEMBLY CARDAN SHAFTS PLANT

Hindziuk A.V.[1], Tishkevich G.I.[1], Kosjachenko G.E.[1], Hindziuk L.L.[2]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk? Republic of Belarus;

[2]Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The analysis of the results of research hygienic industrial environmental factors and labor process in the workplace mechanical assembly workshop № 1 factory "Belcard" have been carried out. The data about the state of the industrial environment can be used in the design and planning of measures to improve working conditions.

Keywords: working conditions, engineering, occupational factors.

Поступила 17.06.2015

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СВАРОЧНЫХ РАБОТ

Итпаева-Людчик С.Л., Клебанов Р.Д.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье приведены материалы количественной оценки условий облучения работников сварочных профессий, вспомогательного персонала. Показана гигиеническая значимость отраженного потока ультрафиолетового излучения, оценены уровни излучения на различных расстояниях от сварочной дуги.

Ключевые слова: гигиена труда, ультрафиолетовое излучение, сварочные работы, облучение.

Введение. Рост интереса к проблеме УФИ как производственного и экологического фактора риска для здоровья человека обусловлен широким использованием его источников в народном хозяйстве, увеличением уровней приземного солнечного излучения и ростом патологии, индуцированной воздействием ультрафиолетовых (УФ) лучей.

В настоящее время актуальной остается проблема влияния избыточного естественного УФИ на здоровье населения, что связано с истощением озонового слоя, а также изменением поведенческих реакций, среди которых основное значение имеют желание провести отдых в странах с высокой солнечной активностью, доступность и распространенность таких поездок вне зависимости от сезона года, свободный стиль в одежде, желание получить максимально возможный загар, увлеченность соляриями и др. [1, 2]. Важное значение имеют характеристики материалов, используемых для пошива одежды, а также для изготовления защищающих от УФИ приспособлений — навесов, тентов, палаток и др. [3].

Среди технологических процессов по распространенности источников УФИ лидируют сварочные работы, при этом интенсивному УФ-воздействию из-за невысокого уровня автоматизации производства подвергается значительное число работников [4]. Следует отметить, что сварка является главным технологическим процессом любого производства металлических изделий, при этом доля изделий, изготавливаемых с помощью сварочных технологий, составляет около 50% валового внутреннего продукта с тенденцией постоянного роста [4].

Цель исследования — оценка условий облучения основного и вспомогательного персонала при выполнении сварочных работ (интенсивность прямого и отраженного потока, спектральный состав излучения, особенности организации работ).

Материалы и методы. Исследования уровней УФИ при электрогазосварочных работах проведены на промышленных предприятиях республики, в основном машиностроительной отрасли, на рабочих местах электрогазосварщиков, электросварщиков ручной сварки в сварочных цехах базовых предприятий (Минский подшипниковый завод, «Атлант» и его филиалы, «Амкодор-Ударник», Минский электротехнический завод, Минский завод автоматических линий, «Мотовело», Минский моторный завод и др.).

Измерения интенсивности УФИ с использованием спектрорадиометра полосового СРП-86 проведены в рабочей зоне персонала при различных видах сварочных работ (ручная дуговая сварка, полуавтоматическая сварка), различных условиях организации трудового процесса (на постоянных и непостоянных рабочих местах, при выполнении плановых и ремонтных работ).

Для установления закономерностей распределения УФИ в пространстве выполнены измерения поверхностной плотности потока на различных расстояниях от сварочной дуги: 0,1 (минимальное расстояние от источника) и 0,4 м (расстояние от сварочной дуги до области головы, верхней части груди и шеи — рабочая зона сварщиков). Для оценки безопасности вспомогательных рабочих и работающих на смежных участках выполнены измерения уровней потока на расстояниях от дуги 1,0 и 2,0 м.

Для поиска расстояний, на которых фиксировались величины потока, не превышающие предельно допустимые уровни («условно безопасное расстояние»), проведены измерения на 5,0, 10,0 и 12,0 м; рассчитаны коэффициенты ослабления.

При сварочных работах выполнены исследования диффузной компоненты потока, отраженного от разных поверхностей на площадке сварочного поста и смежных участках. Измерения выполнены в рабочей зоне персонала на расстоянии 1,0 м от отражающих поверхностей.

При оценке условий облучения вспомогательных рабочих, выполняющих различные подсобные операции, в основном фиксацию деталей в момент прихватки крупногабаритных свариваемых деталей, измерения проводили на конкретном расстоянии от облучаемой поверхности (голова, грудь) до сварочной дуги.

Исследования параметров излучения и гигиеническую оценку производственных источников УФИ проводили с использованием действующих технических нормативных правовых актов [5, 7].

Результаты и их обсуждение. По результатам измерений установлено, что при основных видах электросварочных работ параметры УФИ в рабочей зоне выше нормативных: допустимая интенсивность излучения в областях УФ-В и УФ-С (суммарно) не должна превышать 1,0 Вт/м^2. Интенсивность УФИ в рабочей зоне персонала превышала допустимые уровни в нормируемом диапазоне УФ (В+С) и при полуавтоматической сварке оказалась достоверно выше (7,9±0,14 Вт/м^2), чем при ручной (5,6±0,13 Вт/м^2, $P<0,05$). В диапазоне 320–400 нм средние значения интенсивности УФИ при использовании ручной дуговой и полуавтоматической сварки были на уровне ПДУ (таблица 1).

Таблица 1. — Интенсивность УФИ при электросварочных работах, Вт/м^2

Вид сварки	Значения	Спектральный диапазон, λ, нм		
		УФ-С, 200–280	УФ-В, 280–320	УФ-А, 320–400
Ручная дуговая	min–max	0,4–7,5	0,5–6,2	0,7–8,3
	x±m	3,1±0,09	2,5±0,06	3,4±0,09
Полуавтоматическая	min–max	0,9–8,6	1,1–6,3	1,5–7,2
	x±m	5,2±0,07	2,7±0,07	3,8±0,06
Предельно допустимые уровни		***1,0 (УФ-В + УФ-С)***		***10,0***
Примечание — x — Среднее значение.				

В соответствии с Санитарными нормами и правилами «Гигиеническая классификация условий труда», утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 28.12.2012 № 211 (СанПиН «Гигиеническая классификация условий труда») при оценке параметров УФИ выделяют 2 класса условий труда: при уровнях УФИ ниже ПДУ — класс 2 (допустимый), при превышении — класс 3.1. С учетом этого условия труда при выполнении электросварочных работ следует оценить по интенсивности УФИ в диапазоне 320–400 нм (УФ-А) классом 2 и в 200–320 нм (УФ (В+С)) классом 3.1 (вредные 1 степени) с суммарной оценкой 3.1.

Кроме энергетических характеристик установлены различия в спектральном составе излучения: доля наиболее биологически активного коротковолнового излучения (200–280 нм) при полуавтоматической сварке составила 44,4% плотности суммарного потока, что достоверно выше показателя при ручной сварке (34,4%, $P<0,001$). Сдвиг в сторону увеличения коротковолновой составляющей излучения (согласно закону Вина) может быть обусловлен более высокой температурой дуги при полуавтоматической сварке.

При ручной дуговой сварке 37,8% суммарного потока приходится на УФ-А; лучи В диапазона составляют 27,8%; соответствующие значения при полуавтоматической сварке составили 32,5 и 23,1% интегральной плотности потока. При

полуавтоматической сварке интегральный поток УФИ (200–400 нм) по средним данным составляет 11,7 Вт/м^2, что превышает соответствующий показатель при ручной электросварке (9,0 Вт/м^2).

По результатам исследований установлены более высокие средние значения интенсивности УФИ во всех трех диапазонах при полуавтоматической сварке, тогда как при ручной дуговой сварке регистрировались максимальные значения потока в УФ-А и УФ-В.

С гигиенических позиций наибольшую опасность представляет ручная сварка, что связано с особенностями организации работ: они проводятся в большинстве случаев на непостоянных рабочих местах (80–85%), в «нестандартных» условиях с преобладанием ремонтных, часто незапланированных работ, при которых технические параметры, в частности сила тока, определяющая температуру дуги и интенсивность УФИ, более вариабельны в сравнении с механизированными видами сварки. Вышесказанное обусловливает широкий диапазон колебаний параметров УФИ при выполнении работ: средние величины соотношения максимальных и минимальных уровней УФИ при ручной сварке составляли 14,2 раза, а при полуавтоматической — 6,7 раза.

При гигиенической оценке условий облучения не установлено достоверных различий интенсивности потока при выполнении сварочных операций на непостоянных и постоянных рабочих местах (плановые и ремонтные работы).

Анализ условий организации трудового процесса позволил выявить следующие особенности: не всегда имеется возможность применения средств коллективной защиты (ограждающих конструкций и др.) от повышенных уровней УФИ работающих на смежных участках, т. к. ремонтные работы выполняются в основном на непостоянных рабочих местах; при сварочных ремонтных работах в ограниченных пространствах происходит формирование отраженного потока УФИ. Вышесказанное свидетельствует о необходимости дополнительных мер защиты при работе вне сварочного поста.

Работы с применением полуавтоматической сварки чаще (до 80%) носят плановый характер и выполняются на постоянных рабочих местах, при этом технические параметры (сила тока, напряжения) особенно при выполнении однотипных, конвейерных операций для данного технологического процесса достаточно стабильны. Спецификой таких работ является и более быстрая выработка стереотипа, в т. ч. и при использовании работниками СИЗ. Кроме того, организация трудового процесса и соблюдение мер защиты, в т. ч. оборудование постоянных рабочих мест системами вентиляции, защитными ограждениями, обеспечивает более высокий уровень безопасности сварщиков и работников на смежных участках. Однако условия труда при ремонтных работах с использованием полуавтоматической сварки также характеризуются широким диапазоном колебаний УФ-потока и сложностью применения средств коллективной защиты (ширмы, защитные щиты и др.).

Гигиенически значимой является оценка условий труда работников при работе в условиях отсутствия специального оборудования рабочих мест средствами коллективной защиты (временный характер работ на непостоянных рабочих местах) — щитов, ограждающих сварочные посты, особенно в сварочно-сборочных цехах. Из-за различий во времени начала и окончания отдельных сварочных операций возникает опасность дополнительного воздействия УФИ на сварщиков, занятых на смежных рабочих местах: в то время как на одном рабочем месте сварщик операцию сварки выполнил, на смежных местах в этот момент возможно разгорание дуги и, как следствие, формирование высоких уровней яркости и оптического излучения.

Хронометражные исследования, проведенные на трех смежных рабочих местах сварщиков (таблица 2), показали, что, например, на первом (условно) рабочем месте 55% рабочего времени (на примере одного часа работы) приходится на выполнение рабочим непосредственно сварочных операций (при использовании полного комплекта СИЗ).

Таблица 2. — Время выполнения сварочных работ (мин) и длительности облучения (% от времени смены)

	Рабочее место № 1	Рабочее место № 2	Рабочее место № 3
Длительность прямого облучения	8^{10}–8^{23}	8^{20}–8^{32}	8^{12}–8^{25}
	8^{34}–8^{46}	8^{40}–8^{45}	8^{30}–8^{40}
	8^{52}–9^{00}	8^{54}–8^{58}	8^{51}–8^{56}
	55%	35%	47%
Дополнительное время облучения (от смежных участков)	28%	53%	40%
Суммарное время облучения	83%	88%	87%

По окончании работ и снятии щитка сварщик подвергается воздействию УФИ со второго рабочего места (15% смены) и третьего (13%); в целом длительность УФ-облучения достигает 83%, из которых 28% — без использования защитного щитка. На втором рабочем месте собственно сварка составляет 35% рабочего времени, что дополняется УФ-воздействием с первого (35%) и третьего (18%) мест. Продолжительность УФ-облучения на третьем месте формируется за счет 47% выполняемых сварочных работ, по 20% времени дают работы с 1 и 2-го мест, при этом общее время влияния УФИ достигает 87% смены.

Выявленные особенности расширяют имеющиеся представления об определении времени занятости в неблагоприятных условиях труда, времени воздействия данного фактора, что имеет важное значение при установлении мер «защиты временем» (льготные пенсии, дополнительные отпуска) при аттестации рабочих мест по условиям труда, а также при оценке фактора по «Гигиенической классификации условий труда».

Некоторые гигиенические особенности формирования УФИ установлены при наложении первичных и вторичных (основных) швов. При «прихватке» свариваемых материалов и последующем наложении основного шва технические параметры (сила тока, напряжение), определяющие интенсивность УФИ, остаются неизменными, а разница между операциями определяется лишь временем горения дуги, которое зависит от необходимой глубины провара.

Отметим, что если сварщики защищены от прямого потока средствами индивидуальной защиты (лицевые щитки и спецодежда), предотвращающими попадание лучей на незащищенные кожные покровы и глаза, то работники, в функциональные обязанности которых входит выполнение совместных со сварщиком работ по фиксации деталей крупногабаритных конструкций в момент наложения первичного сварочного шва (т. н. «прихватчики»), находятся в особых условиях. На различных предприятиях в зависимости от особенностей организации труда такие операции могут выполнять сами сварщики или слесари механосборочных работ, монтажники металлоконструкций и работники других профессий.

С гигиенических позиций оценены условия облучения «прихватчиков»: установлено, что параметры УФ-В и УФ-С выше нормативных (таблица 3).

Таблица 3. — Интенсивность ультрафиолетового излучения в рабочей зоне «прихватчиков» при наложении первичного шва, Вт/м^2

Расстояние от дуги, м	Спектральный диапазон, λ, нм		
	УФ-С, 200–280	УФ-В, 280–320	УФ-А, 320–400
0,5	4,22	1,95	3,43
1,0	1,46	1,06	1,14
1,8	0,43	0,25	0,30
ПДУ, Вт/м^2*	***0,001/не допуск.***	***0,05/0,01***	***50,0/10,0***
Примечание — * — Нормативы приведены в зависимости от величины облучаемой поверхности, времени облучения, перерывов между ними [6].			

Для вспомогательных работ характерно повторно-кратковременное воздействие излучения: по данным хронометражных наблюдений непосредственно процесс сварки (одна операция по «прихватке» изделий первичным швом) занимает 5–60 с, и при высокой и систематической занятости на таких работах в течение рабочей смены (7–30 операций в смену) суммарное время непосредственного УФ-облучения может достигать 15–30 мин. С другой стороны, необходимость зрительного контроля в начале наложения первичного шва исключает использование вспомогательными рабочими защитных щитков, поскольку зрительный контроль при их применении невозможен, и указанные работы выполняются в защитных очках, не обеспечивающих необходимый уровень защиты.

С целью установления безопасных зон нахождения при сварочных процессах на смежных участках работников, профессионально не связанных с излучением (крановщики, слесари и др.), определены особенности распределения потока УФИ в зависимости от расстояния от сварочной дуги (таблица 4).

Таблица 4. — Интенсивность ультрафиолетового излучения на различных расстояниях от сварочной дуги, Вт/м^2

Спектральный диапазон, λ, нм	Уровни УФИ на различных расстояниях от источника, Вт/м^2							ПДУ, Вт/м^2*
	0,1 м	0,4 м	1,0 м	2,0 м	5,0 м	10,0 м	12,0 м	
УФ-С, 200–280	17,2	5,0	1,5	0,39	0,07	0,005	0,001	0,001/недопуск
УФ-В, 280–320	6,5	2,5	1,0	0,22	0,03	0,002	н.о.	0,05/0,01
УФ-А, 320–400	8,7	3,9	1,2	0,27	0,05	н.о.	н.о.	50,0/10,0
Примечание — * — Нормативы приведены в зависимости от величины облучаемой поверхности, времени облучения, перерывов между ними [6].								

Показано, что расстояние от источника излучения является основным фактором, влияющим на параметры УФИ и дозовые нагрузки, определяющим безопасность труда в условиях ультрафиолетового облучения. Наибольшие коэффициенты ослабления установлены для коротковолновой части спектра. Экспериментальным путем установлены «условно безопасные расстояния» от источника, на которых фиксировались величины потока, не превышающие ПДУ: для УФ-В — 5 м, УФ-С — 12 м. С учетом этого один из основных принципов защиты — «защита расстоянием» — позволяет значительно уменьшить интенсивность излучения, но не обеспечивает соблюдения допустимых уровней в рабочей зоне персонала, что определяет необходимость использования мер «защиты экраном» (применение СИЗ, защитных ограждений) и «защиты временем» (снижение времени занятости в условиях УФ-облучения).

Установлена существенная гигиеническая значимость отраженного потока: при сварке крупногабаритных конструкций и деталей, выполнении работ в ограниченных пространствах уровни отраженного коротковолнового УФ-потока (200–280 нм) превышают ПДУ (0,001 Вт/м^2), достигая 0,04 Вт/м^2.

Таким образом, параметры УФИ при выполнении всех видов сварочных работ превышают гигиенические нормативы для УФ-С и УФ-В, и, учитывая выявленные особенности организации трудового процесса (дополнительное влияние излучения со смежных участков, несовершенство СИЗ, технологические особенности организации работ — работы вне стационарного сварочного поста и в ограниченных пространствах) проблема совершенствования защиты персонала, работающего в условиях УФ-облучения, является достаточно актуальной.

Заключение. Результаты исследований позволили сформулировать следующие выводы:

1. В соответствии с СанПиН «Гигиеническая классификация условий труда» при выполнении электросварочных работ условия труда персонала по интенсивности УФИ оценены классом 3.1 (вредные 1-й степени).

2. Уровни ультрафиолетового излучения при основных видах электросварочных работ превышают предельно допустимые в нормируемом спектральном диапазоне УФ (В+С) и находятся в пределах гигиенических регламентов для УФ-А.

В рабочей зоне работников сварочных профессий интегральный поток при полуавтоматической сварке составляет 11,7 Вт/м^2 с преобладанием в спектре коротковолнового излучения (44,4%). Работы с применением ручной дуговой сварки характеризуются интегральным потоком 9,0 Вт/м^2, при этом на долю наиболее биологически активного УФ-С приходится 34,4% суммарной плотности потока.

3. При ремонтных работах с применением сварочных технологий вне стационарного сварочного поста определены следующие факторы риска переоблучения: больший разброс колебаний интенсивности потока, связанный с непостоянными техническими характеристиками (сила сварочного тока, напряжение дуги), невозможность применения ограждающих конструкций для защиты от излучения дуги, формирование отраженного потока, УФ-лучи со смежных рабочих мест.

4. Впервые количественно оценены условия облучения вспомогательных работников: параметры УФ-В и УФ-С выше нормативных при повторно-кратковременном характере воздействия излучения.

5. Установлены особенности распределения потока УФИ в пространстве: экспериментальным путем установлены «условно безопасные расстояния» от источника, на которых фиксировались величины потока, не превышающие ПДУ, составляющие для УФ-В излучения 5 м, УФ-С — 12 м. Показана опасность УФИ для вспомогательных рабочих и находящихся на смежных участках.

6. При сварке крупногабаритных деталей, выполнении работ в ограниченных пространствах уровни отраженного потока в УФ-С диапазоне превышают допустимые в 2–40 раз при наибольших значениях коэффициентов отражения в УФ-А области. Отраженные УФ-лучи представляют дополнительный риск для работников основных и вспомогательных профессий, что целесообразно учитывать при разработке мер защиты, проектировании сварочных цехов и участков.

7. Выявленные закономерности ультрафиолетового облучения являются основой гигиенической оценки производственных источников УФИ, разработки методических подходов к измерениям параметров излучения и обоснования мер по предупреждению негативного воздействия УФИ на состояние здоровья работников.

Литература

1. Environmental effects of ozone depletion and its interactions with climate change: 2014 assessment Executive summary // Photochem. Photobiol. Sci. — 2015. — № 14. — P. 14–18.

2. Ozone depletion and climate change: impacts on UV radiation / A.F. Bais [et al.] // Photochem. Photobiol. Sci. — 2015. — № 14. — P. 19–52.

3. Consequences of stratospheric ozone depletion and climate change on the use of materials / A.L Andrady [et al.[// Photochem. Photobiol. Sci. — 2015. — № 14. — P. 170–184.

4. Бернадский, В.Н. Вклад сварки в экономику США / В.Н. Бернадский, О.К. Маковецкая // Сварочное производство. — 2004. — № 5. — С. 43.

5. Требования к обеспечению безопасности и безвредности воздействия на работников производственных источников ультрафиолетового излучения: санитарные нормы и правила: утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 14.12.2012 № 198 // Гигиена труда: сб. норматив. док. — Минск, 2013. — Вып. 12. — С. 6–9.

6. Допустимые значения показателей ультрафиолетового излучения производственных источников: гигиенический норматив: утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 14.12.2013 № 198 // Гигиена труда: сб. норматив. док. — Минск, 2013. — Вып. 12. — С. 10–12.

7. Метод гигиенической оценки ультрафиолетового излучения: инструкция по применению № 017-1214: утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 18.12.2014 г. / Науч.-прак. центр гигиены; сост.: Р.Д. Клебанов [и др.]. — Минск, 2014. — 4 с.

COMPARATIVE RADIATION ASSESSMENT OF WORKERS IN THE CONDITIONS OF WELDING

Itpaeva-Liudchyk S.L., Klebanov R.D.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The article presents the materials about quantitative radiation assessment of the exposing conditions for welding worker jobs and support personnel. A sanitary significance of the reflected UV radiation flux is revealed, the radiation levels at various distances from the arc are estimated in the article.

Keywords: occupational health, ultraviolet radiation, welding, radiation.

Поступила 08.10.2015

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Казей Э.К.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В работе рассматриваются вопросы влияния производственных факторов кабинета магнитно-резонансной томографии на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) работников. На основании оценки когнитивных, анализаторных функций, уровня вегетативной и центральной регуляции получены сведения о функциональном напряжении нервной системы.

Ключевые слова: постоянное магнитное поле, функциональное напряжение, центральная нервная система, вегетативная регуляция, центральная регуляция, зрительный анализатор.

Ведение. Выполнение диагностических исследований на магнитно-резонансных томографах (МРТ) сопровождается комплексом вредных производственных факторов, способных оказывать воздействие на организм человека — это сочетание интенсивных постоянных магнитных и градиентных электромагнитных полей, шума, в т. ч. тонального, инфразвука, а также тяжести и напряженности трудового процесса. Ведущим из них является длительное воздействие на персонал кабинета МРТ постоянных магнитных полей (ПМП), превышающих гигиенические нормы в 10 раз и более. Научные данные [1] свидетельствуют о том, что ПМП может вызывать первую стадию парабиоза, по Н.Е. Введенскому (изменение

лабильности), в вегетативной нервной системе. Хотя данные изменения не выходят за пределы физиологических сдвигов, обнаруживается тенденция изменения функционального состояния организма, аналогичная воздействию такими физиологически сильными раздражителями, как поля СВЧ и УВЧ. Следует отметить сензорное действие ПМП на зрительный анализатор, возникающее у человека в виде ощущения фосфена. Причем установлено [2], что такое явление возникает не только за счет наведенной ЭДС, а зависит от длительности действия магнитного поля. Нередко влияние магнитного поля и излучений оценивается в краткосрочных экспериментах, тогда как есть предположение, что действующие длительно поля низкой интенсивности с низкими частотами могут обернуться худшими последствиями для человеческого организма, чем кратковременные нагрузки мощным полем. В этой связи следует указать на то, что отсутствие зависимости «доза–эффект» заставляет обращать внимание не только на мощные источники, но и на источники полей относительно небольшой интенсивности.

Цель исследования — изучение влияния производственных факторов кабинета МРТ, ведущим из которых является постоянное магнитное поле, на функциональное состояние нервной системы работников.

Материалы и методы. Оценка функционального состояния ЦНС медицинских работников, занятых в кабинетах МРТ, выполнена по показателям, характеризующим наибольшую нагрузку в процессе трудовой деятельности. Для этого применялся комплекс гигиенических и психофизиологических методов исследования.

Объектами исследования явились 3 профессиональные группы работников. Включение в исследование работников двух групп сравнения продиктовано стремлением исключить экспонирование производственных физических факторов и нагрузки на зрительный анализатор в результате длительного наблюдения за экраном ПЭВМ.

В основную группу «Персонал МРТ» включены врачи, медицинские сестры, лаборанты, занятые диагностическими исследованиями на МРТ. Работники данной группы подвергаются комплексному воздействию производственных факторов, формирующихся при эксплуатации МРТ, ведущим из которых является ПМП, а также физическим факторам, формирующимся при эксплуатации ПЭВМ. Напряженность трудового процесса связана с интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, напряжением зрительного анализатора. Воздействие на организм работников биологического фактора обусловлено выполнением работ по непосредственному обслуживанию пациентов.

Первая группа сравнения «Медицинские работники» сформирована из врачей и медицинских сестер отделения медицинской реабилитации и отделения аллергологии. Условия труда работников данной профессиональной группы исключают воздействие физических факторов и нагрузки на зрительный анализатор. Общим с основной группой является наличие биологического фактора — работа по непосредственному обслуживанию пациентов.

Вторую группу сравнения «Работающие на ПЭВМ» составили работники следующих специальностей: программисты, научные сотрудники, профессиональная деятельность которых связана с воздействием вредных факторов физической природы, формирующихся при работе на ПЭВМ (электромагнитные и электрические поля 50 Гц), а также с напряженностью трудового процесса, вызванной интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, напряжением зрительного анализатора.

В соответствии с поставленной целью исследования использованы методы, позволяющие оценивать динамику умственной работоспособности по колебаниям психофизиологических функций обследуемых. Лабильность нервных процессов изучалась методом «Критическая частота световых мельканий» (КЧСМ). Для диагностики силы нервных процессов, отражающих общую работоспособность человека, способность выдерживать интенсивную и длительную нагрузку использована экспресс-методика «Теппинг-тест», разработанная Е.П. Ильиным в 1972 г. Для изучения когнитивного состояния оценивались показатели, характеризующие кратковременную память и внимание. С помощью методики «Красно-черные таблицы «Шульте–Платонова» и корректурных таблиц Бурдона учитывалась скорость переработки информации, объем (V), переключаемость (П), распределение (Р) внимания. Обработка таблиц проведена по формулам Уиппла с расчетом коэффициента точности (А), коэффициента работоспособности (Е), показателя внимания (ПВ). Оценка текущего психического состояния выполнена по методике «САН» (самочувствие, активность, настроение) в адаптации А. Гончарова.

Исследования функционального состояния нервной системы выполнены в 11 учреждениях здравоохранения г. Минска и областных центров Республики Беларусь на метрологически обеспеченном испытательном оборудовании (компьютерный комплекс для психофизиологического тестирования «НС-ПсихоТест»).

В исследовании приняли участие 120 человек. Средний возраст обследованных в основной группе «Медицинские работники кабинета МРТ» составил 44,0±9,6 года, в первой группе сравнения «Медицинские работники» — 41,7±8,4 года, во второй группе сравнения «Работающие на ПЭВМ» — 40,8±9,3 года. По критерию Краскела–Уоллиса возрастной состав в группах исследования не имел достоверных различий ($p = 0,0547$).

Обработка результатов выполнена при помощи статистической программы Statistica 6.0. При обработке рассчитывались следующие показатели: объем выборки (n), медиана, 25 и 75-я перцентиль, минимум, максимум. Достоверность различий в трех сравниваемых группах определялась непараметрическими методами сравнения независимых групп (метод Краскела–Уоллиса, медианный тест). При $p<0,05$ нулевая гипотеза отклонялась и принималась гипотеза о существовании различий групп с уровнем статистической значимости p.

Результаты и их обсуждение. Исследования, выполненные в динамике рабочего дня, позволили выявить в профессиональной группе «Персонал МРТ» функциональные изменения состояния ЦНС, возникающие в результате комплексного воздействия на организм факторов производственной среды и напряженности трудового процесса. Результаты обследования показали уже в начале рабочей смены снижение ряда показателей изучаемых физиологических функций и достоверное их уменьшение в конце работы, свидетельствующие о том, что функциональное напряжение, наступившее в конце смены, не ликвидируется ночным отдыхом.

На основании оценки текущего психического состояния, выполненной по «Опроснику САН» установлено, что в группе «Персонал МРТ» соотношение между анализируемыми показателями изменяется за счет достоверного снижения самочувствия, активности и настроения (таблица 1). В то же время в группах сравнения «Медицинские работники» и «Работающие на ПЭВМ» установлена только тенденция снижения анализируемых показателей САН.

В индивидуальном плане у медицинских работников, занятых в кабинете МРТ, регистрируется процентное увеличение числа лиц, оценивающих свое состояние как «неудовлетворительное» (начало смены — 8,5%, окончание — 27%), тогда как в группах сравнения процентное отношение неудовлетворенности работника своим состоянием не изменяется в течение дня (15,7% в группе «Медицинские работники» и 10,7% в группе «Работающие на ПЭВМ»).

Таблица 1. — Сменная динамика показателей теста САН

Контролируемые показатели САН	Время исследования; уровень достоверности (р)	Результаты анализа Wilcoxon Matched Pairs Test в сравниваемых группах		
		«Медицинские работники кабинета МРТ»	«Медицинские работники»	«Программисты»
Самочувствие (Me (25-я перцентиль; 75-я перцентиль))	Исходная величина	5,7 (4,8; 6,2)	5,4 (4,7; 6,0)	5,6 (5,1; 5,8)
	Конец смены	4,6 (3,5; 5,2)	5,0 (4,1; 5,6)	4,9 (4,4; 5,3)
	P	< 0,0001	0,2366	0,0105
Активность (Me (25-я перцентиль; 75-я перцентиль))	Исходная величина	5,4 (4,4; 5,9)	5,1 (4,5; 5,5)	5,0 (5,1;5,8)
	Конец смены	4,6 (3,6; 5,3)	4,7 (3,9; 5,3)	4,8 (4,1; 5,3)
	P	< 0,0001	0,0526	0,3365
Настроение (Me (25-я перцентиль; 75-я перцентиль))	Исходная величина	5,7 (5,2; 6,1)	5,8 (4,8; 6,1)	5,3 (4,8; 5,8)
	Конец смены	5,1 (4,3; 5,6)	5,8 (4,5; 6,0)	5,2 (4,9; 5,6)
	P	< 0,0001	0,3487	0,4751
Итоговая оценка (Me (25-я перцентиль; 75-я перцентиль))	Исходная величина	5,5 (4,9; 6,1)	5,5 (5,0; 5,8)	5,2 (4,9; 5,7)
	Конец смены	4,8 (3,8; 5,3)	5,2 (4,2; 5,6)	5,0 (4,6; 5,4)
	P	< 0,0001	0,1531	0,0633

Влияние производственных факторов кабинета МРТ, в т. ч. постоянного магнитного поля, на функциональную лабильность зрительного анализатора установлено при анализе показателей КЧСМ в сравниваемых группах.

Снижение подвижности нервных процессов в корковом отделе зрительного анализатора, т. е. скорости возникновения и исчезновения возбуждения и торможения, выявлено в группе «Персонал МРТ». Установлено снижение итогового показателя критической частоты слияния световых мельканий в ответ на убывание частоты предъявления сигнала ($p<0,001$) и возрастание частоты предъявления сигналов ($p<0,05$) по сравнению с группой «Работающие на ПЭВМ». В основной группе «Работники кабинета МРТ» достоверно снижен и итоговый показатель КЧСМ по сравнению с группами «Медицинские работники» ($p<0,05$) и «Работающие на ПЭВМ» ($p<0,001$).

Анализ показателей КЧСМ выявил выраженное снижение функциональной лабильности зрительного анализатора у 63% в группе «Медицинские работники кабинета МРТ», 34,7% в группе «Медицинские работники» и 10,7% в группе «Работающие на ПЭВМ».

Изучение динамических изменений показателей КЧСМ позволило оценить наличие астенопии (зрительного утомления). Исследования показали, что уже в начале рабочей смены у 63% работников кабинета МРТ снижена подвижность нервных процессов в корковом отделе зрительного анализатора, что объективно свидетельствует о развитие утомления и переутомления, не ликвидируемых ночным отдыхом.

Таким образом, полученные данные объективно свидетельствуют о том, что под влиянием производственной нагрузки на зрительный анализатор (по данным хронометража, лаборант кабинета МРТ наблюдает за экраном монитора компьютера 60–75% времени смены, врач — от 80 до 90%), напряженности трудового процесса, обусловленной интеллектуальными, сенсорными и эмоциональными нагрузками, у медицинских работников кабинета МРТ в конце смены наблюдается достоверное снижение частоты слияния световых мерцаний от 30,23±1,10 до 29,3±1,12 Гц, что вызвано утомляемостью и снижением функциональных показателей ЦНС (таблица 2).

Таблица 2. — Изменение критической частоты слияния мельканий в профессиональной группе «Медицинские работники кабинета МРТ»

Статистические показатели	Критическая частота слияния мельканий					
	исходная величина			конец смены		
	возрастание, Гц	убывание, Гц	средняя	возрастание, Гц	убывание, Гц	средняя
Среднее ± стандартная ошибка	28,33±4,1	33,31±2,06	30,23±1,1	27,8±0,99	30,4±1,95	29,3±1,12
Медиана	28,08	29,44	29,80	27,60	29,40	28,50
Мода	28,1	28,48	28,62	26,39	28,74	27,07
Стандартное отклонение	4,1	7,2	3,9	2,8	7,2	3,8
Максимум	37,68	55,28	25,00	34,20	58,1	41,0
Минимум	17,84	22,88	35,16	22,24	18,32	23

О формирующемся утомлении в динамике рабочей смены в изучаемой профессиональной группе также свидетельствует снижение коэффициента работоспособности (Е) при выполнении корректурной пробы по сравнению с исходным уровнем (от 479±39 до 448±34) (таблица 3).

Таблица 3. — Результаты оценки ФС в группе «Медицинские работники кабинета МРТ» по корректурному тесту

Число просмотренных знаков за 3 мин		Число допущенных ошибок		Коэффициент точности (А)		Коэффициент работоспособности (Е)	
исходная величина	конец смены	исходная величина	конец смены	исходная величина	конец смены	исходная величина	конец смены
481±36	455±42	2,1±1,7	1,3±0,8	0,98±0,01	0,98±0,01	479±39	448±34

Тем не менее в течение рабочего дня число допущенных ошибок в корректурной пробе не превышает 2,1±1,7. В среднем у изучаемого контингента в динамике смены показатели, характеризующие точность работы (коэффициент точности А), остаются на высоком уровне — 0,98±0,01, что свидетельствует о стабильности такого профессионально значимого показателя, как внимание и точность.

Однако поддержание на высоком уровне точности и концентрации внимания может быть обусловлено напряжением физиологических резервов организма, о чем свидетельствуют результаты оценки степени утомления зрительного анализатора по тесту КЧСМ.

Параллельно с корректурным тестом изучали устойчивость и способность переключения внимания по методике «Красно-черные таблицы Шульте–Платонова». Исследования показали, что устойчивость внимания в группе «Персонал МРТ» остается на одинаково высоком уровне. В индивидуальном плане ошибки при выполнении задания не допускаются или в количестве 1–2 на весь тест. Однако у 84% обследованных работников, занятых в кабинетах МРТ, установлен низкий и ниже среднего объем внимания (в группе сравнения «Медицинские работники» — 30%, в группе «Работающие на ПЭВМ» — 2,0%). Наихудшие показатели распределения внимания установлены у 34,6% работников МРТ, тогда как в сравниваемых группах 17,4 и 1,35% соответственно, низкий уровень переключаемости внимания зарегистрирован у 50% работников МРТ (в группах сравнения 26 и 28%). Полученные данные доказывают снижение подвижности нервных процессов в группе «Персонал МРТ».

Снижение общей работоспособности в группе «Персонал МРТ» подтверждается экспресс-методикой «темпинг-тест». В динамике смены установлено достоверное ($P<0,05$) снижение числа нажатий (385,7±5,64 до 363,5±5,28), имеется тенденция снижения начального темпа работы (7,02±0,12 до 6,77±0,13 Гц), а также средняя частота нажатий уменьшается по сравнению с исходным уровнем 6,42±0,09 до 6,31±0,09 (таблица 4).

Таблица 4. — Результаты выполнения теппинг-теста в динамике рабочего дня в профессиональной группе «Персонал МРТ»

Статистические показатели	Теппинг-тест							
	исходная величина				конец смены			
	средняя частота	число нажатий	уровень начального темпа работы, Гц	средняя величина различия в темпе, Гц	средняя частота	число нажатий	уровень начального темпа работы, Гц	средняя величина различия в темпе, Гц
Среднее значение	6,42±0,09	385,7±5,64	7,02±0,12	-0,15±0,02	6,31±0,09	363,5±5,28	6,77±0,13	-0,12±0,02
Стандартное отклонение	1,3	77,0	1,2	0,2	1,0	92,6	1,2	0,3

Заключение. Результаты обследований медицинских работников, занятых в кабинетах МРТ, выполненные в учреждениях г. Минска и областных центров, выявили ухудшение показателей функционального состояния центральной нервной системы в динамике рабочей смены.

Треть обследованных медицинских работников кабинета МРТ испытывают утомление, не ликвидированное ночным отдыхом. Поддержание устойчивости внимания происходит за счет привлечения дополнительных функциональных резервов, о чем свидетельствуют результаты оценки степени утомления зрительного анализатора по тесту КЧСМ и результаты оценки устойчивости внимания и работоспособности по методике «Красно-черные таблицы Шульте–Платонова».

У работников, подвергающихся воздействию комплекса производственных факторов, формирующихся при работе на томографе, установлено статистически достоверное изменение текущего психического состояния, выражающееся в ухудшении самочувствия, активности, настроения в динамике смены. Итоговая оценка САН достоверно ниже ($p<0,001$) в конце смены.

Полученные данные о достоверном снижении чувствительности зрительного анализатора на световые стимулы в группе «Персонал МРТ» позволяют сделать вывод о влиянии производственных факторов кабинета МРТ, в т. ч. постоянного магнитного поля, на функциональную лабильность зрительного анализатора, выражающуюся в снижении подвижности нервных процессов (возбуждения, торможения) в корковом отделе зрительного анализатора. О снижении подвижности нервных процессов свидетельствует достоверное снижение объема, распределения и переключения внимания в динамике рабочей смены.

Литература

1. Холодов, Ю.А. Реакции нервной системы на электромагнитные поля / Ю.А. Холодов. — М.: Наука, 1975. — 206 с.

2. Холодов, Ю.А. Реакции нервной системы человека на электромагнитные поля / Ю.А. Холодов, Н.Н. Лебедева. — М.: Наука, 1992. —135 с.

INFLUENCE OF CONSTANT MAGNETIC FIELD ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE NERVOUS SYSTEM

Kazey E.K.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The article deals with the influence of a constant magnetic field on the functional state of the central nervous system of workers. On the basic of the evaluation of cognitive states, analyzer functions, level of vegetative and central regulation information about the functional tension of the nervous system was received.

Keywords: static magnetic field, functional stress, central nervous system, vegetative regulation, central regulation, the visual analyzer.

Поступила 27.07.2015

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ НАГРЕВАЮЩЕГО МИКРОКЛИМАТА НА ОСНОВЕ ИНДЕКСА ТЕПЛОВОЙ НАГРУЗКИ СРЕДЫ

Клебанов Р.Д., Коноплянко В.А., Яковлев С.Е., Иванович Е.А., Итпаева-Людчик С.Л.
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Исследованы параметры микроклиматических условий. Апробированы и предложены новые методики оценки нагревающего микроклимата на основе индекса тепловой нагрузки среды (ТНС-индекс).

Ключевые слова: нагревающий микроклимат, повышенная температура, ТНС-индекс, методы измерения.

Введение. Проблемы гигиенической оценки здоровья работников, занятых в условиях воздействия неблагоприятной производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса, остаются достаточно актуальными [1]. Вредные и/или опасные факторы, в т. ч. повышенная температура, интенсивное тепловое, инфракрасное облучение приводят к развитию производственно обусловленных и профессиональных заболеваний, увеличивают риск развития общих соматических болезней, усугубляют их медицинские, социально-экономические последствия. В связи с этим важное значение приобретает разработка современных методов исследований и оценки условий труда, уровней профессионального риска, закономерностей формирования общей соматической патологии, а также заболеваний, обусловленных производством, условиями труда [1–3].

Среди значимых в социальном аспекте задач медицина труда определена как одна из актуальных, важность внедрения современных методов анализа и оценки условий труда и здоровья работников для установления мер профилактики, доказательности и обоснованности гигиенических норм при оценке влияния неблагоприятных производственных факторов на здоровье работников [3, 4]. Достаточно важна и задача разработки перспективных методов гигиенической оценки нагревающей производственной среды, унификации действующих в республике методов оценки рисков, принципов нормирования параметров микроклимата, терминологии, гигиенических норм и методов их оценки с аналогичными в России, ЕС. Сегодня очевидны достижения в области исследования микроклимата. В ряде работ обсуждены результаты надзорной деятельности центров гигиены и эпидемиологии и оценки неблагоприятных условий труда, в т. ч. высоких температур, связанных с риском заболеваний у работников [5]. Отметим и разработку современных, заменивших устаревшие психрометры и кататермометры, приборов и средств измерений параметров микроклимата (СИ), число которых сегодня измеряется десятками, разработаны методики для их использования и т. д. С другой стороны, недостаточно данных о результатах оценки нагревающего микроклимата, его влиянии на работающих в условиях воздействия повышенных температур, отличия от традиционных подходов. Предложен для оценки высоких температур ТНС-индекс, он приведен и в нормативных правовых актах, но в литературе практически не отражены результаты исследований с его учетом.

Цель исследования — обоснование и разработка методов измерений и гигиенической оценки индекса тепловой нагрузки среды.

Материалы и методы. Выполнены измерения показателей микроклимата (температура, относительная влажность, скорость движения воздуха, интенсивность инфракрасного (ИК) облучения), проведены расчеты и сравнительная оценка показателя ТНС-индекса на основе прямо показывающей функции прибора и предлагаемых расчетных формул. Для исследований и измерений ТНС-индекса и других параметров микроклимата выбраны с учетом особенностей и характера выполняемых работ основные профессии цеха сортовой посуды Борисовского хрустального завода (БХЗ) — выдувальщики стеклоизделий, наборщики стекломассы, отжигальщики, прессовщики горячих изделий — и литейно-кузнечного производства Минского тракторного завода (МТЗ) — кузнецы, литейщики, сталевары. Исследования выполнены в холодный и теплый периоды года. Всего выполнены и обобщены данные более 300 измерений параметров микроклимата, в т. ч. 86 измерений ТНС-индекса в 26 различных контрольных точках (рабочих зонах) на 13 рабочих местах (профессий) кузнечного и литейного производств МТЗ и стекольного производства БХЗ. На основе гигиенического хронометража определены усредненные показатели занятости работников «горячих цехов» в условиях воздействия повышенных температур и интенсивного излучения. Исследования выполнены принятыми в гигиене труда методами инструментальных измерений и исследований и оценки факторов условий труда.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что для выбранных профессий характерны неблагоприятные условия по изученным параметрам микроклимата. Так, температура воздуха у источников теплового излучения (работы у стекловаренной печи) превышала допустимые величины, достигая +32°С. При обработке стекломассы и изготовления изделий

температура воздуха составляла +24–27°С при влажности воздуха 18–25%. Параметры ИК-излучения превышали нормы у стекловаренной печи, составляя 2200–2500 Вт/м^2 и выше; при изготовлении изделий на специальной площадке («верстак») интенсивность излучения составляла от 450 до 950 Вт/м^2 и более. Скорость движения воздуха практически на всех обследованных рабочих местах БХЗ и МТЗ превышала верхнюю границу регламента (0,6–0,8 м/с и выше). Еще более высокая скорость движения воздуха, особенно в теплый период года (более 2 м/с), отмечалась на «верстаке», у печей для нагрева металла, где отмечались повышенные уровни ИК-облучения и высокая температура воздуха, что связано с функционированием приточной вентиляции, созданием направленного обдува на рабочих местах выдувальщиков, наборщиков стекломассы, кузнецов.

В целом условия труда работников изученных профессий по показателям микроклимата оценены классом 3.2. Показатели температуры воздуха и ТНС-индекса еще выше в теплый период года с оценкой условий труда по гигиенической классификации классом 3.3 (работы на территории «верстака» для профессий наборщики стекломассы, прессовщики, выдувальщики, кузнецы, литейщики) и классом 3.2 (отопщики, отжигальщики, а также вспомогательные профессии кузнечно-литейного производства). В таблицах 1 и 2 приведены усредненные данные измерений микроклиматических условий; на каждом рабочем месте проведено не менее трех измерений, а также экспозиционные замеры с длительностью 3 и 5 мин по каждому циклу измерения. На основании анализа показателей разработаны методические подходы для выполнения измерений и оценки нагревающего микроклимата по показателю ТНС-индекса.

Таблица 1. — Результаты измерений параметров микроклимата на рабочих местах МТЗ

Цех, профессия, точка измерения или стадия технологической операции	Параметры микроклиматических условий			
	температура, °С	относительная влажность, %	ТНС-индекс,°С	ИК-излучение, Вт/м^2
Литейный цех № 2, заливщик - кабина заливщика - работы на линии розлива	 26,2 27,4	 53,0 51,5	 22,5 24,2	 145–190 1050–1240
Кузнечный цех, участок паровоздушных молотов и прессов, кузнец - у двухкамерной печи - у молота	 29,8 27,1	 48,0 46,5	 24,6 24,3	 1800–2810 1400–1620
Кузнечный цех, кузнец - у двухкамерной печи - у молота № 1 - у молота № 2	 29,2 27,1 26,8	 48,5 54,0 53,5	 24,8 24,3 24,0	 1550–2900 1350–1700 1330–1680
Литейный цех № 2, плавильный участок, заливщик металла	26,9	46,8	24,8	1020–1090
Кузнечный цех, участок штамповки, кузнец, - у пресса	26,9	49,6	24,4	1100–1220
Сталелитейный цех, сталевар - у дуговой сталеплавильной печи - у заливочного конвейера	 27,6 27,2	 47,0 45,2	 24,1 24,0	 320–560 340–580

Таблица 2. — Параметры микроклиматического фактора на рабочих местах стекольного производства (БХЗ)

Профессия, рабочее место (точка измерения/стадия техпроцесса); цех сортовой посуды № 1	Параметры микроклиматических условий			
	температура, °С	относительная влажность, %	ТНС-индекс,°С	ИК-излучение, Вт/м^2
Отжигальщик стеклоизделий (работы по цеху) - укладка изделия - доставка в печь отжига	 28,5 29,0	 31 33	 24,4 24,6	 335–400 170–210
Отдельщик выдувных изделий	28,0	30,2	24,2	365–430
Прессовщик горячего стекла - набор стекломассы из с/в печи - перенос нагретой стекломассы - прессование, изготовление изделий	 40,0 38,1 37,5	 21 20 23	 – 26,0 26,2	 2110–2200 950–1010 1230–1250
Отжигальщик (бригада прессовщиков) - обработка стеклоизделий - доставка в печь отжига	 27,5 28,4	 29 32	 24,3 24,6	 580–750 370–550
Выдувальщик стеклоизделий - работы у печи - работы у верстака	 39,9 30,8	 21 22	 – 25,8	 2110–2200 810–1100
-Выдувальщик стеклоизделий (художественные изделия) - набор с/массы - изготовление с/изделий	 38,9 33,6	 23 23	 26,1 24,8	 1100–1200 380–520
Наборщик стекломассы -набор с/массы (у печи) -перенос стекломассы	 40,6 38,9	 20 27	 – 26,1	 2100–2380 1200–1230

В методическом плане оценены результаты измерений, выполненных в режиме «одномоментных», единичных замеров и с учетом величины временных характеристик с выбором 3, 5- и 10-минутной экспозиций. Кроме того, обобщены данные измерений показателя ТНС-индекса для работ, выполняемых преимущественно на стационарном рабочем месте, в одной, «фиксированной», точке рабочего места (выдувальщики, отдельщики) и для работ, связанных с перемещениями работников (наборщики стекломассы, отжигальщики) с учетом величины интенсивности излучения. На основе сравнительной оценки показателей ТНС-индекса, полученных на основе «прямых», измеряемых (температура воздуха, температура внутри шара, относительная влажность воздуха) и вычисляемых на их основе показателей (ТНС-индекс, температура влажного термометра и др.) показано, что оба метода определения совпадали по полученным величинам. Отметим, что для исследований ТНС-индекса имеются два типа измерительных приборов: первый — с «прямо показывающими» результатами измерения ТНС-индекса, а также промежуточными величинами для его расчета (температуры влажного, шарового термометров, влажность воздуха). На дисплеях второго типа приборов приводятся первичные результаты, а окончательное значение величину ТНС-индекса необходимо рассчитывать. Стабильные показания СИ микроклимата, в частности ТНС-индекса, температуры воздуха формируются через 10–15 мин после установления включенного СИ в рабочее положение и нахождения в контрольной точке, тогда как уровень интенсивности ИК-излучения устанавливаются практически сразу после включения СИ.

Ниже приведены основные методические подходы для измерений ТНС-индекса. Область применения показателя — оценка тепловой нагрузки внешней среды при комплексной оценке условий труда, лабораторном контроле, аттестации рабочих мест, разработка мер по оптимизации условий труда, профилактике заболеваемости работающих в условиях нагревающего микроклимата, при приемке в эксплуатацию нового оборудования, оценке эффективности оздоровительных мер и иных исследованиях нагревающей среды. Метод разработан в дополнение Санитарных норм и правил «Требования к микроклимату рабочих мест в производственных и офисных помещениях», утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь № 33 от 30.04.2013 (Санитарные нормы и правила). Исследования ТНС-индекса необходимо проводить при гигиенической оценке тепловой нагрузки среды при работах в условиях повышенных температур — кузнечные, литейные, сварочные, стекольные цеха и производства, производство хлебобулочных изделий, строительных материалов, процессы сушки, нагрева изделий, а также от тепловых облучателей, установок, обогревателей и другие работы в условиях нагревающего микроклимата, теплового облучения, в т. ч. при работах на открытой территории в условиях интенсивной инсоляции. При оценке тепловой нагрузки предварительно следует ознакомиться с характеристиками оборудования, рабочего места, выполняемых работ при воздействии ИК-облучения, что важно для корректных измерений и в целях обеспечения безопасности лиц, проводящих исследования в условиях интенсивного облучения.

Показатель ТНС-индекс применяется для интегральной оценки ТНС при наличии источников ИК-излучения, нагретых поверхностей в условиях влияния повышенных температур и термических нагрузок, при работах на открытом воздухе в условиях инсоляции при температуре воздуха не менее +25°С. Ограничениями метода оценки индекса тепловой нагрузки среды являются скорость движения воздуха выше 0,6 м/с и/или относительная влажность менее 15%, что обусловливается снижением корреляции показателя тепловой нагрузки внешней среды с теплоощущением работника. Считаем нецелесообразным ограничение применения метода оценки ТНС-индекса при повышенных уровнях ИК-потока (в действующих ТНПА приводятся разные величины ИК-потока — 1000, 1200 Вт/м^2). Тепловое излучение (от оборудования, нагретых поверхностей, солнечная инсоляция) являются основной причиной формирования нагревающего микроклимата. Кроме того, критерии и показатели непереносимости высоких уровней облучения ограничивают возможное безопасное время выполнения работ в таких условиях, и кратковременное нахождение при выполнении в реальных условиях некоторых работ у таких источников не может быть корректно оценено. При измерениях ТНС-индекса ограничение уровня интенсивности потока фактически носит формальный характер, тем более что ТНС-индекс не рекомендуется использовать для оценки тепловой нагрузки в течение коротких периодов времени ее влияния (8–10 мин), и кроме того, для оценки тепловой нагрузки, близкой к зонам комфорта, когда показатели температуры, влажности и скорости движения воздуха близки к оптимальным величинам.

При выполнении в течение смены работ и в помещении, и на открытой территории, а также в разных рабочих зонах (участках), ТНС-индекс определяют на основе расчета его среднесменной величины аналогично показателю среднесменной температуре в соответствии с Санитарными нормами и правилами. При непостоянных по времени показателях микроклимата, изменяющихся при технологическом процессе величин температуры воздуха, относительной влажности, скорости движения воздуха, оценку ТНС-индекса проводят на основе определения его средневзвешенной величины по формуле (1):

$$ТНС = (ТНС_1 \times \tau_1 + ТНС_2 \times \tau_2 + \ldots + ТНС_n \times \tau_n) / (\tau_1 + \tau_2 + \ldots + \tau_n),\ °C, \quad (1)$$

где $ТНС_1$, $ТНС_2 \ldots ТНС_n$ — величина ТНС индекса при разных параметрах микроклимата;

τ_1, $\tau_2 \ldots \tau n$ — время воздействия фактора, мин.

Класс условий труда для ТНС-индекса устанавливается в соответствии с гигиенической классификацией условий труда с оценкой фактора «микроклиматические условия» по показателям температуры, влажности, скорости движения воздуха, ИК-излучения, ТНС-индекса и с установлением класса по наиболее выраженному показателю.

При изменении параметров микроклимата (температура, влажность, скорость движения воздуха) во время измерений рекомендуется выполнять исследования или в непрерывном режиме (проводится серия разовых измерений показателя с расчетом среднего значения), или интегрированно, усредняя измерения на основе заданной экспозиции (3, 5, 10 мин и т. д.). В целом число измерений зависит от условий изменения параметров микроклимата, особенностей СИ, характеристик рабочего места и определяется с учетом конкретных условий формирования микроклимата.

Величина ТНС-индекса определяется по прямому показанию СИ или, если нет такой функции, расчетным методом. ТНС-индекс устанавливается на основе величин температуры влажного термометра аспирационного психрометра ($t_{вл}$) и температуры воздуха внутри зачерненного шара ($t_{ш}$) и при работах в помещении определяется по формуле (2):

$$\text{ТНС-индекс} = 0{,}7 \times T_{в.т.} + 0{,}3 \times T_{ш.т.}, \quad (2)$$

где $T_{в.т.}$ — температура влажного термометра;
$T_{ш.т.}$ — температура шарового термометра.

При работах на открытом воздухе, в условиях солнечной радиации, величина ТНС-индекса определяется по формуле (3):

$$\text{ТНС} = 0{,}7 \times T_{в.т.} + 0{,}1 \times T_{с.т.} + 0{,}2 \times T_{ш.т.}, \quad (3)$$

где $T_{в.т}$ — температура влажного термометра;
$T_{ш.т.}$ — температура шарового термометра;
$T_{с.т.}$ — температура воздуха (сухого термометра).

Измерения показателей необходимо проводить СИ, которые внесены в государственный регистр средств измерений и прошли поверку. Приборы используются в соответствии с требованиями по эксплуатации, а диапазон измерения и допустимая погрешность приборов должны соответствовать требованиям Санитарных норм и правил.

Протокол измерений показателя ТНС-индекса оформляется в соответствии с требованиями Санитарных норм и правил аналогично протоколу по показателю температуры воздуха. В протоколе должна быть отражена оценка результатов измерений параметров микроклимата. Если установленные величины превышают нормы, необходимо разработать меры по снижению тепловой нагрузки (снижение занятости на таких работах, использование спецодежды и обуви, оптимизация режима труда и отдыха, дистанционное управление техпроцессом и оборудованием, воздушное душирование, оборудование комнат для кратковременного отдыха с подачей кондиционированного воздуха, использование защитных экранов, водяных завес). Гигиеническая оценка термической нагрузки проводится с учетом особенностей влияния повышенных температур и ИК-излучения на работника, основных специфических эффектов облучения (катаракта, ожоги, эритемы, тепловой удар), а также иных нарушений состояния здоровья, связанных с термическими нагрузками.

Заключение. Основным источником высоких температур и ИК-излучения в стекольном производстве являются расплавленная стекломасса на всех стадиях изготовления стеклянных изделий, в кузнечно-литейном производстве — расплавленный металл.

Параметры температуры воздуха и инфракрасного излучения на обследованных рабочих местах изученных профессий превышали гигиенические нормативы; для некоторых профессий установлены повышенные уровни ТНС-индекса.

Разработаны методические подходы для оценки показателя индекса тепловой нагрузки среды и проект инструкции по применению.

Литература

1. Беляев, Е.И. Сохранение трудового потенциала в России — приоритетная задача Государственной санитарно-эпидемиологической службы / Е.И. Беляев, С.А. Степанов // Медико-биологические проблемы здоровья работающих. — 2005. — № 1. — С. 2–6.

2. Измеров, Н.Ф. Здоровье трудоспособного населения России / Н.Ф. Измеров // Медицина труда и пром. экология. — 2005. — № 11. — С. 3–9.

3. Стародубов, В.И. Сохранение здоровья работающего населения — одна из важнейших задач здравоохранения / В.И. Стародубов // Медицина труда и пром. экология. — 2005. — № 1. — С. 1–8.

4. Денисов, Э.И. Доказательность в медицине труда: принципы и оценка связи нарушений здоровья с работой / Э.И. Денисов, П.В. Чесалин // Медицина труда и пром. экология. — 2006. — № 11. — С. 5–13.

5. Жарко, В.И. Организационные задачи и методологические подходы к оптимизации надзорной деятельности санэпидслужбы Республики Беларусь / В.И. Жарко, В.И. Качан // Здравоохранение. — 2009. — № 7. — С. 21–23.

NEW APPROACHES TO HEATED MICROCLIMATE ASSESSMENT BY LOAD PROTECTION INDEX

Klebanov R.D., Konoplyanko V.A., Yakovlev S.E., Ivanovic E.A., Itpaeva-Liudchyk S.L.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The researches of microclimate in the production conditions have been carried out. The analysis of the materials of experiments were done, and the basic problems of the hygienic estimation of the parameters of microclimatic conditions, were examined.

Keywords: heated microclimate, raised ambient temperature, WBGT index.

Поступила 19.06.2015

ОЦЕНКА ДОЗОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ИНФРАКРАСНОГО ОБЛУЧЕНИЯ — НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Клебанов Р.Д., Коноплянко В.А., Яковлев С.Е., Иванович Е.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Исследованы параметры микроклиматических условий. Апробирована и предложена новая методика оценки теплового, инфракрасного излучения на основе экспозиционных, дозовых показателей.

Ключевые слова: нагревающий микроклимат, повышенная температура, доза теплового облучения.

Введение. Разработка современных методов исследований оценки условий труда, показателей профессионального риска, закономерностей формирования общей соматической патологии, заболеваний, обусловленных работой, условиями труда, является важным направлением научной деятельности в области медицины труда. Неблагоприятные факторы производственной среды, среди которых нагревающий микроклимат, инфракрасное (ИК) облучение приводят к развитию производственно обусловленной и профессиональной патологии, росту трудопотерь по нетрудоспособности. В этой связи важно разработать перспективные методы оценки нагревающей производственной среды. Следует считать очевидными определенные достижения в сфере изучения микроклимата, обсуждаются результаты надзорной деятельности центров гигиены и эпидемиологии и оценки неблагоприятных условий труда, в т. ч. высоких температур, связанных с риском заболеваний [1]. Однако исследований по оценке нагревающего микроклимата, его влиянию на работников в отличие от традиционных подходов недостаточно. Так, разработан и предлагается в России для гигиенической оценки ИК-облучения показатель, характеризующий дозовую экспозицию облучения, но в республиканских нормативных правовых актах он отсутствует, а его внедрение требует исследования, уточнения вопросов и методов его оценки.

Трудовая деятельность определенных групп работников протекает в условиях нагревающего микроклимата, комплекс параметров которого вызывает перегрев. Он может быть обусловлен разными технологическими, экономическими, техническими причинами, необходимостью эксплуатации одежды, затрудняющей теплообмен человека с окружающей средой в производстве стеклянных изделий, текстильной промышленности, машиностроении и др.. Выполнена оценка условий труда и анализ риска нарушений здоровья работающих в производстве стеклотары, при этом условия труда, несмотря на внедрение нового оборудования, характеризуются воздействием на работников комплекса факторов: нагревающего микроклимата, пыли, шума с оценкой условий труда классом 3.3. Внимание в опубликованных работах уделено в основном температуре воздуха и ИК-излучению, практически не представлены результаты исследований, отражающих методические особенности измерений, гигиенической оценки нагревающего микроклимата с применением индекса тепловой нагрузки среды (ТНС-индекс), как и данные изучения дозы теплового облучения (ДТО). Обобщены материалы и данные о различных методах и методических подходах при комплексной оценке микроклимата на основе разных показателей, в т. ч. ТНС-индекса и иных, изучен и обобщен накопленный опыт и результаты исследований микроклимата, выполненных зарубежными авторами, показана информативность показателей, проанализированы аспекты теплового баланса при разных уровнях влияния высоких температур и других показателей микроклимата [2].

В целом актуальность разработки методов измерений, анализа и оценки микроклимата, определения риска здоровью работающих в условиях повышенных температур диктуют необходимость решения задач оценки микроклимата с учетом ТНС-индекса и экспозиционных характеристик ИК-излучения, его доз, что обусловило цель настоящей работы.

Цель исследования — обоснование и разработка методов измерений и оценки и экспозиционных нагрузок теплового облучения.

Материалы и методы. Проведены исследования микроклимата (температура, влажность, скорость движения воздуха, интенсивность ИК-облучения), измерения и обработка данных для расчета дозы теплового облучения — хронометраж, площадь облучаемой поверхности тела работников. Для измерений выбраны с учетом особенностей выполняемых работ профессии цеха сортовой посуды Борисовского хрустального завода (БХЗ) — выдувальщики стеклоизделий, наборщики стекломассы, отжигальщики, прессовщики горячих изделий — и литейно-кузнечного производства Минского тракторного завода (МТЗ) — кузнецы, литейщики, сталевары. Исследования выполнены в холодный и теплый периоды года. Всего выполнены исследования и обобщены данные около 300 измерений параметров микроклимата; по 10 рабочим местам выполнены исследования и проведен расчет экспозиционных характеристик ИК-излучения. На основе гигиенического хронометража определены усредненные показатели занятости работников «горячих цехов» в условиях воздействия повышенных температур и интенсивного теплового излучения с определением площади облучаемой поверхности тела работников для расчета ДТО. Исследования выполнены принятыми в гигиене труда методами выполнения измерений и оценки условий труда.

Результаты и их обсуждение. Для выбранных профессий характерны неблагоприятные условия: температура воздуха у источников ИК-излучения (работы у стекловаренной печи) превышала допустимые величины, достигая +29–32°С в холодный период. При обработке стекломассы и изготовления изделий температура воздуха составляла +24–27°С при влажности воздуха 18–25%. Температура воздуха на рабочем месте кузнеца составила +29,8°С (работы у двухкамерной печи), на участке штамповки — 26,8°С на рабочем месте сталевара — 27,6°С. Наиболее высокие параметры температуры воздуха отмечены на рабочих местах выдувальщика и наборщика стекломассы (операции отбора расплавленной стекломассы из печи) — до 40°С.

Параметры ИК-излучения превышали нормы у стекловаренной печи, составляя 2200–2500 Вт/м2 и выше; при изготовлении изделий на специальной площадке («верстак») интенсивность теплового излучения составляла от 450 до 950 Вт/м^2 и более. Максимальные уровни теплового облучения установлены при работах у двухкамерной печи на рабочих местах кузнецов — 2810 Вт/м^2. Значительные, намного превышающие допустимые нормы, показатели ИК-потока также выявлены на рабочем месте кузнеца у пресса для ковки изделий, заливщика металла (1250–1400 Вт/м^2), при работах у парового молота (1350–1600 Вт/м^2). Скорость движения воздуха практически на всех обследованных рабочих местах превышала верхнюю границу регламента (0,6–0,7 м/с и выше). Условия труда работников изученных профессий по показате-

лям микроклимата оценены классом 3.2. Показатели температуры воздуха и ТНС-индекса еще выше в теплый период года с оценкой условий труда по гигиенической классификации классом 3.3 (работы на территории «верстака» для профессий наборщики стекломассы, прессовщики, кузнецы, литейщики) и классом 3.2 (отопщики, отжигальщики, вспомогательные профессии кузнечно-литейного производства).

На основании анализа микроклиматических показателей разработаны основные методические подходы для инструментальных измерений и гигиенической оценки дозовой нагрузки теплового облучения. Область применения указанного показателя — оценка дозы теплового облучения при комплексной оценке условий труда, аттестации рабочих мест, производственном лабораторном контроле и др., а также разработка мер по оптимизации условий труда, профилактике заболеваемости работающих в условиях нагревающего микроклимата и др.

Метод оценки дозы ИК-облучения разработан в дополнение Санитарных норм и правил «Требования к микроклимату рабочих мест в производственных и офисных помещениях», утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь № 33 от 30.04.2013 (далее — Санитарные нормы и правила). Исследования ДТО проводятся при работах в условиях влияния облучения — кузнечные, литейные, сварочные, стекольные цеха и производства, производство хлебобулочных изделий, строительных материалов, процессы сушки, нагрева изделий, а также от тепловых облучателей, установок, обогревателей и других работах в условиях нагревающего микроклимата, ИК-облучения. При оценке показателя ДТО предварительно следует ознакомиться с основными характеристиками оборудования, рабочего места и выполняемых работ при воздействии ИК-облучения, что важно для корректных измерений и в целях обеспечения безопасности лиц, проводящих исследования в условиях интенсивного облучения.

Для разработки методического подхода и гигиенической оценки ДТО проведены исследования и измерения параметров, необходимых для расчета данного показателя. Оценка дозы теплового облучения на рабочем месте (в профессии) проводилась при величине теплового облучения 35 Вт/м^2 и выше, а также в случаях, когда выполняются работы в разных зонах, условиях и интенсивностей теплового облучения. Величина дозы теплового облучения определяется на основе следующих данных: показатели интенсивности ИК-излучения, в т. ч. в разных зонах и условиях выполнения работ, площадь облучаемой поверхности тела работника и время нахождения в данной зоне (зонах) теплового облучения.

Расчет с учетом полученных данных дозы теплового облучения проводится по формуле [2]:

$$ДТО = И_{ики} \times Т \times S,$$

где $И_{ики}$ — интенсивность ИК облучения данного источника; Вт/м^2;

Т — время облучения от данного источника, ч;

S — площадь облучаемой поверхности тела работника, м^2.

Основные данные выполненного исследования для определения ДТО приведены в таблице. Для работ, выполняемых у одного источника излучения, величина экспозиции облучения устанавливается в соответствии с нижеприведенным алгоритмом.

При оценке ДТО для работ, выполняемых у различных источников, с разными условиями и интенсивностью излучения, величины ДТО определяются от каждого источника по формуле с последующим суммированием полученных результатов. Для определения площади облучаемой поверхности тела работника при выполнении отдельных операций и расчета показателя применяются следующие справочные данные. Средняя расчетная площадь поверхности тела работника в соответствии со справочными литературными данными принята равной 1,8 м^2. Площадь облучаемой поверхности определяют в процентах от общей площади поверхности тела с учетом доли участка поверхности тела работника: голова и шея — 9%, грудь и живот — 16%, спина — 18%, руки — 18% и ноги — 39%. При расчете показателя ДТО площадь облучаемой поверхности указывается в м^2. Показатель занятости работника в условиях ИК-облучения, время воздействия ИК-излучения определяется на основе наблюдения за техпроцессом, гигиенического хронометража и карт фотографий рабочего времени.

Для расчета ДТО выполняются следующие действия (операции):

- определение уровней ИК-излучения в рабочей зоне (зонах); Иики, Вт/м^2;
- установление времени выполнения работ в зоне (зонах) облучения; Т, ч;
- расчет площади облучаемой поверхности при работах в разных зонах обслуживания, при облучении от источников с разной интенсивности ИК-потока, S, м^2;
- расчет с учетом полученных данных дозы теплового облучения по формуле.

Расчет показателя ДТО показан на следующем примере. Выдувальщик стеклянных изделий выполняет в условиях теплового облучения три операции: отбор стекломассы из печи, перенос стекломассы и изготовление изделия. Интенсивность излучения при отборе ($ИКИ_1$) составляет 1900 Вт/м^2, время отбора — 8 с, за смену выполнятся около 500 таких операций; суммарное время — 4000 с, или 1,11 ч ($Т_1$ = 1,11 ч). Площадь облучаемой поверхности тела при выполнении данной операции (S_1) составляет 0,54 м^2. Экспозиционная доза облучения при выполнении операции составила: $ДТО_1 = ИКИ_1 \times Т_1 \times S_1$ = 1900 Вт/м^2 × 1,11 ч × 0,54 м^2 = 1139 Вт×ч. Указанные выше показатели при операции переноса вручную расплавленной стекломассы от печи к месту изготовления изделия составили соответственно 800 Вт/м^2, 0,65 ч и 0,69 м^2. Показатель $ДТО_2$ = 800 × 0,65 × 0,69 = 359 Вт×ч. При изготовлении изделий указанные показатели составили соответственно 630 Вт/м^2, 3,0 ч и 0,90 м^2. $ДТО_3$ = 630 × 3,0 × 0,90 = 1701 Вт×ч. После суммирования отдельных показателей ($ДТО_{1,2,3}$) суммарная величина (доза теплового облучения) за смену составила: $ДТО_{(сум)}$ = 1139 + 359 + 1701 = 3199 Вт×ч. Состояние микроклиматических условий по показателю «Доза теплового облучения» оценивается как допустимое при величине показателя до 500 Вт×ч; дозы облучения оцениваются классом 3.1 при ДТО, равной 501–1500 Вт×ч, классом 3.2 — при 1501–2600 и классом 3.3 — при ДТО выше 2600 Вт×ч. Указанные величины получены эмпирическим путем с учетом следующих данных и алгоритма расчета показателей. За основу принято минимальное допустимое значение ИК-излучения,

равное 35 Вт/м^2, и при максимально возможном времени облучения, равном продолжительности рабочей смены (8 ч), а также максимально возможной площади облучаемой поверхности тела работника (1,8 м^2). Таким образом, допустимая величина облученности, дозы ИК-облучения составляет около 504 Вт×ч, или 500 Вт×ч после округления, что соответствует допустимым условиям труда. Аналогично выполнены расчеты облученности и дозы теплового облучения для остальных классов условий труда.

Таблица — Показатели дозы теплового облучения у работников стекольного и литейно-кузнечного производств

Профессия, операция	ИК-излучение	S, м^2	t, ч	ДТО, Вт×ч	ДТО, Вт×ч, за смену
Отжигальщик - укладка изделия -доставка в печь отжига	 370 190	 0,69 0,18	 3,17 2,17	 809 74	883
Прессовщик - набор стекломассы печи - перенос нагретой стекломассы - прессование изделий	 1850 980 1140	 0,52 0,62 0,65	 1,0 0,75 2,27	 962 456 1682	3100
Выдувальщик - отбор стекломассы - перенос - работы у верстака	 1900 800 630	 0,52 0,69 0,90	 1,13 0,65 3,00	 1116 359 1701	3176
Наборщик стекломассы - набор стекломассы (у печи) - перенос стекломассы	 2020 1100	 0,52 0,69	 2,31 1,60	 2416 1104	3520
Кузнечно-печной участок, кузнец - у двухкамерной печи - у молота № 1 - у молота № 2	 1850 1100 1000	 0,81 0,81 0,70	 1,30 1,22 1,15	 1948 1087 805	3840
Участок дуговых печей, сталевар - у дуговой сталеплавильной печи - у заливочного конвейера	 440 460	 1,12 0,90	 2,1 2,9	 1040 1200	2240

Для расчета ДТО выполняются следующие действия (операции):

- определение уровней ИК-излучения в рабочей зоне (зонах); Иики, Вт/м^2;
- установление времени выполнения работ в зоне (зонах) облучения; Т, ч;
- расчет площади облучаемой поверхности при работах в разных зонах обслуживания, при облучении от источников с разной интенсивности ИК-потока, S, м^2;
- расчет с учетом полученных данных дозы теплового облучения по формуле.

Расчет показателя ДТО показан на следующем примере. Выдувальщик стеклянных изделий выполняет в условиях теплового облучения три операции: отбор стекломассы из печи, перенос стекломассы и изготовление изделия. Интенсивность излучения при отборе (ИКИ$_1$) составляет 1900 Вт/м^2, время отбора — 8 с, за смену выполнятся около 500 таких операций; суммарное время — 4000 с, или 1,11 ч (T_1 = 1,11 ч). Площадь облучаемой поверхности тела при выполнении данной операции (S_1) составляет 0,54 м^2. Экспозиционная доза облучения при выполнении операции составила: ДТО$_1$ = ИКИ$_1$ × T_1 × S_1 = 1900 Вт/м^2 × 1,11 ч × 0,54 м^2 = 1139 Вт×ч. Указанные выше показатели при операции переноса вручную расплавленной стекломассы от печи к месту изготовления изделия составили соответственно 800 Вт/м^2, 0,65 ч и 0,69 м^2. Показатель ДТО$_2$ = 800 × 0,65 × 0,69 = 359 Вт×ч. При изготовлении изделий указанные показатели составили соответственно 630 Вт/м^2, 3,0 ч и 0,90 м^2. ДТО$_3$ = 630 × 3,0 × 0,90 = 1701 Вт×ч. После суммирования отдельных показателей (ДТО$_{1,2,3}$) суммарная величина (доза теплового облучения) за смену составила: ДТО$_{(сум)}$ = 1139 + 359 + 1701 = 3199 Вт×ч. Состояние микроклиматических условий по показателю «Доза теплового облучения» оценивается как допустимое при величине показателя до 500 Вт×ч; дозы облучения оцениваются классом 3.1 при ДТО, равной 501–1500 Вт×ч, классом 3.2 — при 1501–2600 и классом 3.3 — при ДТО выше 2600 Вт×ч. Указанные величины получены эмпирическим путем с учетом следующих данных и алгоритма расчета показателей. За основу принято минимальное допустимое значение ИК-излучения, равное 35 Вт/м^2, и при максимально возможном времени облучения, равном продолжительности рабочей смены (8 ч), а также максимально возможной площади облучаемой поверхности тела работника (1,8 м^2). Таким образом, допустимая величина облученности, дозы ИК-облучения составляет около 504 Вт×ч, или 500 Вт×ч после округления, что соответствует допустимым условиям труда. Аналогично выполнены расчеты облученности и дозы теплового облучения для остальных классов условий труда.

Протокол измерений показателя ДТО оформляется в соответствии с требованиями Санитарных норм и правил по протоколу произвольной формы. В протоколе должна быть отражена оценка результатов измерений параметров микроклимата. Если установленные величины превышают нормы, необходимо разработать меры по снижению тепловой нагрузки. Оценка термической нагрузки и разработка превентивных мер проводится с учетом особенностей влияния повышенных температур и излучения на работника, основных специфических эффектов облучения (катаракта, ожоги, эритемы, тепловой удар) и иных нарушений состояния здоровья, связанных с термическими нагрузками, ИК-облучением.

Определение дозы теплового облучения, получаемой рабочим в течение рабочей смены с учетом экспозиции, позволяет более точно оценить степень профессионального риска для здоровья работника при работе в условиях ИК-облучения, определить время возможного пребывания рабочего в зоне максимального облучения. Гигиеническое значение показателя ДТО состоит и в том, что он позволяет получить суммарную величину облученности, ее дозу за всю смену при выполнении работ в разных зонах рабочего места, при воздействии разных уровней ИК, теплового облучения, длительности воздействия ИК-потока, а также площади облучаемой поверхности тела работника.

Заключение. Микроклиматический фактор является одним из основных при оценке условий труда ряда профессий и производств. Отметим, что для измерений и/или оценки микроклимата, влияния комплекса микроклиматических показателей на тепловое состояние работника разработано свыше 50 различных методов [2]. Учитывая важность получения объективных характеристик условий труда, целью исследования являлась разработка методических подходов для комплексной оценки нагревающего микроклимата и подготовки проекта инструкции по применению «Метод гигиенической оценки тепловой нагрузки среды», включающей метод характеристики ИК-потока — дозы теплового облучения (ДТО).

Выполнены гигиенические, хронометражные и иные исследования. На основании наблюдения за техпроцессом, анализа карт фотографий рабочего времени определены показатели занятости работников при выполнении работ у источников излучения, величины облучаемой поверхности тела работников. Установлено, что уровни ИК-излучения превышали нормативы при заборе стекломассы из печи, при обработке стекломассы и изготовлении изделий, а также у печей кузнечно-литейного производства. Интенсивность ИК-потока при обработке заготовок у кузнецов, заливщиков, сталеваров, изготовителей стеклоизделий определяется, в первую очередь, температурой расплавленной стекломассы, нагретого металла, размером заготовки, расстоянием до источника. Время облучения работников зависит в основном от особенностей работы, числа деталей и сменной нагрузки, составляя 62–78% всей смены. Системные исследования экспозиционных величин, дозы ИК-облучения показали, что величины показателя ДТО составили: для наборщиков — 1100–2400 Вт/ч, выдувальщиков — 360–1700 Вт/ч, отжигальщиков — 75–810 В/ч, прессовщиков — 460–1680 Вт/ч. Аналогичный показатель по кузнечно-литейному производству составил для кузнецов — 800–1950 Вт/ч, для сталеваров — 1040–1200 Вт/ч и для заливщиков ДТО — 620–1700 Вт/ч.

Суммарные величины по показателю ДТО оценены по 5 профессиям и в основном совпадают с оценкой по показателю ИК-излучения, однако показатель ДТО в отличие от показателя интенсивности излучения позволяет установить уровень облученности при работах, выполняемых в разных зонах, разной интенсивности, разного времени нахождения в условиях облучения, а также суммарную (за всю смену) дозу теплового облучения.

На основании исследования разработаны методические подходы для гигиенической оценки суммарной экспозиционной нагрузки — дозы теплового облучения; полученные материалы послужили основой для разработки проекта инструкции по применению «Метод гигиенической оценки тепловой нагрузки среды».

Литература

1. Жарко, В.И. Организационные задачи и методологические подходы к оптимизации надзорной деятельности санэпидслужбы Республики Беларусь / В.И. Жарко, В.И. Качан // Здравоохранение. — 2009. — № 7. — С. 21–23.

2. Новожилов, Г.Н. Гигиеническая оценка микроклимата / Г.Н. Новожилов, О.П. Ломов. — Л.: Медицина, 1987. — 112 с.

ASSESSMENT OF DOSE CHARACTERISTIC OF INFRARED RADIATION — NEW APPROACHES TO HEALTH STUDIES

Klebanov R.D., Konoplyanko V.A., Yakovlev S.E., Ivanovic E.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The research of parameters of microclimate conditions have been carried out of new method of heat, estimation infrared radiation on the basis of exposure, dose parameters, was approved.

Keywords: heating microclimate, high temperature, heat radiation dose.

Поступила 19.06.2015

ОЦЕНКА ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ И УРОВНИ ПЫЛЕВОЙ НАГРУЗКИ НА ЛЕГКИЕ У РАЗНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ГОРНОРАБОЧИХ КАЛИЙНЫХ РУДНИКОВ

Косяченко Г.Е.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Установлены уровни пылевых нагрузок на органы дыхания у разных профессиональных групп горнорабочих за производственный период в зависимости от фактического загрязнения воздуха рабочей зоны пылью сильвинита, продолжительности выполнения технологических операций в руднике, а также за время отдыха на дневной поверхности. Полученные данные послужили основой рационального подбора и использования средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗ ОД) горнорабочих калийных рудников.

Ключевые слова: запыленность воздуха, занятость в рудниках, объемы легочной вентиляции, пылевые нагрузки.

Введение. Основным путем поступления газов, паров и пыли в организм является ингаляционный. Эффект воздействия того или иного газа либо пыли зависит не только от химической активности, свойств веществ, но и от зоны (глубины) проникновения в дыхательные пути. При этом процесс газообмена в легких допускает перенос любого ингалированного газа в артериальную кровь на разных участках дыхательных путей. В результате контакта с влажными поверхностями во время движения вдоль дыхательных путей компоненты ингалированных газов могут извлекаться в мягкую ткань и

(или) в циркулирующую (омывающую участок) кровь. Количество газа, перешедшего на этом уровне, зависит от его растворимости, скорости и турбулентности потока воздуха, диффузной проницаемости ткани и ее объема и ряда других условий. Так, подводящие дыхательные пути не могут конкурировать по газообмену с альвеолами, т. к. и площадь контакта, и время обмена в трахее и бронхах незначительны. Однако поскольку подводящие дыхательные пути предшествуют альвеолам, в них может происходить некоторая экстракция газов с высокой растворимостью или с высоким химическим сродством к тканям и жидкостям, выстилающим органы дыхания [1, 2].

Эти процессы особенно важны для понимания схемы распределения и осаждения поступающих пылей в системе дыхания. Учитывая высокую гигроскопичность и растворимость соляных пылей и высокую влажность воздуха в дыхательных путях, вполне логичным будет предположение о преимущественном осаждении, агломерации и растворении соляных пылей в верхних и средних отделах системы дыхания. В свою очередь, адсорбированные на пылевых частицах молекулы газов также будут проникать на такую же глубину, освобождаться либо вступать в растворы на разных участках дыхательного тракта. Особое значение это имеет для радона, имеющего хорошую растворимость в жирах.

Физическая тяжесть работы, повышенная температура воздуха на ряде производственных участков, загрязнение воздушной среды пылью минерала сильвинита обусловливают повышенную величину энергозатрат и, соответственно, объема ингалируемого воздуха и пылевые нагрузки на органы дыхания за производственный период. Перечисленные факторы во многом определяют уровни внутреннего облучения организма за счет радона и его дочерних продуктов, а также калия-40, содержащихся в воздухе и витающей пыли. Непроизводственный период, в т. ч. и ночной отдых, характеризуются относительно более низкими энергозатратами (в единицу времени) и рассчитывались на основе справочных материалов с учетом пола работающих, других антропометрических показателей [3, 4].

На количество ингалируемой пыли существенное влияние оказывает использование средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗ ОД).

Цель исследования — определение значений пылевой нагрузки на органы дыхания у разных профессиональных групп горнорабочих калийных рудников Беларуси с учетом уровней и продолжительности действия пылевого фактора.

Материалы и методы. Использованы материалы лабораторных измерений уровней запыленности воздушной среды в зоне дыхания горнорабочих разных профессиональных групп ОАО «Беларуськалий», полученные на основе собственных исследований, данных производственного контроля за пятилетний период. С учетом установленной тяжести труда шахтеров механизированных забоев рассчитаны объемы вентилируемого воздуха за производственный и непроизводственный период на основе хронометражных наблюдений за выполнением технологических операций в механизированных забоях калийных рудников, определено время фактического использования СИЗ ОД, рассчитаны уровни пылевой нагрузки на органы дыхания горнорабочих.

Результаты и их обсуждение. В калийных рудниках ОАО «Беларуськалий» наиболее широко используются противоаэрозольные респираторы ШБ-1 типа «Лепесток-200» и «Лепесток-40», которые по своим паспортным техническим характеристикам обеспечивают эффективную защиту от высоко- и среднедисперсных аэрозолей в концентрации до 400 мг/м^3. Для всех профессиональных групп горнорабочих респираторы выдаются, как правило, на одну смену.

Как показали данные хронометражных наблюдений (таблица 1), машинисты горнопроходческих комплексов используют респираторы лишь при выемке руды и некоторых проводимых параллельно вспомогательных операциях. Однако и при выполнении данного процесса время использования респираторов не превышало 75–80% суммарной длительности операций, на которые приходится более 90% весового количества пыли, составляющего среднесменную концентрацию.

Таблица 1. — Использование респираторов горнорабочими очистных забоев (в процентах длительности рабочей смены) при выполнении отдельных производственных операций

Производственные операции	Затраты рабочего времени, %		Фактическое время работы без респираторов, мин
	общие затраты рабочего времени, %	длительность работы в респираторе, % общих затрат	
Подготовительно-заключительные	1,2–2,4	–	5,2–10,4
Выемка руды и выполнение вспомогательных работ	58,2–62,9	46,6–47,2	50,1–67,0
Ремонт оборудования	6,9–9,6	–	29,8–41,5
Отдых, простои по технологическим и аварийным причинам	29,0–29,8	–	125,3–128,7
Итого	1,2–62,9	46,6–47,2	3,8 ч

В таблице 2 представлены уровни запыленности воздушной среды рабочей зоны при выполнении разных производственных операций, величины вентиляции легких, а также ингалируемой пыли по основным группам работающих с учетом тяжести работ, средней продолжительности выполнения групп технологических операций.

Как следует из таблицы 2, фактическая длительность производственных операций у машинистов комбайнов и водителей электрических самоходных вагонов с использованием средств индивидуальной защиты органов дыхания составляет менее половины рабочей смены. Горнорабочие подземных ремонтных служб применяют респираторы лишь в случаях работы на участках с интенсивным загрязнением воздушной среды.

Из таблицы 3 видно, что наибольшие объемы вентиляции легких отмечаются у работников в профессиях, характеризующихся выраженным компонентом физической нагрузки (машинисты и помощники машинистов комбайнов селек-

тивной выемки минерала), либо у горнорабочих, чья профессиональная деятельность протекает в нагревающих микроклиматических условиях тупиковых очистных забоев (машинисты и помощники машинистов комбайнов валовой выемки минерала).

Таблица 2. — Величина вентиляции легких и уровни ингалируемой пыли за производственный период у основных профессий горнорабочих ПО «Беларуськалий»

Наименование профессии и группы производственных операций	Затраты рабочего времени, % смены	Средние уровни запыленности, мг/м^3	Объем воздуха, ингалируемого за операцию, л	Масса ингалируемой пыли, мг		
				с СИЗ ОД	без СИЗ ОД	суммарно за смену
Машинисты комбайнов валовой выемки:						
- подг./заключит.	1,8	3,58	179		0,6	0,6
- основные	39,3	210,4	3905	65,6	164,1	229,7
- вспомогательные	22,4	202,9	2860	17,4	412,0	429,4
- ремонт	33,7	20,7	3818	1,6	63,2	64,8
- отдых	2,8	15,6	142	–	3,5	3,5
Машинисты комбайнов селективной выемки:						
- подг./заключит.	3,0	40,2	315	–	12,7	12,7
- основные	30,8	220,8	3933	69,5	173,7	43,2
- вспомогательные	33,9	56,7	4556	7,8	188,6	387,6
- ремонт	30,0	22,0	3485	1,5	61,3	62,8
- отдых	2,3	20,8	119	–	2,5	3,5
Водители эл./самох. вагонов:						
- подг./заключит.	1,4	24,1	127	–	3,0	3,0
- основные	50,7	240,2	4332	83,2	208,1	291,3
- вспомогательные	13,7	110,8	2183	7,3	169,3	176,6
- ремонт	30,9	26,3	3337	1,7	70,2	71,9
- отдых	3,3	15,4	168	–	2,6	2,6
Вспомогательная группа:						
- подг./заключит.	2,3	18,1	203	–	3,7	3,7
- основные	62,0	20,0	5744	–	114,9	114,9
- вспомогательные	29,9	34,2	2928	–	100,1	100,1
- отдых	5,8	15,0	298	–	4,5	4,5

Таблица 3. — Показатели вентиляционной функции легких и масса ингалируемой пыли у горнорабочих разных профессий ПО «Беларуськалий» в рабочие дни и дни отдыха

Место работы, профессия	Объем вентиляции легких, м^3			Масса ингалируемой пыли за производственный период	
	за рабочую смену	за непроизводственный период	дни отдыха	вид пыли	масса, мг
Машинисты и помощники машинистов комбайнов валовой выемки минерала	10,9	10,3	14,7	сильвинит	728,0
Машинисты и помощники машинистов комбайнов селективной выемки минерала	12,4	10,3	14,7	сильвинит	509,8
Водители электрических самоходных вагонов	10,1	10,3	14,7	сильвинит	545,4
Вспомогательная служба горнорабочих	9,2	10,3	14,7	сильвинит	223,2

Аналогичная зависимость отмечена и по пылевой нагрузке, определяющим параметром которой являлись уровни запыленности воздуха рабочей зоны.

Для расчета объемов воздуха и массы пыли, поступающих в органы дыхания за непроизводственный период, исходили из предположения, что для оценки этих показателей в бытовых условиях можно использовать справочные материалы, характеризующие бодрствующее состояние человека и его основной обмен (ночной отдых). Эти показатели, полученные на большой когорте испытуемых и приведенные в справочнике, с достаточной для прикладных исследований точностью характеризуют функциональное состояние человека в бытовых условиях (спокойное состояние).

В связи с этим расчетный объем ингалируемого воздуха в бытовых условиях составил за непроизводственный период в рабочие дни 10,3 м^3.

Исходя из расчетных данных пылевой нагрузки у горнорабочих очистных забоев за рабочую смену (таблица 3), а также принимая средние количества рабочих дней в году 220 и 145 дней отдыха, рассчитан объем воздуха за производственный и непроизводственный периоды, проходящего через дыхательную систему за год. Годовые показатели ингалируемого воздуха представлены в таблице 4. За непроизводственный период в рабочие дни и дни отдыха за год объем ингалируемого воздуха для горнорабочих составил 4398 м^3.

Таблица 4. — Годовые показатели вентиляции легких у горнорабочих и количество ингалируемой пыли в производственных условиях

Профессиональная группа	Объем ингалируемого воздуха в год за производственный период, м^3	Масса ингалируемой пыли в год в производственных условиях, г
Машинисты и помощники машинистов комбайнов валовой выемки минерала	2398	160,2
Машинисты и помощники машинистов комбайнов селективной выемки минерала	2728	112,2
Водители электрических самоходных вагонов	2222	120,0
Вспомогательная служба горнорабочих	2024	49,1

В бытовых условиях человек также подвергается воздействию пыли, однако уровни и состав ее изменяются в широких пределах. В жилых помещениях пыль преимущественно органического происхождения (шерстяная, хлопковая, пуховая и т. д.). На открытом воздухе, в транспортных средствах человек подвергается воздействию пыли, содержащей частицы почвы, причем содержание в ней свободного диоксида кремния составляет 2–4%. В соответствии с действующими нормативами [5] допустимое содержание взвешенных веществ в атмосферном воздухе населенных мест установлено на уровне 0,5 мг/м^3 (максимальная разовая концентрация) и 0,15 мг/м^3 (среднесуточная концентрация).

Для расчета запыленности в бытовых условиях условно принят уровень загрязнения воздуха 0,5 мг/м^3. Вид пыли расценен как почвенный, имеющий наибольшую радиоактивность из всех видов бытовой пыли.

Исходя из обобщенных данных об уровнях загрязнения воздуха в условиях внепроизводственного пребывания, а также объемов ингалируемого при этом воздуха, рассчитана общая масса пыли, ингалируемая в условиях проживания, которая составляет за год 2,2 г.

Заключение. Расчеты позволили установить объемы воздуха, массу ингалируемой пыли для производственного и непроизводственного периодов для горнорабочих калийных рудников Беларуси, подвергающихся интенсивному воздействию пыли минерала при выполнении профессиональной деятельности. Полученные значения с достаточной степенью точности отражают порядок этих величин и не выходят за пределы статистической погрешности 30%. Более точное определение этих показателей, очевидно, не имеет принципиального значения в связи с действием, как в производственный, так и в непроизводственный период значительного комплекса возмущающих факторов (объем производства, состояние вентиляции, сезон года, выполняемая работа в бытовых условиях, температура воздуха). Полученные материалы явились основой к рациональному подбору СИЗ ОД для разных профессиональных групп горнорабочих Беларуси, сформулированному в Санитарных нормах и правилах, учитывающем коэффициенты защитного действия СИЗ.

Литература

1. Landahl, H.D. On the remonal of air-bornedrop-lets by human respiatori tract.-Bul / H.D. Landah // Math. Biophys. — 1980. — Vol. 12. — P. 43–56.
2. Weibel, E.T. Morphometry of the human Luns.Springer-Verlag / E.T. Weibel. — Berlin, 1963. — 156 p.
3. Леман, Г. Практическая физиология труда / Г. Леман. — М.: Медицина, 1967. — 336 с.
4. Смирнов, К.М. Кровообращение и работа сердца: рук. по физиологии труда / К.М. Смирнов. — М.: Медицина, 1983. — С. 114–124.
5. Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных пунктов и мест отдыха населения: санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы; утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 30.06.2009 № 77. — Введ. с 29.07.2009.

ASSESSMENT OF VENTILATION FUNCTION OF THERE SPIRATORY SYSTEM AND DUST LOAD LEVELS AMONG MINERS OF POTASH MINES

Kosjachenko G.E.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The leading occupational hazard in potash mines is dusty one. The levels of dust loading in different professional groups of miners have been established. The findings are the basis to select and use the respiratory personal protective equipment for miners of potash mines.

Keywords: dustiness, employment in the mines, the volume of pulmonary ventilation, dust load.

Поступила 17.06.2015

БАЗОВЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕРИАЛОВ ПРОВЕРКИ СУБЪЕКТОВ ХОЗЯЙСТВОВАНИЯ ПО ЧЕК-ЛИСТАМ

Косяченко Г.Е.[1], Тишкевич Г.И.[1], Гиндюк А.В.[1], Осос З.М.[2]

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;
[2]Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Предложен метод оценки профессионального риска с использованием материалов проверки предприятия по чек-листу, позволяющий на основе применения элементов Гигиенической классификации условий труда, отдельных и доступных статистических показателей здоровья работников, материалов оценки санитарно-гигиенического состояния субъекта хозяйствования по чек-листу, оценивать и/или сравнивать уровень профессионального риска по предприятию в целом, его крупным подразделениям (цехам, участкам), на которые заполняются контрольные списки вопросов (чек-листы).

Ключевые слова: условия труда, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, профессиональная патология, чек-лист.

Введение. С целью совершенствования системы государственного санитарного надзора в Республике Беларусь осуществляется оптимизация подходов в части надзорной деятельности субъектов хозяйствования с учетом критериев, по которым оценивается степень санитарно-эпидемиологической опасности для здоровья населения, в т. ч. работающего. Решение этой задачи возможно на основе разработки и внедрения новых подходов оценки и оптимизации условий труда, управления профессиональными рисками для сохранения и укрепления здоровья работников.

Для реализации указанных направлений с 2013 г. в республике законодательно предусмотрено использование в практике работы органов госсаннадзора контрольных списков вопросов (чек-листов) для субъектов хозяйствования, в т. ч. производственных предприятий и организаций.

Контрольный список вопросов (чек-лист) в соответствии постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 13.12.2012 № 1147 «Об утверждении перечня контролирующих (надзорных) органов и (или) сфер контроля (надзора), которые применяют (в которых применяются) контрольные списки вопросов (чек-листы), определении требований к форме контрольного списка вопросов (чек-листа) и признании утратившим силу постановления Совета Министров Республики Беларусь от 01.04.2010 № 489» и приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2012 № 1554 «Об утверждении формы контрольных списков вопросов (чек-листов), применяемой органами и учреждениями, осуществляющими государственный санитарный надзор» определяет перечень основных санитарно-гигиенических требований, которые должны выполняться проверяемым субъектом. При этом контрольные списки вопросов (чек-листы) устанавливают единые подходы (требования) к процедуре оценки санитарно-эпидемиологической надежности субъектов хозяйствования. Это перспективное направление деятельности госсаннадзора также нашло отражение и в «Комплексе мер по совершенствованию государственного санитарного надзора на 2012–2015 годы» (постановление заместителя Министра здравоохранения – Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 13.12.2011 № 75).

Кроме этого, внедрение в государственный санитарный надзор системы управления рисками, декларированное «Положением о системе управления рисками в надзорной деятельности органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор в Республике Беларусь», направлено на стимулирование субъектов хозяйствования самостоятельно вести контроль выполнения санитарного законодательства, способствует исключению субъективизма оценки санитарно-гигиенического состояния объектов проверяющими органами, обеспечению открытости и объективности принятия управленческих решений в отношении субъектов хозяйствования в связи с нарушением санитарного законодательства.

Работа по оптимизации производственного контроля по разделу гигиены труда направлена на установление наиболее опасных факторов и условий, которые могут приводить к заболеваниям, установление связи состояния здоровья работников и уровней факторов производственной среды на рабочих местах в цехах, участках и на этой основе отнесение производственных предприятий к группам риска, на определение периодичности контроля и принимаемых решений при одновременном повышении ответственности субъектов хозяйствования за выполнение установленных санитарно-гигиенических требований.

Цель исследования — анализ материалов надзорной деятельности органов государственного санитарного надзора за субъектами хозяйствования на основе контрольных списков вопросов (чек-листов) и сопоставление с данными комплексной гигиенической оценки условий труда, данными о состоянии здоровья работающих четырех предприятий машиностроения и на этой основе подготовка базовых элементов инструкции по применению, содержащей гигиенические критерии оценки профессионального риска с использованием чек-листов.

Материалы и методы. Для выявления причин возникновения заболеваемости работающих, формирующих ее факторов риска, и установления механизма влияния факторов условий труда на показатели здоровья работников применен принцип эпидемиологического гигиенического анализа, включая совокупность методических приемов анализа материалов по условиям труда [1].

Проведен поиск и обобщение литературных данных, действующих технических правовых нормативных актов и методических документов по изучаемой проблеме, а также ретроспективный анализ материалов, характеризующих условия труда работников ведущих профессий предприятий машиностроительной отрасли промышленности. Объектами исследования являлись четыре базовых предприятия машиностроения Беларуси: ОАО «Минский автомобильный завод», ОАО «Минский тракторный завод», Гродненский завод карданных валов, Гомельское производственное объединение «Гомсельмаш». По основным производственным цехам предприятий территориальными центрами гигиены и эпидемиологии проведены проверки санитарно-гигиенического состояния с использованием контрольных списков вопросов (чек-листов).

Для оценки результатов практической апробации проверки предприятий по чек-листам применен метод сопоставления, для чего в аналитической разработке использованы материалы инструментальных и лабораторных измерений и анализов, выполненных лабораторными подразделениями предприятий при производственном лабораторном контроле,

а также отчетные данные центров гигиены и эпидемиологии, полученные в порядке надзорной деятельности и характеризующие состояние факторов производственной среды на рабочих местах ведущих профессий основных цехов предприятий. По ОАО «Минский автомобильный завод» использовались данные об условиях труда и состоянии здоровья работников четырех заводов (автосборочный, прессово-кузовной, механосборочный и литейный заводы). Использовались материалы аттестации рабочих мест по условиям труда. По ОАО «Минский тракторный завод» использовались материалы лабораторно-инструментальных исследований контроля факторов производственной среды рабочих мест кузнечного, механосборочного цеха № 4, литейного цеха № 2. На Гродненском ОАО «Белкард» сопоставлялись данные проверки санитарно-гигиенического состояния по чек-листам в механосборочных цехах №№ 1 и 2 и инструментально-механическом производстве. На ПО «Гомсельмаш» использовались материалы санитарно-гигиенического состояния по чек-листам механообрабатывающего производства, кузнечного цеха и корпуса сварки и окраски.

Указанные цеха производств обеспечены необходимым технологическим оборудованием и являются обязательными структурными подразделениями предприятий машиностроительной отрасли. Параметры факторов условий труда по результатам изучения санитарно-гигиенических показателей сопоставлены с действующими гигиеническими нормативами факторов производственной среды, а так же Санитарными нормами и правилами «Гигиеническая классификация условий труда» (утв. Министерством здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2012 № 211) [2].

В рамках исследования при сборе фактического материала, а также на этапах проверки условий труда работников изученных производств по чек-листам принимали участие врачи-гигиенисты Минского городского центра гигиены и эпидемиологии (центры гигиены и эпидемиологии Заводского и Партизанского районов г. Минска), Гродненского зонального центра гигиены и эпидемиологии и Гомельского областного ЦГЭ и ОЗ. При анализе полученных материалов использовались нормативно-методические и технические нормативные правовые акты и документы Республики Беларусь.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что расчет профессионального риска по предлагаемому методу может быть произведен при наличии трех информационных баз, включающих:

- материалы комплексной гигиенической оценки условий труда либо данные аттестации рабочих мест по условиям труда с определением классов условий труда;
- объективные данные проверки субъекта хозяйствования по контрольному списку вопросов:
- данные о профессиональном здоровье работников.

В качестве гигиенических критериев оценки степени вредности факторов производственной среды использовались результаты комплексной гигиенической оценки условий труда, материалы аттестации рабочих мест по условиям труда.

В зависимости от величины отклонения измеренных или оцененных уровней различных комбинаций факторов производственной среды от нормативов на основе критериев Гигиенической классификации условий труда устанавливался класс вредности и опасности воздействия на работников каждого производственного фактора, а также общий класс условий труда на рабочем месте.

Используя принципы гигиенической классификации, общая оценка условий труда по степени вредности и опасности устанавливалась:

- по наиболее высокому классу и степени вредности;
- в случае сочетанного действия трех и более факторов, относящихся к классу 3.1, общая оценка условий труда соответствует классу 3.2;
- при сочетании двух и более факторов классов 3.2, 3.3 и 3.4 условия труда оценивают соответственно на одну степень выше.

При расчете итоговой оценки условий труда по подразделениям каскадное суммирование не применялось.

Для установления одночисловой характеристики уровня профессионального риска по конкретному производственному подразделению (организации) применена следующая последовательность этапов:

1. Для характеристики условий труда отдельного производства (цеха) или всей организации используется обобщенный показатель — средневзвешенный суммарный балл условий труда (Ксум, балл), определяемый с учетом общего класса условий труда для профессий (должностей), численности работников подразделения и балльного коэффициента в соответствии с методикой, приведенной в инструкции по применению [3].

2. Для выявления причинной связи и взаимозависимости показателей состояния здоровья и условий труда могут использоваться методические приемы, изложенные в инструкции по применению [3], однако, наиболее доступным для практического использовании и отвечающем целям оценки профессионального риска с использованием чек-листа является показатель относительного риска, определяемый как отношение показателя заболеваемости (ПЗ) в основной группе к аналогичному в группе сравнения.

3. Для учета влияния неблагоприятных условий труда на уровень профессиональной заболеваемости в организации используется усредненный за период наблюдения (3–5 лет) показатель профессиональной заболеваемости (Сп/з) на 10 тыс. работающих.

4. При проверке представленных в опросной части чек-листа сведений о соблюдении субъектом гигиенических требований рассматриваются все ответы — «да», «нет», «не требуется». По ответам «не требуется» проводится проверка и анализ их обоснованности. При этом принимаются во внимание проектные и строительные решения размещения и содержания производственного объекта, технические регламенты производственных процессов, реальная обеспеченность работников санитарно-бытовыми помещениями, потребность и обеспеченность работников средствами индивидуальной защиты, необходимость и полнота ведения производственного контроля факторов производственной среды, других требований опросной части чек-листа для объективизации сведений, представленных в документе проверяемым субъектом.

5. По общему количеству отступлений от санитарно-гигиенических требований чек-листа проводится расчет удельного веса (в процентах) невыполненных требований к общему количеству всех вопросов, требующих ответа по чек-листу.

6. Вычисление показателя фактического (полного) уровня профессионального риска (УР) в проверяемой организации (подразделении) производится путем извлечения квадратного корня из произведения класса условий труда ($К_{сум,\ балл}$)

на сумму оценок, характеризующих невыполнение требований чек-листа ($П_{н/чл}$), относительного риска (ОР) по заболеваемости с ВУТ, усредненного показателя (на 10 тыс. работающих) профессиональной заболеваемости ($С_{п/з}$). При этом следует использовать модифицированную риск-матрицу, согласно приложению 6 инструкции по применению [3].

Оценка профессионального риска по предложенной схеме базовых элементов не предполагает учета опасных (экстремальных) условий труда (класса 4), т. к. работа в них не допустима, за исключением ликвидации аварий, проведения экстренных работ для предупреждения аварийных ситуаций, при этом работы проводятся в соответствующих СИЗ и при соблюдении регламентированных режимов.

Заключение. На основе исследований эффективности применения чек-листов при проверке субъектов хозяйствования (на примере предприятий машиностроения) с обобщением всех полученных данных сформированы оценочные показатели и методические приемы оценки профессионального риска с учетом материалов контроля деятельности субъектов хозяйствования органами госсаннадзора, что позволило разработать инструкцию по применению «Метод гигиенической оценки профессионального риска», утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 20.03.2015 № 019-1214, которая содержит унифицированные подходы и методы, использующиеся при установлении профессионального риска.

Литература

1. Измеров, Н.Ф. Условия труда и состояние здоровья работающего населения в России / Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова // Профессия и здоровье: материалы Всерос. конгр. — М., 2009. — С. 198–200.

2. СНиП. Гигиеническая классификация условий труда: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2012 № 211 // Гигиена труда: сб. док. — Минск, 2013. — Вып. 13. — С. 4–56.

3. Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска: инструкция по применению № 062-1109; утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 24.11.2009.

BASIC ELEMENTS OF OCCUPATIONAL RISK ASSESSMENT USING MATERIALS OF BUSINESS ENTITIES FOR VALIDATION CHECK-LISTS

Kosyachenko G.E.[1], Tishkevich G.I.[1], Hindziuk A.V.[1], Osos Z.M.[2]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;

[2]State Institution "Minsk City Center of Hygiene & Epidemiology", Minsk, Republic of Belarus

A method for assessing the occupational risk with mandatory use of the check-list has been proposed. The method based on the use of parts of the sanitary classification of working conditions, and certain available statistical indicators of health workers, materials, assessment of sanitary and hygienic state of a business entity on the check-list will allow to assess and/or compare the level of occupational risk in the enterprise as a whole, its largest unit (shops, areas), which are filled with checklists (check-lists)

Keywords: working conditions, morbidity with temporary incapacity, occupational pathology, check-list.

Поступила 18.06.2015

ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ РАБОТНИКОВ, ЗАНЯТЫХ В КОНТАКТЕ С ПРОИЗВОДСТВЕННЫМ ВИБРАЦИОННЫМ ФАКТОРОМ (НА ПРИМЕРЕ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ г. МИНСКА)

Кураш И.А.[1], Рыбина Т.М.[2], Кардаш О.Ф.[2], Семенов И.П.[1]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

[2]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен ретроспективный полицевой анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) в группах работников предприятий машиностроительной отрасли за 2009–2013 гг. Установлено, что основными классами заболеваний, вносящими вклад в заболеваемость с временной утратой трудоспособности в исследуемых группах, являются болезни органов дыхания, заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, травмы и отравления. Отмечено, что в группе работников, контактирующих с производственным вибрационным фактором, заболеваемость болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани достоверно выше, чем в группе работников, которые не подвергаются воздействию вибрации, и составляет 23% в структуре заболеваемости.

Ключевые слова: заболеваемость с временной утратой трудоспособности, производственный вибрационный фактор, интегрирующий коэффициент Розенфельда, заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Введение. В числе приоритетных направлений государственной политики любой страны, в т. ч. и Республики Беларусь, особое место занимают вопросы обеспечения безопасных условий труда и охраны здоровья трудоспособного населения. Одним из важнейших показателей состояния здоровья работающего населения является заболеваемость. Анализ заболеваемости работающих на предприятии позволяет установить группы болезней, которые регистрируются чаще под воздействием производственных факторов, что в дальнейшем позволило бы снизить заболеваемость и получить ощутимый экономический эффект от профилактических мероприятий. Производственная вибрация является мощным фактором, который при воздействии на организм человека вызывает сложный комплекс регуляторных расстройств с формированием изменений в сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной системах организма [1].

Цель исследования — оценка уровня ЗВУТ работников машиностроительных предприятий, занятых в контакте с производственным вибрационным фактором (ВФ), выявление основных классов заболеваний и отдельных нозологических форм, которые образуются под влиянием производственного ВФ.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное когортное исследование заболеваемости с использованием эпидемиологических подходов [2, 3]. Оценка влияния ВФ проведена на основании сравнительного анализа эпидемиологических данных (показателей ЗВУТ) группы клинического наблюдения и группы сравнения, а также на основании сопоставления показателей заболеваемости исследуемых групп с нормирующими показателями по отрасли «Машиностроение и металлообработка» [4]. В исследование были включены 217 мужчин, работников машиностроительных предприятий (2009–2013 гг.). Группа клинического наблюдения (ГКН) сформирована из работников, находящихся в контакте с производственным ВФ (слесари механосборочных работ, штамповщики, кузнецы-штамповщики, формовщики ручной и машинной формовки и др.). В группу сравнения (ГС) вошли электрогазосварщики, электромонтеры, слесари-ремонтники, наладчики станков и производственного оборудования, которые не контактируют с производственной вибрацией. Статистически значимых различий между параметрами других производственных факторов, воздействующих на работников ГКН и ГС, установлено не было. Общая характеристика групп сравнения представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Характеристика групп сравнения, сформированных для оценки уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности за 2009–2013 гг.

Характеристика групп	Группа клинического наблюдения	Группа сравнения
Число круглогодовых работников	138	79
Возраст круглогодовых работников, годы (Me [25%;75%])	40,5 [30; 52]	43 [30; 54]
Профессиональный стаж круглогодовых работников, годы (Me [25%;75%])	17 [8; 30]	22 [9, 33]

Достоверных различий между исследуемыми группами по возрасту и по общему стажу работы выявлено не было.

Изучение ЗВУТ работников обеих групп было проведено методом полицевого учета. За 2009–2013 гг. была сделана выкопировка данных из листков нетрудоспособности (812 листков в ГКН и 374 в КГ) работников машиностроительных предприятий. Углубленный анализ заболеваемости выполнен в соответствии с Методическими указаниями «Углубленный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающих» № 112-9911 [5]. Единицей наблюдения являлось лицо, работающее круглый календарный год, а признаками единицы наблюдения — случаи и дни нетрудоспособности, класс и шифр диагноза по МКБ-10. В разработку вошли все 100% случаев утраты трудоспособности работников указанных профессий. Все данные вносились в специально созданную базу данных программы Microsoft Exel 2008 и обрабатывались в программе Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. Нами оценивались основные абсолютные, интенсивные и экстенсивные статистические величины, характеризующие все зарегистрированные заболевания в целом.

При сравнении интегрирующих коэффициентов Розенфельда (Кинт.), рассчитанных на основе случаев и дней ЗВУТ, можно отметить, что машиностроительная отрасль занимает 3-е место в Республике Беларусь по показателям заболеваемости (Кинт. = 328) после полиграфической промышленности (Кинт. = 366) и строительной отрасли (Кинт. = 335) [4].

Основные интенсивные среднепятилетние показатели заболеваемости в группе клинического наблюдения и в отрасли «Машиностроение и металлообработка» статистически значимых отличий не имели: по дням — p = 0,5; по случаям — p = 0,21; средней длительности одного случая — p = 0,1). Показатель дней ЗВУТ на 100 работающих в группе сравнения был достоверно ниже, чем аналогичный показатель по отрасли и составил 846,6±58,0 дня на 100 работающих против 1057,1 на 100 работающих по отрасли (p = 0,02), по остальным показателям ЗВУТ в ГС и отрасли достоверных отличий найдено не было (p = 0,18 по случаям ЗВУТ на 100 работающих, p = 0,06 по средней продолжительности случая) (таблица 2). При сравнительной оценке среднемноголетних основных показателей заболеваемости в ГКН и ГС достоверно значимых отличий получено не было (по случаям — p = 0,09; по дням — p = 0,06; средней длительности одного случая — p = 0,2).

Таблица 2. — Сравнительный анализ среднемноголетних показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности групп сравнения за 2009–2013 гг. с нормирующими показателями заболеваемости с временной утратой трудоспособности для машиностроительной и металлообрабатывающей отрасли

Группы сравнения	Число случаев ВН на 100 работающих	Число календарных дней ВН на 100 работающих	Средняя длительность случая
ГКН	117,7±10,9	1166,7±134,4	9,84±0,3
ГС	94,7±4,4	846,6±58,0*	8,98±0,6
Нормирующий показатель по отрасли «Машиностроение и металлообработка»	101,7	1057,1*	10,4
Примечание — * — Имеются статистически значимые различия между группами.			

Показатель интегрального коэффициента Розенфельда (Кинт.), определяющий взаимосвязь между случаями и днями заболеваемости с временной утратой трудоспособности, в ГКН был выше (Кинт. = 371) по сравнению с группой без воздействия ВФ (Кинт. = 283) и отраслевым показателем (Кинт. = 328). В соответствии со «шкалой сравнительной оцен-

ки показателей заболеваемости с ВУТ» [4] заболеваемость с временной утратой трудоспособности работников, занятых в контакте с ВФ, имеет уровень выше среднего; работников ГС — средний уровень.

Наиболее наглядным показателем, характеризующим состояние здоровья в профессиональной группе, является «индекс здоровья». В ГКН за исследуемый пятилетний период он составил 41,9%, а в ГС несколько выше — 46,1% (χ^2 = 0,3; p = 0,6). Обратный показатель «индексу здоровья» — показатель «процент болевших лиц», годовая динамика которого представлена на рисунке 1.

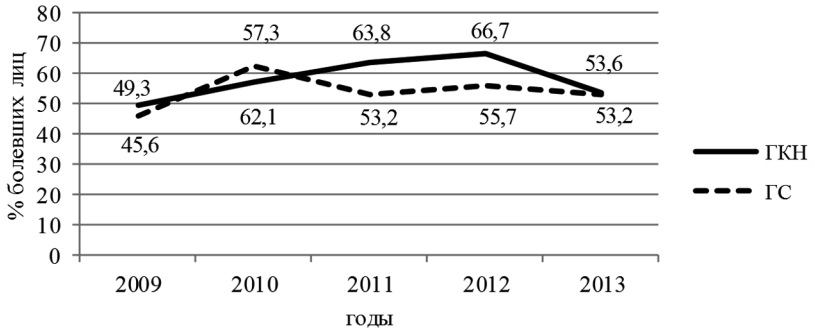


Рисунок 1. — Показатель «процент болевших лиц» в группах сравнения за 2009–2013 гг.

Показатель кратности случаев характеризует число случаев нетрудоспособности по отношению к числу болевших лиц за исследуемый период. Так, за 5-летний период в группе, контактирующей с производственным ВФ, показатель кратности случая заболеваемости с временной утратой трудоспособности составил 2,02 [1,97; 2,03] случая и превосходил кратность в ГС в 1,72 [1,60; 1,78] раза (p = 0,02 по критерию Стьюдента) (рисунок 2).

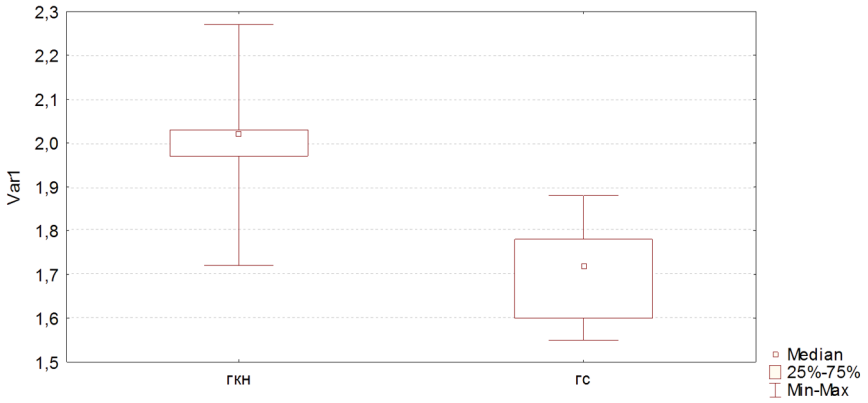


Рисунок 2. — Кратность случаев временной нетрудоспособности в группах сравнения за 2009–2013 гг.

Группа часто и длительно болеющих представляет особый интерес для анализа, т. к. позволяет более обосновано планировать профилактические мероприятия и контролировать их эффективность. В соответствии с общепринятыми положениями [5] в течение исследуемого периода 9,25±1,2% работников ГКН вошли в группу часто и длительно болеющих, в ГС доля таких работников составила 6,58±1,7% (U = 7; p = 0,2) (рисунок 3).

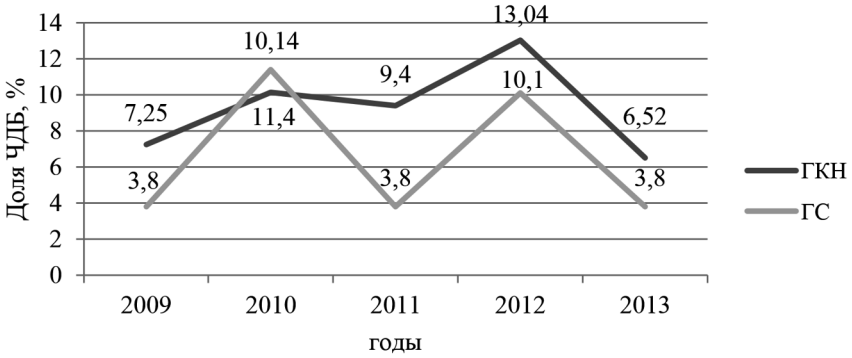
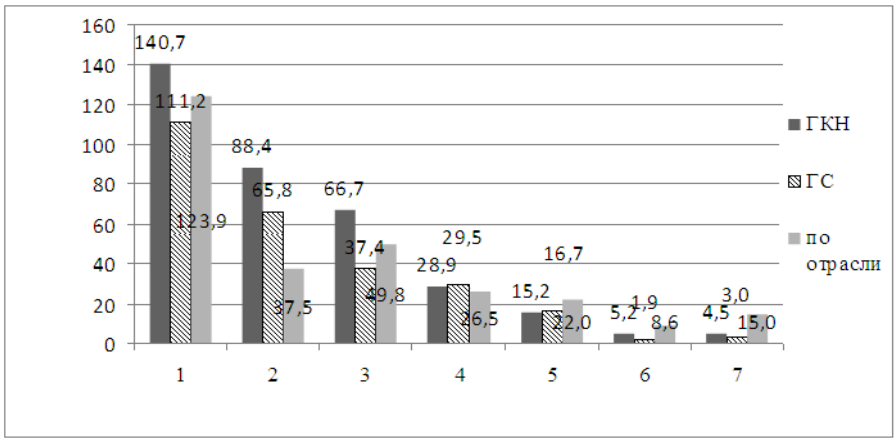


Рисунок 3. — Многолетняя динамика доли часто и длительно болеющих за 2009–2013 гг., %

При сравнении ЗВУТ и ранжировании классов заболеваний на основании уровня коэффициента Розенфельда получены данные, представленные на рисунке 4. Интегральный коэффициент Розенфельда, рассчитанный для групп сравнения, наибольший для «болезней органов дыхания» и занимает 1-е место (140,7 у работников ГКН, 123,9 по отрасли и 111,2 для работников ГС). Второе ранговое место у работников исследуемых групп принадлежит «болезням костно-мышечной системы» (Кинт. в ГКН = 88,4 и 65,8 в ГС), а в отрасли 2-е ранговое место принадлежит «травмам и отравлениям» (Кинт.= 49,8). Третье место в исследуемых группах занимают «травмы и отравления» (Кинт. ГКН = 66,7 и 37,4 в ГС), в отрасли «болезни костно-мышечной системы» (Кинт. = 37,5). На 4-м месте по отрасли (Кинт. = 26,5) и в группе, подвергающейся воздействия производственной вибрации, (Кинт. = 28,9) и группе сравнения (Кинт.= 29,5) находятся болезни системы кровообращения. На 5-м ранговом месте у работников сравниваемых групп и работников отрасли «Машиностроение и металлообработка» стоят «болезни пищеварительной системы» (Кинт. = 15,2 для ГКН, 16,7 для ГС и 22,0 для отрасли «Машиностроение и металлообработка»). Шестое и седьмое ранговые места у работников с ВФ принадлежат «болезням кожи» и «болезням мочеполовой системы» (Кинт. = 5,26 и Кинт. = 4,5 соответственно), 6-е место в отрасли принадлежит «болезням мочеполовой системы» (Кинт. = 15,0), 7-е — «новообразованиям» (Кинт. = 8,7), а «болезни кожи» занимают лишь 8-е место (Кинт. = 8,6). В группе без контакта с производственным ВФ 6-е ранговое место занимают болезни мочеполовой системы (Кинт. = 3,0), а 7-е — болезни кожи и подкожной клетчатки (Кинт. = 1,9).



1 — болезни органов дыхания; 2 — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; 3 — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; 4 — болезни системы кровообращения; 5 — болезни органов пищеварения; 6 — болезни кожи и подкожно-жировой клетчатки; 7 — болезни мочеполовой системы

Рисунок 4. — Сравнительный анализ среднемноголетних интегрирующих коэффициентов Розенфельда в ГКН за 2009–2013 гг. и нормирующих интегрирующих коэффициентов Розенфельда по отрасли «Машиностроение и металлообработка»

Класс заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани «переместился вверх» по коэффициенту Розенфельда по сравнению с отраслевым, и именно этот класс заболеваний будет давать значимые превышения над отраслевым по основным показателям ЗВУТ. Статистическая обработка данных выявила значимое превышение числа случаев ВН на 100 работающих (p = 0,002 и p = 0,004 для ГКН и КГ соответственно) и числа календарных дней (p = 0,004 для ГКН и p = 0,007 для ГС) в исследуемых группах по сравнению с аналогичными нормирующими показателями по отрасли. По средней длительности случая ВН различия не установлены. При сравнительной оценке основных показателей заболеваемости между исследуемыми группами по классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани было установлено, что число случаев нетрудоспособности на 100 работающих статистически значимо выше в группе, контактирующей с производственным ВФ, чем в группе сравнения (p = 0,02) (таблица 3).

Таблица 3. — Показатели ЗВУТ по группе «болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» работников групп сравнения и в отрасли «Машиностроение и металлообработка» за 2009–2013 гг.

Группы сравнения	Число случаев ВН на 100 работающих	Число календарных дней ВН на 100 работающих	Средняя длительность случая
ГКН	27,1±2,1*,**	298,5±28,5**	11,0±0,7
ГС	19,5±1,4*,**	223,6±20,3**	11,5±0,7
Нормирующий показатель по отрасли «Машиностроение и металлообработка»	11,4	123,5	10,9

Примечания:
1 — * — Имеются статистически значимые различия между группами сравнения.
2 — ** — Имеются статистически значимые различия между группами сравнения и нормирующим показателем по отрасли «Машиностроение и металлообработка».

В структуре заболеваемости у работников ГКН по числу случаев на болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани приходится 23,0% всех случаев с ВУТ, по числу дней — 25,6% всех дней нетрудоспособности. В структуре заболеваемости по отрасли «Машиностроение и металлообработка» по числу случаев на болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани приходится 11,2% (p = 0,02), по числу дней — 11,7% (p = 0,01).

Класс болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани составляют следующие группы заболеваний: артропатии и системные поражения соединительной ткани, неврологические проявления шейного остеохондроза, неврологические проявления поясничного и грудного остеохондроза, другие болезни костно-мышечной системы (таблица 4).

Таблица 4. — Показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности нозологическими формами болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани групп сравнения за 2009–2013 гг.

Нозологическая форма	Среднепятилетние показатели заболеваемости	ГКН	ГС	p
Артропатии и системные поражения соединительной ткани	Число случаев ВН на 100 работающих	2,0±0,9	0,8±0,8	0,3
	Число календарных дней ВН на 100 работающих	18,1±7,4	7,6±7,6	0,3
	Средняя длительность случая в днях	7,6±2,0	2,0±2,0	0,3
Неврологические проявления шейного остеохондроза	Число случаев ВН на 100 работающих	5,4±0,9	6,6±0,9	0,4
	Число календарных дней ВН на 100 работающих	61,9±10,3	76,5±17,6	0,5
	Средняя длительность случая в днях	11,7±1,5	11,0±1,5	0,8
Неврологические проявления поясничного и грудного остеохондроза	Число случаев ВН на 100 работающих	17,5±1,9	10,3±2,5	0,04
	Число календарных дней ВН на 100 работающих	194,8±19,9	120,3±26,8	0,04
	Средняя длительность случая в днях	11,3±1,1	13,5±2,6	0,5
Другие болезни костно-мышечной системы	Число случаев ВН на 100 работающих	2,2±0,4	1,3±0,6	0,2
	Число календарных дней ВН на 100 работающих	23,8±4,9	19,2±8,0	0,6
	Средняя длительность случая в днях	13,2±4,2	10,4±5,2	0,7

Число случаев и число календарных дней нетрудоспособности у работников, контактирующих с производственной вибрацией, в группе дорсалгий (неврологические проявления поясничного и грудного остеохондроза) составили 17,5±1,9 случая и 194,8±19,9 дня на 100 работников, что было статистически значимо выше таких же показателей дорсалгий в группе сравнения (p = 0,04). Данное явление характерно для работы с вибрационным фактором и может считаться производственно обусловленной заболеваемостью, что подтверждается литературными данными [7].

Рассчитанная производственно обусловленная заболеваемость [6] составила в группе клинического наблюдения 630 дней на 100 работающих (54,0% от числа дней временной нетрудоспособности за 2009–2013 гг.). В группе сравнения заболеваемость костно-мышечной системы была значительно ниже и составила 307,6 дня на 100 работающих (36% от числа дней ВН за 2009–2013 гг.; $\chi^2 = 6,55$, p = 0,01). Без учета заболеваемости костно-мышечной системы количество дней временной нетрудоспособности на 100 работающих в группах сравнения сопоставимы.

Заключение. Рассчитанные среднемноголетние показатели ЗВУТ работников, находящихся в контакте с производственным ВФ, позволили отнести заболеваемость данной группы к уровню выше среднего, в то время как заболеваемость работников без контакта с производственной вибрацией можно охарактеризовать как заболеваемость среднего уровня. Работники, контактирующие с производственным ВФ, болеют чаще, чем работники группы сравнения (показатель кратности случаев нетрудоспособности ГКН 2,02 [1,97; 2,03] случая, в ГС — 1,72 [1,60; 1,78], p = 0,02).

Основные показатели ЗВУТ (случаи и дни временной нетрудоспособности на 100 работников, средняя длительность случая) в группе клинического наблюдения статистически значимо не отличались от аналогичных показателей по отрасли «Машиностроение и металлообработка», а в группе сравнения показатель дней нетрудоспособности был достоверно ниже, чем в отрасли (846,6±58,0 дня на 100 работающих против 1057,1 на 100 работающих по отрасли (p = 0,02), что свидетельствует о более длительном течении соматических заболеваний в результате воздействия производственного вибрационного фактора.

При анализе ЗВУТ по отдельным группам соматических заболеваний установлено, что у работников, находящихся в контакте с производственным ВФ, значимо выше количество случаев ВН по болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани, чем у ГС (27,1±2,1 случая на 100 работников в ГКН и 19,5±1,4 — в ГС, p = 0,02). В группе болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани показатели заболеваемости по дням и случаям статистически значимо выше по дорсалгиям в группе работников, подвергающихся воздействию производственной вибрации (17,5±1,9 случая и 194,8±19,9 дня на 100 работников в ГКН и 10,3±2,5 случая (p = 0,04) и 120,3±26,8 дня (p = 0,04) на 100 работников в ГС), что позволяет считать данную нозологию производственно обусловленной.

Литература

1. Бабанов, С.А. Особенности психологического статуса при вибрационной болезни / С.А. Бабанов, Е.В. Воробьева // Самар. мед. журн. — 2010. — № 5–6.

2. Ендриховский, В. Методы эпидемиологических исследований в промышленной медицине / В. Ендриховский; пер. с польск. — М.: Медицина, 1980. — 197 с.

3. Эпидемиологическая диагностика / Л.П. Зуева [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2009. — 312 с.

4. Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска: инструкция по применению № 062-1109, утв. 24.11.2009 /

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»; сост. Р.Д. Клебанов [и др.] // Гигиена труда: сб. норматив. док. — Минск, 2010. — Вып. 2(6). — С. 136–170.

5. Углубленный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающих: метод. указания МУ 112-9911 РБ 99, утв. 30.11.1999 / М-во здравоохр. Респ. Беларусь; сост. Р.Д. Клебанов [и др.]. — Минск, 1999. — 21 с.

6. Асаенок, И.С. Совершенствование методики количественной оценки производственно обусловленной заболеваемости на химических предприятиях / И.С. Асаенок, Е.Е. Кученева // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. В.П. Филонов. — Минск, 2009. — Вып. 14. — С. 246–250.

7. Суворов, Г.А. Общая вибрация и вибрационная болезнь (гигиенические, медико-биологические и патогенетические механизмы) / Г.А. Суворов, И.А. Старожук, Л.А. Тарасова; под ред. Н.Ф. Измерова. — М., 2000. — 151 с.

ANALISIS OF THE ILLNESSES REQUIRING DAYS AWAY FROM WORK AMONG WORKERS WITH VIBRATION EXPOSURE IN AUTOMOTIVE INDUSTRY

Kurash I.A.[1], Rybina T.M.[2], Kardash V.F.[2], Semenov I.P.[1]

[1]Education Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus;

[2]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

The illnesses requiring days away from work during 2009–2013 among workers in automotive industry were analyzed. It was established that the main classes of diseases that contribute to the incidence of illnesses requiring days away from work among workers in automotive industry were respiratory diseases, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, injuries and poisonings. It was noted that the vibration on a workplace conducted to increase cases of musculoskeletal diseases and accounted for 23 percent of the total injury and illness cases requiring days away from work.

Keywords: illnesses requiring days away from work, industrial vibration factor, integrating coefficient of Rosenfeld, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue.

Поступила 26.06.2015

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА И ОЦЕНКА АПРИОРНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ ТРАКТОРИСТОВ-МАШИНИСТОВ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Новикова Т.А, Спирин В.Ф.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Саратов, Российская Федерация

Реферат. С целью оценки априорного профессионального риска здоровью трактористов-машинистов сельскохозяйственного производства проведены санитарно-гигиенические исследования условий труда на наиболее широко эксплуатируемых в сельском хозяйстве тракторах и зерноуборочных комбайнах старых и новых образцов. Выявлено, что при выполнении основных видов сезонных полевых работ механизаторы были подвержены воздействию комплекса вредных факторов производственной среды и трудового процесса, в т. ч. микроклиматическому дискомфорту, повышенным уровням шума, общей и локальной вибрации, запыленности и загазованности воздуха, тяжести труда. По степени отклонения уровней факторов производственной среды и трудового процесса от гигиенических нормативов условия труда механизаторов были классифицированы как вредные 2–4-й степеней (классы 3.2–3.4) в зависимости от вида работ и эксплуатируемой техники. Априорный профессиональный риск здоровью механизаторов оценен как высокий и очень высокий (непереносимый).

Ключевые слова: тракторы и зерноуборочные комбайны, условия труда, механизаторы сельского хозяйства, априорный профессиональный риск здоровью.

Введение. В условиях обеспечения продовольственной безопасности России, стимулирования роста производства основных видов сельскохозяйственной продукции, направленного на увеличение производства пищевых продуктов, наиважнейшее медико-социальное значение приобретает минимизация профессиональных рисков здоровью работников сельского хозяйства, занятых в производстве отечественной продукции растениеводства.

Основные виды сельскохозяйственных работ выполняются на мобильной сельскохозяйственной технике — тракторах в агрегате с прицепными или навесными орудиями и самоходных сельскохозяйственных машинах. Однако машинно-тракторный парк большинства сельскохозяйственных предприятий представлен устаревшей техникой. В основной своей массе это тракторы и машины, эксплуатируемые более 10 лет, они уже израсходовали свой моторесурс, находятся за пределами амортизационного срока и требуют постоянного ремонта. При ее эксплуатации трактористы-машинисты сельскохозяйственного производства (далее — механизаторы сельского хозяйства) подвергаются целому ряду профессиональных рисков для их здоровья. Это повышенные уровни шума и вибрации, пыль (органическая и минеральная) и выхлопные газы, попадающие в зону дыхания, микроклиматический дискомфорт в кабинах, физические и эмоциональные нагрузки, что обусловливает повышенные риски для здоровья работников сельского хозяйства при ее эксплуатации в результате формирования вредных условий труда и травмоопасности [1, 2].

В настоящее время наблюдается постепенное обновление машинно-тракторного парка хозяйств современной отечественной и импортной техникой, в которой созданы условия для эффективного и безопасного труда механизаторов при длительной сменной работе. Однако коэффициент ликвидации техники по износу почти в 2 раза превышает коэффициент

ее обновления. Кроме того, на приобретение новой современной техники имеются средства лишь у незначительной части хозяйств, вследствие чего значительная часть техники зарубежного производства ввозится как бывшая в употреблении. В связи с этим исключить вредное воздействие факторов рабочей среды и трудового процесса на механизаторов в этих условиях невозможно.

Вредные производственные факторы создают условия развития профессиональных и общесоматических заболеваний, являющихся причиной временной, а в ряде случаев стойкой потери трудоспособности и инвалидизации механизаторов. Так, по данным клиники профессиональных заболеваний Саратовского НИИ сельской гигиены, ведущее место в структуре профпатологии работников сельского хозяйства принадлежит механизаторам сельского хозяйства (в среднем 70% от всех зафиксированных первичных случаев профзаболеваний). Нозологический спектр профессиональной заболеваемости механизаторов представлен заболеваниями, обусловленными воздействием физических факторов (шума, локальной и общей вибрации, повышенной и пониженной температуры воздуха), а также физическими перегрузками и функциональным перенапряжением отдельных органов и систем, связанных с трудовым процессом (физическая, динамическая и статическая нагрузка, неудобная рабочая поза, наклоны корпуса) [3]. В этих условиях особое значение приобретает разработка и внедрение профилактических мероприятий по сохранению здоровья механизаторов сельского хозяйства.

Цель исследования — оценка априорного профессионального риска здоровью трактористов-машинистов сельскохозяйственного производства на основе гигиенической классификации условий труда на тракторах и зерноуборочных комбайнах.

Материалы и методы. Нами были исследованы условия труда на сельскохозяйственной технике, наиболее широко эксплуатируемой в настоящее время, при выполнении основных видов полевых работ на тракторах старых моделей (ДТ-75, ДТ-75Н, ДТ-75С, К-700, К-701А, ВТ-100 «Волгарь», МТЗ-80), новых образцов («Белорус 1523») и зерноуборочных комбайнах старых образцов (СК-5М «Нива», СК-5МЭ-1 «Нива-Эффект», РСМ-10 «Дон-1200», РСМ-10 «Дон-1500») и нового поколения — РСМ-101 «VECTOR» и РСМ-142 «ACROS». Из техники зарубежного производства обследованы наиболее широко представленные на полях России тракторы общего назначения тягового класса 4 CLAAS серии Axion и зерноуборочные комбайны «KLASS TUCANO», «KLAAS MEGA» и «FEND».

Гигиенические исследования включали измерение и гигиеническую оценку параметров микроклимата, уровней шума и вибрации, загрязненности воздуха рабочей зоны пылью и вредными химическими веществами, показателей тяжести и напряженности трудового процесса при выполнении полного цикла сельскохозяйственных полевых работ (снегозадержании, пахотных работах, предпосевной обработке почвы, посеве и уборке зерновых культур) на мобильной сельскохозяйственной технике.

Исследования условий труда проводились с использованием общепринятых в гигиене труда методов и оборудования на базе хозяйств Саратовской области, специализирующихся на производстве зерна. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью средств анализа электронных таблиц Microsoft Excel по программам «Описательная статистика».

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований показали, что наиболее значимыми факторами, формирующими вредные условия труда механизаторов, явились повышенные уровни шума, общей и локальной вибрации, запыленность воздуха, уровни которых зависели от вида выполняемых работ, марки и срока эксплуатации техники.

Общий уровень звукового давления превысил ПДУ на 1–18 дБА в кабинах тракторов старых образцов при всех видах полевых работ. Наиболее высокие уровни звука (до 98±2,4 дБА) зарегистрированы в кабинах гусеничных тракторов ДТ-75 и ДТ-75С при севе зерновых культур, наименьшее — на рабочем месте тракториста «Белорус» 1523 при транспортных работах. При уборке зерновых культур наибольшие уровни звука (до 88±3,3 дБА) отмечались в кабинах зерноуборочных комбайнов СК-5М «Нива». Частотный анализ уровней звукового давления показал, что по своему характеру шум широкополосный, с превышением ПДУ, как на низких, так и на высоких частотах. На новых зерноуборочных комбайнах РСМ-101 «VECTOR» и РСМ-142 «ACROS» уровни шума, общей и локальной вибрации не превышали ПДУ. Однако при эксплуатации РСМ-101 «VECTOR» в течение 5 лет отмечалось повышение уровней звука на 5 дБА.

Неблагоприятное воздействие шума усугубляется вибрацией, что опаснее, чем воздействие изолированного шумового фактора. На механизаторов воздействует переменная по уровню общая вибрация с наибольшей интенсивностью в вертикальном направлении и вибрация локальная, передающаяся через органы управления на руки и ноги.

Общая вибрация в кабинах исследованной мобильной сельскохозяйственной техники представляла широкополосные процессы со спектром, охватывающим 1–250 Гц с превышением ПДУ до 6 дБ. В кабинах тракторов превышение допустимых уровней общей вибрации выявлено на среднегеометрических частотах 4–16 Гц, зерноуборочных комбайнах — на частотах 4–31,5 Гц. Превышение ПДУ локальной вибрации (до 5 дБ) зарегистрировано на рычагах гусеничных тракторов ДТ-75С при севе зерновых и на рулевом колесе тракторов К-700 и К-701А при выполнении пахотных работ.

При сравнительном анализе виброакустических параметров установлено возрастание их уровней при увеличении срока эксплуатации техники. Так, уровни шума и общей вибрации в кабинах техники со сроком эксплуатации более 10 лет были выше на 2–6 дБА и 2–5 дБ, соответственно, чем при сроке эксплуатации от 5 до 10 лет.

В процессе выполнения всех видов работ в зоне дыхания механизаторов обнаруживалась пыль, концентрация которой в значительной степени зависела от вида выполняемых работ, эффективности средств очистки воздуха, метеоусловий, скорости и направления движения агрегата. Наибольшая концентрация пыли в кабинах тракторов обнаруживалась при предпосевной обработке почвы (32,1±2,4 мг/м^3) и севе зерновых (34,2±2,8 мг/м^3). При уборке зерновых наибольшие концентрации пыли отмечены в воздухе кабин комбайнов старых марок СК-5М1 и СК-5, оборудованных малоэффективными средствами очистки воздуха (33,5±3,1 мг/м^3). В кабинах зерноуборочных комбайнов новых образцов РСМ-101 «VECTOR» и РСМ-142 «ACROS», оборудованных кондиционерами, концентрации пыли были ниже ПДК (0,14±0,8 мг/м^3). Воздух рабочей зоны в кабинах сельскохозяйственной техники старых образцов был загрязнен не только пылью, но и компонентами выхлопных газов (оксидами углерода, оксидов азота), содержание которых не превышало ПДК.

Микроклиматические условия на рабочих местах механизаторов зависели от метеорологических условий, герметичности кабин и их теплоизоляции, наличия и эффективности средств нормализации микроклимата. В теплый пери-

од года температура воздуха в кабинах техники старых образцов, оборудованных малоэффективными вентиляционными установками, значительно превышала допустимые уровни, и механизаторы для ее снижения были вынуждены работать с открытыми окнами и дверьми, что приводило к повышению запыленности воздуха. В кабинах гусеничных тракторов старых марок ДТ-75, ДТ-75Н, ВТ-100, не оборудованных кондиционерами, максимальная температура воздуха достигала 39ºС при температуре наружного воздуха +26,4±0,89ºС. В кабинах зерноуборочных комбайнов старых марок СК-5М «Нива» и РСМ-10 «Дон 1500» со сроком эксплуатации от 5 до 10 лет при неработающих средствах нормализации микроклимата отмечалась температура воздуха, превышающая наружную до 10°С. Внутренние поверхности кабин нагревались до +45°С, что усиливало микроклиматический дискомфорт. Относительная влажность воздуха колебалась от 45–90% и в значительной степени зависела от типа средств нормализации микроклимата. В холодный период года в кабинах тракторов формировался охлаждающий микроклимат, когда температура воздуха была ниже допустимой (+14°С).

Состояние воздушной среды в кабинах зерноуборочных комбайнов новых марок РСМ-101 «VECTOR» и РСМ-142 «ACROS» и импортной технике по содержанию пыли и параметрам микроклимата при работающих кондиционерах соответствовало гигиеническим нормативам.

Режим труда механизаторов в процессе исследований определялся уровнем организации труда в базовых хозяйствах. В полеводческих бригадах, где проводились исследования, был применен двухсменный 8-часовой режим работы в период боронования и пахоты, односменный 8-часовой — на осенней пахоте. На посеве и уборке зерновых работа велась в режиме продленной смены с 6–7 ч утра до 18–20 ч вечера, продолжительность рабочей смены в эти периоды достигала 12–14 ч. В ряде случаев механизаторам приходилось работать и в ночное время суток. Регламентированные перерывы на отдых не соблюдались. Однако механизаторы прерывали работу от 1 до 3 раз за рабочую смену для личных надобностей. Продолжительность самопроизвольного перерыва составляла от 7 до 20 мин. Подобную организацию труда необходимо признать неудовлетворительной, т. к. по данным опроса, 52,8% механизаторов чувствовали усталость уже после 4–5 ч работы; от 61 до 80,4% рабочего времени механизаторы находились в кабине, выполняя функции оператора, заключающиеся в управлении трактором или комбайном при одновременном контроле за точностью движения, качеством работ и техническим состоянием агрегата, оценке состояния обрабатываемой поверхности и контроле выполнения технологического процесса. Выполнение вспомогательных работ, техническое обслуживание и ремонт техники также входят в обязанности механизаторов, в среднем они занимали до 13% от рабочего времени.

Тяжесть труда механизаторов при работе на технике старых моделей соответствовала вредным 2-й степени (класс 3.2), характеризуясь значительными усилиями и наклонами корпуса при переключении органов управления, неудобной статичной рабочей позой, причиной которых являлись конструктивные недостатки кабин и рабочих мест. На новой и импортной технике, оборудованной кабинами, отвечающими эргономическим требованиям, органы управления и контроля находились в пределах сенсомоторной зоны, что обеспечивало работу в более удобной рабочей позе. Однако длительное нахождение в статичной рабочей позе сохранялось, формируя тяжелые условия труда (класс 3.2).

Результаты исследований напряженности трудового процесса показали, что трудовая деятельность механизаторов характеризовалась напряженностью функций внимания, зрительного и слухового анализатора, что обусловлено необходимостью точного вождения агрегата (особенно при посеве и уборке зерновых) и восприятия дифференцированных сигналов на фоне выраженных шумовых помех. Характерно нервно-эмоциональное напряжение, обусловленное сжатыми сроками выполнения полевых работ, нарушениями в организации труда, техническими неполадками машин и нередко нестабильными погодными условиями. Кроме того, продолжительность рабочей смены механизаторов в период срочных (посев, уборка) сельскохозяйственных работ может составлять 12 и ч более.

На основе полученных данных, характеризующих условия труда на мобильной сельскохозяйственной технике, и с учетом того, что механизаторы при выполнении сезонных полевых работ работают на технике различного назначения и марок, представлялась важной гигиеническая классификация труда в соответствии с Р 2.2.2006-05 для дальнейшей количественной оценки степени риска ущерба для здоровья механизаторов [4].

Анализ факторов условий труда в соответствии с Р 2.2.2006-05 позволил определить степень вредности и опасности уровней каждого из факторов рабочей среды и трудового процесса и дать общую гигиеническую оценку условий труда при выполнении основных видов сезонных полевых работ в течение годового трудового цикла (таблица).

Таблица — Гигиеническая оценка условий труда механизаторов при выполнении основных видов сезонных полевых работ

Наименование фактора	Классы условий труда					
	предпосевная обработка почвы	посев зерновых	уборка зерна	пахотные работы		снегозадержание
				летние	осенние	
Микроклимат	2*–3.1	3.1	3.3–3.4	3.4	2	3.1
АПФД	2*–3.1	3.1–3.3	2*–3.2	2*–3.1	–	–
Загазованность	2	2	2	2	2	2
Шум	3.2	3.2	2*–3.3	3.2	3.2	3.2
Вибрация общая	2*–3.2	2*–3.2	2*–3.1	2*–3.2	2*–3.2	3.1
Вибрация локальная	2*–3.1	2*–3.1	2*–3.1	2*–3.1	2*–3.1	3.1
Тяжесть и напряженность трудового процесса	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Общая оценка	3.2–3.3	3.2–3.3	3.2–3.4	3.2–3.4	3.2–3.3	3.3
Примечание — * — В кабинах отечественной новых моделей и импортной технике.						

Из представленных данных следует, что в течение всего годового трудового цикла работ механизаторы сельского хозяйства были подвержены комплексному воздействию вредных факторов производственной среды и трудового процесса. По общей оценке степени отклонений параметров факторов от действующих гигиенических нормативов условия труда механизаторов соответствовали вредным 2–4-й степеней (классы 3.2–3.4).

Результаты гигиенической классификации условий труда в соответствии с Р 2.2.2006-05 были взяты нами за основу оценки априорного профессионального риска для здоровья механизаторов. Она проводилась в соответствии с Р 2.2.1766-03 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» и показала, что при выполнении предпосевной обработки почвы (культивации, боронования), посеве зерновых, осенних пахотных работах и снегозадержании механизаторы были подвержены высокому (непереносимому) риску, когда требуются неотложные меры по его снижению, во время летних работ (посев зерновых и пахотные работы) — очень высокому непереносимому риску, при котором работы должны проводиться только по специальным регламентам (временным и пр.) [5].

Заключение. Результаты собственных исследований позволили заключить, что условия труда механизаторов сельского хозяйства при выполнении основных видов сезонных полевых работ характеризуются неудовлетворительными микроклиматическими условиями, загрязненностью воздуха рабочей зоны пылью и вредными газовыми примесями, повышенными уровнями шума и вибрации на рабочем месте, тяжестью и напряженностью трудового процесса и классифицированы в соответствии с Р 2.2.2006-05 как вредные от 2 до 4-й степени (классы 3.2–3.4), что по Р 2.2.1766-03 соответствует высокому и очень высокому (непереносимому) профессиональному риску.

Результаты исследований явились основой для разработки ряда нормативных и методических документов, содержащих гигиенические требования к условиям труда, их мониторингу и мероприятиям по управлению профессиональным риском здоровью механизаторов при эксплуатации мобильной сельскохозяйственной техники.

Литература

1. Новикова, Т.А. Гигиенические аспекты оценки и управления профессиональным риском для здоровья механизаторов сельского хозяйства / Т.А. Новикова // Здравоохранение Рос. Федерации. — 2011. — № 4. — С. 72–73.

2. Степанов, С.А. Условия труда работников сельского хозяйства / С.А. Степанов, Т.И. Воротилова // Охрана труда и техника безопасности в сельском хозяйстве. — 2008. — № 3. — С. 14–16.

3. Профессиональный риск для работников сельского хозяйства; гигиенические аспекты его оценки и управления (обзор литературы) / В.Ф. Спирин [и др.] // Медицина труда и пром. экология. — 2012. — № 5. — С. 22–28.

4. Руководство, по гигиенической оценке, факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: руководство Р 2.2.2006-05, утв. Гл. гос. сан. врачом Рос. Федерации 29.07.2005. — Введ. 01.11.2005 // Бюл. нормат. и метод. документов Госсанэпиднадзора. — М.: Роспотребнадзор, Федеративный Центр ГСЭН МЗ России, 2005. — Вып. 3 (21). — С. 7–144.

5. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: руководство Р 2.2.1766-03, утв. Постановлением Правительства Рос. Федерации от 24.07.2000 № 554. — Введ. 01.06.2003. — М.: Федеративный Центр ГСЭН МЗ России, 2004. — 24 с.

HYGIENIC CLASSIFICATION OF WORKING CONDITIONS AND ASSESSMENT OF APRIORISTIC PROFESSIONAL RISK TO HEALTH OF TRACTORS OPERATORS-DRIVERS OF AGRICULTURAL PRODUCTION

Novikova T.A., Spirin V.F.

Federal Budgetary Institution of Science "The Saratov Research Institute of Rural Hygiene" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saratov, Russian Federation

It is revealed that during performing main types of seasonal field works, machine operators were subject to influence of a complex of harmful factors of the production environment and labor process — microclimatic discomfort, the increased noise levels, the general and local vibration, a dust content and a gas contamination of air, weight of work. From hygienic standards of a working condition of machine operators were classified by degree of a deviation of levels of factors of the production environment and labor process as harmful 2–4 degrees (classes 3.2–3.4) depending on a type of works and exploited technicians. Aprioristic professional risk to health of machine operators is estimated as high and very high (intolerable).

Keywords: tractors and combine harvesters, working conditions, agriculture's machine operators, aprioristic professional risk to health.

Поступила 02.07.2015

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ВОДИТЕЛЕЙ ГРУЗОВОГО АВТОТРАНСПОРТА И ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

Соловьева И.В., Баслык А.Ю., Арбузов И.В., Кравцов А.В., Быкова Н.П., Грузин А.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Приведены результаты собственных гигиенических и клинико-физиологических исследований воздействия физических факторов на организм работников локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта и водителей грузового автотранспорта.

Ключевые слова: вибрация, шум, инфразвук, транспорт, воздействие, организм человека.

Введение. На водителей современных транспортных средств и в большей части водителей грузового автотранспорта и локомотивных бригад тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта воздействует комплекс неблагоприятных факторов, основными из которых является широкополосная многокомпонентная вибрация с максимумом колебательной энергии в низкочастотном диапазоне, шум и инфразвук. Указанные факторы, представляющие собой процесс распространения колебательного движения в упругой среде, взаимосвязаны, имеют одинаковую природу и являются спутниками движения транспорта. Длительное воздействие на организм человека вибрации, шума, инфразвука приводит к развитию хронического переутомления, способствует развитию как общих, так и профессионально обусловленных заболеваний, приводит к увеличению уровня неспецифической заболеваемости, а также к снижению производительности и качества труда на производстве.

Основными причинами профессиональной непригодности среди указанной категории работников являются болезни костно-мышечной системы, системы органов кровообращения, болезни центральной нервной системы и психические расстройства, болезни органов зрения и слуха [1–3].

Цель исследования — гигиеническая оценка воздействия физических факторов (шум, вибрация, инфразвук) на рабочих местах локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта и водителей грузового автотранспорта, а также изучение влияния этих факторов на организм работающих на основе физиолого-гигиенических исследований.

Материалы и методы. Гигиеническая оценка уровней физических факторов на рабочих местах локомотивных бригад проводилась в кабинах тяговых машин тепловозов ТГК-2, ЧМЭЗ-1965, ТМ2, электровозов ВЛ-80С, ЧС-4С, электропоезда ЭР-9Т, дизель-поездов ЖСМ ПМГ, ЖСМ ПРЛ-4, ДР-1П, ДР-1А; на рабочих местах водителей грузового автотранспорта в кабинах грузовых автомобилей БелАЗ 75570, БелАЗ 75600, МоАЗ-60145, МоАЗ-75055, МоАЗ-75054, МАЗ 5549, МАЗ 5551, КамАЗ 65201, КамАЗ 55111, КамАЗ 6520, VolvoFH 16 Classic , ScaniaP 340 LA.

Измерения уровней шума, инфразвука, вибрации проводились в реальных условиях эксплуатации. Результаты исследований обработаны с использованием методов медицинской статистики [4].

Комплексные физиолого-гигиенические исследования проведены для трех групп работающих:

- первую группу составляли машинисты и помощники машинистов, работающие на тепловозах, электровозах и дизель-поездах Минского отделения Белорусской железной дороги;
- вторую группу составляли водители грузового автотранспорта, работающие на автомобилях БелАЗ, МоАЗ, МАЗ, КамАЗ транспортных предприятий республики;
- третью группу (сравнения) составляли работники административно-управленческого аппарата, не испытывающие воздействия указанных факторов в трудовой деятельности.

Физиолого-гигиенические исследования были направлены на изучение состояния нервной, сердечно-сосудистой систем, вестибулярного, слухового и зрительного анализаторов работающих трех групп в динамике рабочей смены (до начала смены и после ее окончания) [5].

Результаты и их обсуждение. По результатам исследований проведена гигиеническая оценка уровней шума, вибрации и инфразвука на рабочих местах локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта и водителей грузового автотранспорта.

В таблицах 1–3 представлены данные о превышениях предельно допустимых уровней шума, вибрации и инфразвука для различных режимов движения за смену на рабочих местах локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта и грузового автотранспорта.

Следует отметить, что для рабочих мест машинистов электропоездов гигиенический норматив эквивалентного уровня звука составляет 75 дБА, тепловозов, электровозов и дизель-поездов — 80 дБА.

Таблица 1. — Превышения предельно допустимых уровней шума для различных режимов движения за смену на рабочих местах локомотивных бригад

Рабочие места в кабинах	Превышения предельно допустимых уровней шума для различных режимов движения за смену, % случаев		
	до 5 дБА	5–10 дБА	10–15 дБА
Тепловозов	76,1±11,4	19,4±6,5	4,5±0,9
Электровозов	68,2±10,6	9,5±3,2	2,2±0,3
Дизель-поездов	72,4±11,2	8,7±3,0	3,1±0,6
Электропоездов	55,6±8,8	2±1,1	–
Грузового автотранспорта	74,0±16,5	9,0±3,0	2,3±0,5

Таблица 2. — Превышения предельно допустимых уровней вибрации для различных режимов движения за смену на рабочих местах локомотивных бригад

Рабочие места в кабинах	Превышения предельно допустимых уровней вибрации для различных режимов движения за смену, % случаев		
	до 3 дБ	3–5 дБ	6 дБ и выше
Тепловозов	55,2±10,3	9,6±1.5	1,3±0,4
Электровозов	47,2±8.7	6,1±0,9	0,5±0,2

Окончание таблицы 2

Рабочие места в кабинах	Превышения предельно допустимых уровней вибрации для различных режимов движения за смену, % случаев		
	до 3 дБ	3–5 дБ	6 дБ и выше
Дизель-поездов	37,2±8,1	5,2±0,8	–
Электропоездов	19,1±3.1	–	–
Грузового автотранспорта	38,0±8,0	17,6±2,9	1,0±0,2

Таблица 3. — Превышения предельно допустимых уровней инфразвука для различных режимов движения за смену на рабочих местах локомотивных бригад

Рабочие места в кабинах	Превышения предельно допустимых уровней инфразвука и для различных режимов движения за смену, % случаев		
	до 3 дБ	3–5 дБ	6 дБ и выше
Тепловозов	84,1±14,7	13,4±4.5	2,5±1,1
Электровозов	76,2±14,1	9,5±3,2	2,4±1,0
Дизель-поездов	78,3±13.4	6,7±2,5	1,1±0,9
Электропоездов	54,3±9,9	–	–
Грузового автотранспорта	54,0±10,4	7,0±2,5	3,5±1,1

Исследования показали, что в течение рабочей смены на рабочих местах водителей грузового автотранспорта и локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта наблюдаются значительные превышения гигиенических нормативов по шуму, вибрации и инфразвуку. Одновременное воздействие нескольких неблагоприятных факторов требует комплексного подхода к исследованию причин возникновения значительных виброакустических нагрузок и разработке мер по оптимизации условий труда работников.

Основные результаты физиолого-гигиенических исследований изложены ниже.

Характер и динамика (до и после рабочей смены) самооценки функционального состояния испытуемых (самочувствие, активность, настроение) по тесту «САН» свидетельствовали о том, что во всех трех группах по окончании рабочей смены показатели оценки самочувствия, активности снижались по отношению к показателям до ее начала. Показатель настроения в динамике рабочей смены снижался только во 2 и 3-й группах, а в 1-й он незначительно увеличивался.

Изменения функциональных показателей центральной нервной системы в динамике рабочей смены (по показателям зрительно-моторной реакции (ЗМР), акустико-моторной реакции (АМР), критической частоты слияния световых мельканий, внимания и умственной работоспособности) свидетельствуют об увеличении времени рефлекторной реакции у работающих 1 и 2-й групп. Так, у машинистов и помощников машинистов тепловозов и электровозов (1-я группа) различия в показателях АМР, ЗМР, времени выполнения корректурного теста и количество ошибок в 3,2 ($P<0,05$), 2,6 ($P<0,05$), 2,1 ($P<0,05$) и 1,3 раза выше, чем у лиц группы сравнения соответственно. У водителей грузового автотранспорта (2-я группа) различия в показателях АМР, ЗМР, времени выполнения корректурного теста и количество ошибок в 1,2 ($P<0,05$), 1,4 ($P<0,05$), 1,1 ($P<0,05$) и 1,2 раза выше, чем лиц группы сравнения соответственно.

Результаты оценки состояния сердечно-сосудистой системы по показателям артериального давления и частоты сердечных сокращений свидетельствуют о более выраженном изменении ее функционального состояния у машинистов и помощников машинистов тепловозов, электровозов и водителей грузовых автомобилей, что проявлялось в изменении частоты пульса по типу тахикардии в 1,2 раза выше ($P<0,05$), чем группе сравнения, и изменении систолического в 1,2 раза ($P<0,05$) и диастолического в 1,3 ($P<0,05$) раза артериального давления по гипертоническому типу, чем в группе сравнения.

По данным аудиометрии, комплексное воздействие шума, вибрации и инфразвука на работающих 1 и 2-й групп выражалось в утомлении слуха с признаками неблагоприятного воздействия на орган слуха и проявлялось выраженным увеличением порога слуховой чувствительности. Сопоставление результатов исследований 1 и 2-й групп с группой сравнения показывает, что во всех группах наблюдалось повышение слуховых порогов, в особенности в речевом диапазоне частот. У работающих 1 и 2-й групп зарегистрированы более выраженные изменения уровней порога слуха в аудиометрическом диапазоне частот, чем в группе сравнения, что говорит о несомненном влиянии исследуемых факторов на орган слуха.

Наибольшие сдвиги порога слуха в течение рабочей смены наблюдались в диапазонах частот 1000–8000 Гц у исследуемых 1 и 2-й групп по сравнению с 3-й группой. В данном диапазоне частот сдвиг порога слуха составил от 2 до 7 дБ у исследуемых 1-й группы и от 3 до 5 дБ у исследуемых 2-й группы, причем наибольшее увеличение порога чувствительности у обследованных 1-й группы наблюдалось на частотах аудиометрического диапазона 2000 и 6000 Гц, у обследуемых 2-й группы — на частотах аудиометрического диапазона 2000 и 3000 Гц.

На аудиометрических частотах 125–500 Гц в 2-х группах также было выявлено увеличение порога слуха, но оно носило незначительный характер (1–3 дБ как в 1-й, так и во 2-й группе) и не носило статистически достоверный характер.

Достоверных клинико-физиологических различий при оценке вестибулярного анализатора статистически достоверных различий у лиц 1, 2-й и группы сравнения не выявлено.

Заключение. Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. На рабочих местах локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта и в кабинах грузового автотранспорта имеет место комплексное воздействие шума, инфразвука и вибрации.

2. Выявлены значительные превышения уровней шума, инфразвука и вибрации на рабочих местах водителей грузового автотранспорта и локомотивных бригад в кабинах тяговых машин подвижного состава железнодорожного транспорта при различных режимах движения. Наличие высоких уровней обусловлено техническими и динамическими характеристиками транспортных средств (крупные габариты, наличие массивных движущихся деталей в узлах и механизмах, высокая мощность силовых установок, скорость движения), особенностями технологических циклов и условиями эксплуатации.

3. Результаты физиолого-гигиенических исследований свидетельствуют о том, что комбинированное действие шума, вибрации и инфразвука оказывает неблагоприятное влияние на организм работающих на железнодорожном и грузовом транспорте, что проявляется более выраженными изменениями функциональных показателей центральной нервной и сердечно-сосудистой систем организма, а также увеличением порога слуховой чувствительности при длительном комбинированном воздействии шума и вибрации у машинистов, помощников машинистов тепловозов, электровозов и водителей грузовых автомобилей.

Литература

1. Измеров, Н.Ф. Профессиональная патология. Национальное руководство / Под ред. Н.Ф. Измерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 784 с.

2. Артамонова, В.Г. Профессиональные болезни / В.Г. Артамонова, Н.Н. Шаталов. — М.: Медицина, 1996. — 431 с.

3. Кузнецова, С.В. Донозологические дезадаптационные психические расстройства у лиц, подвергавшихся воздействию шума и вибрации: дис … канд. мед. наук / С.В. Кузнецова; Казан. гос. мед. ун-т. — Казань, 1998. — 169 с.

4. Глянц, С. Медико-биологическая статистика / С. Глянц; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

5. Гигиенические методы исследования физических факторов окружающей среды: метод. материалы / Под ред. А.П. Шицковой. — М., 1990. — 116 с.

HYGIENIC ESTIMATION OF DEGREE OF INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE ORGANISM OF DRIVERS OF CARGO MOTOR TRANSPORT AND LOCOMOTIVE BRIGADES OF THE RAILWAY TRANSPORTATION

Solowjeva I.V., Baslyk A.Y., Arbuzov I.V., Kravtsov A.V., Bykova N.P., Hruzin A.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The results of hygienic and clinical and physiological studies of the impact of physical factors on the workers of locomotive brigades in the cabins of traction vehicles of railway transport and truck drivers have been submitted in the paper.

Keywords: vibration, noise, infrasound, transport, impact, human body.

Поступила 29.06.2015

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА РАБОТАЮЩИХ ЖЕНЩИН ПО ИЗУЧЕНИЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УСЛОВИЙ ТРУДА

Суворова И.В., Николаева Е.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработана социологическая анкета по изучению репродуктивного здоровья женщин-работниц. Организован и проведен социологический опрос женщин, в анамнезе которых имеются беременность и роды с учетом профессиональных особенностей, характеристики неблагоприятных производственных факторов и семейно-бытовых условий.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, социологическое анкетирование, условия труда, женщины-работницы, производственная среда.

Введение. Репродуктивное здоровье как категория общественного здоровья является одним из основных критериев эффективности социальной и экономической политики государства, фактором национальной безопасности. Ухудшающееся состояние соматического здоровья населения и рост патологии органов репродуктивной системы в сочетании с демографическим кризисом объясняют повышенное внимание многих исследователей к репродуктивному здоровью [1].

Формирование репродуктивного здоровья человека начинается задолго до его рождения и зависит от множества факторов риска как эндогенного, так и экзогенного характера, воздействующих не только в определенный момент эмбриогенеза, но также и в период развития и роста их родителей, их соматического здоровья и множества других факторов. Опасность для репродуктивного здоровья женщин и мужчин могут представлять как химические и физические агенты производственной среды, так и тяжесть, и напряженность трудовой нагрузки. Их выявление открывают возможности первичной профилактики нарушений и заболеваний для обоих полов на всех стадиях их репродуктивной жизни.

Существенную роль для женщин играют социальные стрессы, ухудшение условий труда, рост показателей профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости, экологические нагрузки, фактор питания, организация и уровень медицинской помощи. Воспроизводство здорового населения вообще и трудовых ресурсов в частности во многом зависит от выполнения государством социальных гарантий по защите здоровья работающих, в т. ч. женщин, особенно в период беременности. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья работающих женщин — одна из приоритетных проблем здравоохранения и прежде всего гигиены труда.

Таким образом, развитие демографического процесса во многом определяется эффективностью решения проблемы охраны труда и здоровья женщин, изучение влияния на состояние физиологического, психологического и социального благополучия в период беременности работающих женщин являются важным направлением в области оздоровления условий труда.

Цель исследования — анализ условий труда, производственных и психофизиологических факторов по данным анкетирования и характеристика семейно-бытовых и социальных факторов для изучения их комплексного влияния на репродуктивное здоровье.

Материалы и методы. Разработана анкета для социологического исследования, сформирована когорта для анкетного опроса женщин — работниц ОАО «МТЗ», в анамнезе имеющих беременность и роды. Проведен социологический опрос выбранной для исследования когорты с учетом профессиональных особенностей, стажированности, характеристики неблагоприятных производственных факторов и семейно-бытовых условий. Общее число респондентов составило 259 женщин-работниц различных цехов (литейный, механосборочный, механический, цех кабин и другие) и участков (формовочный, стержневой, аппаратчиков, землеприготовительный, покрасочный, заготовительный и другие).

Результаты и их обсуждение. Многочисленные исследования в рамках изучения воздействия различных факторов на состояние здоровья населения, проведенные как в нашей стране, так и за рубежом, убедительно показывают, что загрязнение рабочей среды оказывает существенное неблагоприятное влияние на здоровье трудящихся. Воздействие факторов окружающей среды разной природы и характера (социальные, экономические, биологические, природно-климатические, химические, физические и др.) приводит к развитию неблагоприятных проявлений в состоянии здоровья работниц, что выражается в увеличении смертности, заболеваемости, ухудшении физического развития и росте распространенности преморбидных состояний.

Сегодня для осуществления эффективной политики в области стимулирования репродуктивного поведения необходимо учитывать всю совокупность социальных и медицинских параметров жизненного мира женщин как до, так и после рождения ребенка. [2].

С целью комплексного изучения влияния факторов на репродуктивное здоровье работниц ОАО «МТЗ» была предложена анкета, условно состоящая из шести групп вопросов.

Первая группа включала вопросы, определяющие место работы, профессию и стаж (общий и по профессии) до наступления беременности, год рождения. Среди опрошенных 84,5% женщин рабочих профессий. Наиболее представительна профессиональная группа женщин-работниц ОАО «МТЗ» стерженщиц — 18,5%, 12,4% — маляров, 7,3% — слесарей механосборочных работ (МСР). Общий стаж работы опрошенных женщин-работниц представлен следующим образом: 0–10 лет — 17,3±2,35% респондентов, 11–20 лет — 25,1±2,69%, 21–30 лет — 28,6±2,81%, число работниц, имеющих общий стаж работы более 30 лет, составляет 29,0±2,82% респондентов.

Вторая группа вопросов содержала информацию о репродуктивном здоровье женщин (характер менструального цикла, наличие перенесенных заболеваний, в т. ч. во время беременности, количество беременностей, исходы беременностей, исходы родов и др.). В рамках анализа репродуктивного здоровья женщин-работниц важным элементом является изучение менструальной функции и характера менструального цикла. Менархе — первый менструальный цикл является центральным событием в период полового развития, указывающий на способность женского организма к размножению. У 90,0% (199 человек) опрошенных женщин-работниц менархе наступило в возрасте от 9 до 15 лет, что является нормой. У 10,0% (22 человека) женщин начало менструальной функции отмечалось после 15 лет, что является первичной аменорией. Важным критерием, позволяющим судить о состоятельности репродуктивной системы, является регулярность, продолжительность, болезненность ощущений и прочие явления, которыми сопровождаются менструации. Нормальный менструальный цикл наблюдался у 72,9% женщин-работниц, гипоменория (скудные выделения) и меноррагия (обильные выделения) — у 6,8 и 20,4 соответственно, также у 28,5% опрошенных наблюдалась альгоменорея (болезненные выделения); 10,9% женщин-работниц отметили, что характер менструального цикла изменился после поступления на работу, из них 45,8% работают в литейных цехах по профессиям земледел, стерженщик, формовщик и 16,7% — по профессии маляр в разных цехах.

Гинекологические заболевания отмечались у 26,7±4,18% опрошенных женщин. Анализ патологий показал, что среди них преобладают: миома матки — 32,2%, эрозия шейки матки — 28,8%, киста яичника — 11,9%, дисфункция яичников и воспалительные процессы — по 6,8%, аднексит и кистома яичников — по 3,4% (рисунок 1).

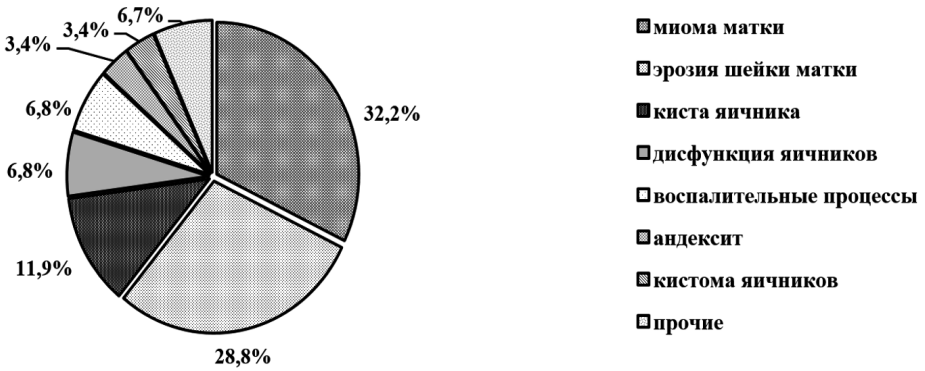


Рисунок 1. — Структура гинекологических заболеваний женщин-работниц

В третью группу вошли вопросы, связанные с производственными факторами (профессиональные вредности, трудоустройство с момента установления беременности и другое). Так, на вопрос о наличии профессиональных вредностей большинство респондентов указало на присутствие несколько вредных производственных факторов на рабочих местах, при этом 81,4% указали на присутствие производственного шума, 71,5% — на наличие запыленности. Среди неблаго-

приятных показателей условий труда большинство сотрудников (56,6%) выполняли физическую тяжелую работу. Также 50,7% опрошенных женщин указали на наличие контакта с химическими веществами.

Согласно результатам аттестации рабочих мест (рисунок 2), большинству опрошенных женщин (39,8%) до беременности был установлен вредный класс условий труда 3.3 (стерженщик, формовщик, маляр и другие), 30,8% работниц установлен вредный класс условий труда 3.2 (земледел, гальваник и другие), 16,3% женщин установлен вредный класс условий труда 3.1 (слесарь МСР, машинист крана) и только 13,1% работниц до установления беременности работали в допустимых условиях труда класса 2. Надо отметить, что у анкетируемых женщин одинаковых рабочих профессий отмечались разные классы условий труда в зависимости от цеха, технологического процесса и оборудования.

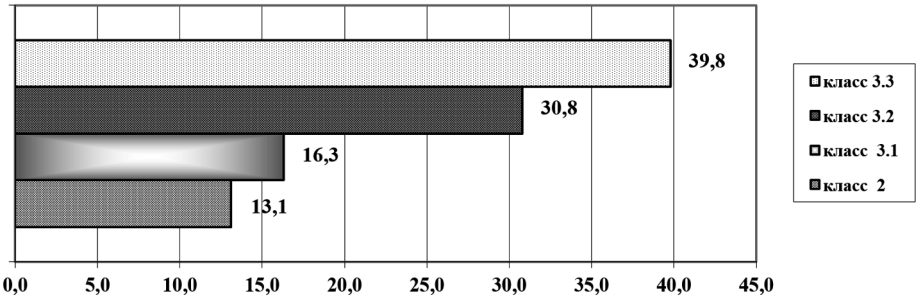


Рисунок 2. — Классы условий труда женщин-работниц в данной профессии до установления беременности, %

Создание здоровых и безопасных условий в настоящее время по ряду профессий не представляется возможным, поэтому первостепенной задачей для сохранения репродуктивного здоровья работающих женщин в период беременности является их рациональное трудоустройство, регламентация труда беременных работниц. Проведен анализ самооценки респондентов по вопросу их трудоустройства на момент установления беременности. На вопрос о трудоустройстве во время беременности только 45,2% женщин-работниц ответили, что их перевели на легкий труд.

К четвертой группе относились вопросы, содержащие сведения о вредных привычках работающих женщин (курение, принятие алкогольных напитков до и во время беременности). По результатам социологического анкетирования большинство опрошенных (75,1±2,91%) не курили до установления беременности, 24,9±2,91% — курили. Во время беременности подавляющее большинство женщин не курили (94,5±1,52%) и 5,5±1,52% —курили. На вопросы, связанные с употреблением алкоголя до беременности, 77,4±2,81% женщин ответили, что не употребляли алкоголь, и 22,6±2,81% — употребляли алкогольные напитки 1–2 раза в месяц. Во время беременности подавляющее большинство женщин (99,5%) не употребляло алкоголь и 0,5% респондентов употребляли алкогольные напитки 1–2 раза в месяц.

В пятой группе отражены сведения об отце ребенка (год рождения, хронические заболевания в анамнезе, профессиональные вредности, наличие вредных привычек). Среди опрошенных женщин 83,7% в своих анкетах указали сведения об отце ребенка. Большинство мужчин имеют рабочие специальности. При анкетировании 13,1% женщин указали, что отец ребенка имел хронические заболевания различной этиологии. Болезни органов пищеварения являются основными в структуре хронических заболеваний, их удельный вес составил 20,0%, далее следуют болезни системы кровообращения, костно-мышечной системы и болезни органов дыхания по 12,0%, по 8,0% пришлось на болезни мочеполовой и эндокринной систем.

При анализе влияния различных факторов на репродуктивное здоровье учитывалось наличие вредных привычек у отца ребенка. Следовательно, на вопрос о наличии вредных привычек у отца их ребенка 51,5% женщин ответили положительно: 47,9±3,59% мужчин курили, 1,5±0,89% употребляли алкогольные напитки и 2,1±1,02% курили и употребляли алкоголь (рисунок 3).

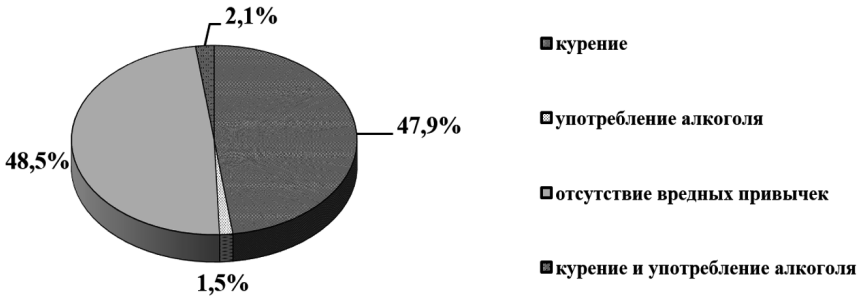


Рисунок 3. — Распределение мужчин по наличию вредных привычек

Шестая группа вопросов содержит информацию о семейно-бытовых и социальных факторах. На состояние здоровья женщин репродуктивного возраста оказывает влияние ряд медико-социальных факторов риска, действующих до на-

ступления, во время и после завершения беременности. Наиболее значимы из них: социальная незащищенность семьи, изменение семейного положения. По результатам анкетирования установлено, что 82,3±2,56% во время беременности находились в официальном браке, у 5,0±1,46% женщин брак не зарегистрирован и 12,7±2,24% были одинокими. Важным фактором являются условия, в которых проживает женщина, особенно в период беременности или предшествующий ему. Так, 66,1±3,19% респондентов проживали в отдельной квартире, 19,9±2,69% — с родителями и 14,0±2,34 % — снимали или арендовали жилье. При этом большинство женщин считают свои условия проживания и санитарно-технические удобства в квартире нормальными. Материальное благополучие среди анкетируемых работниц ОАО «МТЗ» зафиксировано как нормальное и благоприятное у 98,6±0,78% женщин и только у 1,4±0,78% материальное благополучие отмечено как плохое. Одними из важных факторов, которые оказывают неблагоприятное влияние на протекание беременности, могут быть как физические раздражители (холод, жара, физическая нагрузка и др.), так и психологические (смерть близкого, обида, нервное напряжение и др.). Считается, что последствия стресса зависят от того, насколько серьезным было напряжение. Причем важную роль играет реакция самой женщины на ситуации. В первую очередь страдают нервная и иммунная система, затем сердечно-сосудистая, дыхательная и т. д. Сильный стресс подавляет нервную систему женщины: нарушается сон, наступает апатия, вялость, понижается работоспособность, аппетит, учащается сердцебиение, повышается давление, появляется головокружение и тремор конечностей. Так, наибольшее число респондентов (77,8%) ответило, что стрессы отсутствовали, как во время беременности, так и до ее установления, 9,1% анкетируемых женщин отметили наличие стрессов во время беременности, 7,7% отметило наличие стрессов только до беременности, 5,4% имели стресс до и во время беременности.

Заключение. Социологическое анкетирование по изучению репродуктивного здоровья женщин ОАО «МТЗ» показало, что у большинства респондентов на рабочих местах присутствует несколько вредных производственных факторов, при этом 81,4% респондентов указали на присутствие производственного шума, 71,5% на наличие запыленности. Среди неблагоприятных показателей условий труда большинство сотрудников (56,6%) выполняют физическую тяжелую работу. Также 50,7% опрошенных женщин указали на наличие контакта с химическими веществами (кремния диоксид, углеводороды ароматические, фенолформальдегидные смолы и др.).

Согласно результатам аттестации рабочих мест, большинству опрошенных женщин (39,8%) до установления беременности был установлен вредный класс условий труда 3.3 (стерженщик, формовщик, маляр и другие), 30,8% работниц установлен вредный класс условий труда 3.2 (земледел, гальваник и другие), 16,3% женщин установлен вредный класс условий труда 3.1 (слесарь МСР, машинист крана) и только 13,1% работниц до установления беременности работали в допустимых условиях труда класса 2. Проведен анализ самооценки респондентов по вопросу их трудоустройства на момент установления беременности. На вопрос о трудоустройстве во время беременности только 45,2% женщин-работниц ответили, что их перевели на легкий труд.

Важными являются условия, в которых проживает женщина, особенно в период беременности или предшествующий ему. Так, 66,1±3,19% респондентов проживали в отдельной квартире, 19,9±2,69% — с родителями и 14,0±2,34% — снимали или арендовали жилье. При этом большинство женщин считают свои условия проживания и санитарно-технические удобства в квартире нормальными. Материальное благополучие среди анкетируемых работниц зафиксировано как нормальное и благоприятное у 98,6±0,78% женщин и только у 1,4±0,78% материальное благополучие отмечено как плохое.

Таким образом, в современных условиях социально-экономического переустройства важен вопрос анализа психосоциальных и медико-организационных факторов, влияющих на репродуктивное здоровье работающих женщин. Решение демографических проблем требует внимания, как со стороны отдельных предприятий, лечебно-профилактической службы, так и государства в целом.

Литература

1. Можейко, Л.Ф. Репродуктивное здоровье: проблемы и возможности / Л.Ф. Можейко, В.Л. Силява, Л.И. Матуш. — Минск, 2001. — С. 2–5.

2. Социальная работа и клиническая психология — помогающие профессии в сфере здравоохранения / В.М. Чижова [и др.] // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. — 2006. — № 4. — С. 54–57.

RESULTS OF THE SOCIOLOGICAL QUESTIONING OF WOMEN WORKERS FOR STUDING REPRODUCTIVE HEALTH AND WORKING CONDITIONS

Suvorova I.V., Nikolaeva E.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The sociological form on the study of the women's workers reproductive health has been developed. The sociological questioning of women in anamnesis with pregnancy and delivery taking into account professional special features, characteristic of unfavorable production factors, home and family conditions was organized and carried out.

Keywords: reproductive health, sociological questioning, working condition, women workers, work environment.

Поступила 19.06.2015

ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИТЕРИЕВ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ УСЛОВИЙ ТРУДА И КОНТРОЛЬНОГО СПИСКА ВОПРОСОВ НА ГОМЕЛЬСКОМ ОАО «ГОМСЕЛЬМАШ»

Тишкевич Г.И., Косяченко Г.Е., Гиндюк А.В.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проанализированы результаты надзорной деятельности органов госсаннадзора на предприятии машиностроения Гомельского ОАО «Гомсельмаш» по системе чек-листов и материалам комплексной оценки условий труда.

Получены результаты соблюдения гигиенического законодательства, оценки санитарно-гигиенического состояния производственных подразделений предприятий на основе чек-листов и обобщенных данных инструментальных измерений факторов производственной среды по материалам лабораторного контроля за состоянием факторов производственной среды, данных инструментальных измерений при аттестации рабочих мест по условиям труда, комплексной гигиенической оценки условий труда работников. Проанализированы данные по заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников отдельных цехов завода, профессиональной заболеваемости.

Ключевые слова: условия труда, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, профессиональная патология, чек-лист.

Введение. Гомельское ОАО «Гомсельмаш» производит одновременно более 40 базовых позиций различных видов сельскохозяйственных машин и адаптеров, обеспечивая развитие агропромышленного комплекса в соответствии с современными агротехнологиями.

В структуру производственного объединения входит ряд подразделений.

Основные производственные цеха: механосборочный, термический, литейный, окрасочный, сварочно-сборочный и другие. На головном предприятии работает 6398 человек, из них 2831 женщина.

Основными технологическими процессами производства машин и сельскохозяйственного оборудования на предприятии являются: механическая обработка, сварочные операции, окрасочные работы и сборка готовых изделий.

Ведущими вредными факторами производственной среды при выполнении технологических операций являются: пыль с различным содержанием диоксида кремния, силикатсодержащая пыль, шум, тепловое (инфракрасное) излучение, психофизиологическая нагрузка, обусловленная вынужденной рабочей позой.

Проанализированы материалы комплексной гигиенической оценки условий труда, которые свидетельствуют, что оценка вредных производственных факторов производственной среды проведена на предприятии по 141 профессии с количеством работающих 2921 человек, в т. ч. 820 женщин.

Цель исследования — анализ результатов надзорной деятельности органов госсаннадзора на предприятии машиностроения Гомельского ОАО «Гомсельмаш» по системе чек-листов и материалам комплексной оценки условий труда.

Материалы и методы. При исследовании использован принцип эпидемиологического гигиенического анализа в гигиене труда, позволяющего на основе совокупности методических приемов анализа сведений об условиях труда, заболеваемости работающих, распределении ее в профессиональных группах, выявить формирующие (факторы риска) ее причины и установить механизм их влияния на показатели здоровья работников [1].

В качестве объекта исследования определено ОАО «Гомсельмаш». По основным производственным цехам предприятия Гомельским областным центром гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья проведены проверки санитарно-гигиенического состояния на основе контрольных списков вопросов (чек-листов).

Для оценки результатов практической апробации проверки предприятия по чек-листам использован метод сопоставления, для чего в аналитической разработке использованы материалы инструментальных и лабораторных измерений и анализов, выполненных лабораторными подразделениями предприятия при производственном лабораторном контроле, а также отчетные данные центра гигиены и эпидемиологии, полученные в порядке надзорной деятельности и характеризующие состояние факторов производственной среды на рабочих местах ведущих профессий основных цехов предприятия. На ОАО «Гомсельмаш» использовались данные об условиях труда и состоянии здоровья работников отдельных структурных подразделений ОАО «Гомсельмаш». Такими подразделениями явились механообрабатывающее производство (716 человек), кузнечный цех (219 человек) и корпус сварки и окраски (335 человек). Для оценки классов условий труда использовались материалы аттестации рабочих мест по условиям труда.

Указанные цеха производства обеспечены необходимым технологическим оборудованием и являются обязательными структурными подразделениями предприятий машиностроительной отрасли. Параметры факторов условий труда по результатам исследований санитарно-гигиенических показателей сопоставлены с действующими гигиеническими нормативами факторов производственной среды, а также Санитарными нормами и правилами «Гигиеническая классификация условий труда» (утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 28.12.2012 № 211) [2].

В рамках исследования при сборе фактического материала, а также на этапах проверки условий труда работников изученного производства по чек-листу принимали участие врачи-гигиенисты Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. При анализе полученных материалов использовались нормативно-методические и технические нормативные правовые акты и документы Республики Беларусь.

Результаты и их обсуждение. По результатам комплексной гигиенической оценки условия труда на головном предприятии ОАО «Гомсельмаш» отнесены:

- к допустимым условиям труда (2-й класс) — 28 профессий (19,9%);
- к вредным условиям труда (3-й класс 1-я степень) — 84 профессии (59,4%);
- к вредным условиям труда (3-й класс 2-я степень) — 26 профессий (18,5%);
- к вредным условиям труда (3-й класс 3-я степень) — 3 профессии (2,2%);
- к вредным условиям труда (3-й класс 4-я степень) — 0 профессий (0%);
- к опасным условиям труда (4-й класс) — 0 профессий (0%).

Таким образом, комплексная гигиеническая оценка условий труда свидетельствует, что у 80,1% работников предприятия, на рабочих местах которых проведены инструментальные исследования, условия труда характеризуются как вредные с классами 3.1–3.3.

По данным производственного лабораторного контроля факторов производственной среды на предприятии, на большинстве рабочих местах в производственных подразделениях регистрируется повышенный уровень шума, превышающий ПДУ на 1–13 дБА.

Кроме повышенных уровней шума с классами условий труда по данному фактору 3.1–3.2 на отдельных рабочих местах в производственных цехах зарегистрировано наличие металлсодержащих аэрозолей (марганец в сварочных аэрозолях) с классом условий труда 3.1.

По данным инструментальных измерений факторов производственной среды, выполненных при комплексной гигиенической оценке условий труда по подразделениям ОАО «Гомсельмаш» (таблица 1), проведен расчет средневзвешенного показателя с учетом численности работников, суммарного коэффициента условий труда ($К_{сум}$) на основе балльной оценки согласно приложению 2 инструкции по применению [3].

Таблица 1. — Расчет средневзвешенного (суммарного) коэффициента условий труда работников подразделений ОАО «Гомсельмаш», проверенных по чек-листу

Показатели	Класс условий труда, установленный на основе комплексной гигиенической оценки по рабочим местам						Всего
	1 и 2	3.1	3.2	3.3	3.4	4	
Коэффициент пересчета, балл, Кб	1	2	4	6	8	10	–
Численность работников, N	253	754	235	28	0	0	1270
Суммарный балл, Кб x N	253	1509	940	168	0	0	2870

Как следует из представленных в таблице 1 материалов, суммарный коэффициент условий труда на основе комплексной гигиенической оценки, проведенной по трем подразделениям ОАО «Гомсельмаш», составляет $К_{сум}$ = 2870/1270 = 2,26.

Неблагоприятные условия труда в цехах предприятия отражаются на заболеваемости работников с временной утратой трудоспособности.

По профессиональной принадлежности (таблица 2) работников головного предприятия ОАО «Гомсельмаш» наиболее высокие уровни заболеваемости с ВУТ, как по случаям, так и по дням утраты трудоспособности на 100 работающих, регистрировались в профессиональных группах: электросварщик на автоматических и полуавтоматических машинах (в среднем 28,0/131,6 на 100 работников); фрезеровщик (в среднем 19,0/100,0 на 100 работающих); машинист компрессорных установок (в среднем 18,6/97,3 на 100 работающих).

Таблица 2. — Заболеваемость с ВУТ основных профессий рабочих головного предприятия ОАО «Гомсельмаш» за 2010–2012 гг.

Профессии рабочих головного предприятия ОАО «Гомсельмаш»	Заболеваемость с ВУТ		
	2010	2011	2012
	на 100 работающих	на 100 работающих	на 100 работающих
	случаи/дни	случаи/дни	случаи/дни
Электросварщик на автоматических и полуавтоматических машинах (392 работника)*	31/148	32/132	21/115
Кузнец-штамповщик (66 работников)	12/88	15/94	11/80
Электрогазосварщик (44 работника)	10/58	9/69	10/54
Электросварщик ручной сварки (53 работника)	10/77	5/61	9/87
Кузнец на молотах и прессах (2 работника)	50/250	–/–	–/–
Машинист компрессорных установок (24 работника)	20/110	22/102	14/80
Машинист насосных установок (42 работника)	10/50	10/44	6/18
Машинист крана (104 работника)	24/72	21/68	18/72
Фрезеровщик (184 работника)	19/112	24/98	14/90
Примечание — * — В скобках приведена численность работников по профессии на головном предприятии.			

По материалам отчетности по предприятию среди основного производственного персонала средняя длительность одного случая заболевания составляла от 3 до 5 дней.

В структуре заболеваемости с ВУТ за три года наблюдений отмечены ведущие нозологические формы болезней среди работников предприятия. К ним следует отнести патологию, связанную с травмами и отравлениями (в среднем за три года 13,6 случая и 107,6 дня утраты трудоспособности на 100 работающих), заболевания органов пищеварения (соответственно 12,0 случая и 68,3 дня на 100 работников) и патологию системы кровообращения (11,6 случая и 90,3 дня на 100 работников).

Согласно Инструкции о порядке проведения обязательных медицинских осмотров [4], на предприятии проводятся обязательные медицинские осмотры, в результате которых устанавливается состояние профессионального здоровья работников. При этом на предприятии ежегодно регистрируются случаи профессиональных заболеваний. За период с 1993 по 2012 гг. (таблица 3) по предприятию было зарегистрировано 164 профессиональных заболевания различной этиологии. Удельный вес профессиональной патологии среди работающих женщин составил 18%.

Таблица 3. — Зарегистрированные случаи профессиональной заболеваемости по возрасту за 1993–2012 гг. у работников головного предприятия ОАО «Гомсельмаш»

Год	Возраст (годы) и число (n) работников, у которых установлены профессиональные заболевания												Всего
	19–23		21–30		31–40		41–50		51–60		старше 61		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1993	–	–	–	–	3	23,08	2	15,38	7	53,85	1	7,69	13
1994	–	–	–	–	2	11,76	3	17,65	7	41,18	5	29,41	17
1995	–	–	–	–	5	22,73	9	40,91	7	31,82	1	4,55	22
1996	–	–	1	12,5	–	–	1	12,5	5	62,5	1	12,50	8
1997	–	–	1	9,09	1	9,09	4	36,36	4	36,36	1	9,09	11
1998	–	–	–	–	4	44,44	2	22,22	2	22,22	1	11,11	9
1999	–	–	–	–	–	–	3	75,0	1	25,00	–	–	4
2000	–	–	–	–	2	25,00	2	25,0	1	12,50	3	37,50	8
2001	–	–	–	–	–	–	6	42,86	5	35,71	3	21,43	14
2002	–	–	–	–	–	–	1	12,5	2	25,00	5	62,50	8
2003	–	–	–	–	–	–	2	66,67	1	33,33	–	–	3
2004	–	–	–	–	–	–	3	33,33	4	44,44	2	22,22	9
2005	–	–	–	–	1	7,69	4	30,77	7	53,85	1	7,69	13
2006	–	–	–	–	–	–	1	20,0	4	80,0		0,00	5
2007	–	–	–	–	–	–	1	25,0	2	50,0	1	25,00	4
2008	–	–	–	–	–	–	-	0,0	3	100,0	–	–	3
2009	–	–	–	–	–	–	1	25,0	3	75,0	–	–	4
2010	–	–	–	–	–	–	–	0,0	3	100,0	–	–	3
2011	–	–	–	–	–	–	–	0,0	1	50,0	1	50,0	2
2012	–	–	–	–	–	–	–	0,0	2	50,0	2	50,0	4
ИТОГО	–	–	2	1,22	18	10,98	45	27,44	71	43,29	28	17,07	164

Как следует из материалов, представленных в таблице, профессиональные заболевания на предприятии начинают регистрироваться у работников в возрасте 21–30 лет, однако наибольший удельный вес патологии отмечен в возрастных группах 41–50 и 51–60 лет, на долю которых приходится свыше 70% всей зарегистрированной патологии (70,7%). При этом наиболее часто профессиональные заболевания регистрировались с 1993 по 2005 гг. (рисунок). В 1993–1995 гг. по головному предприятию ОАО «Гомсельмаш» регистрировалось наибольшее количество случаев впервые установленных профзаболеваний, относительные коэффициенты на 10 тыс. работников составляли 20,32–34,39, что, очевидно, являлось следствием серьезных нарушений санитарно-гигиенических требований на предприятии в конце 80-х – начале 90-х гг. прошлого столетия.

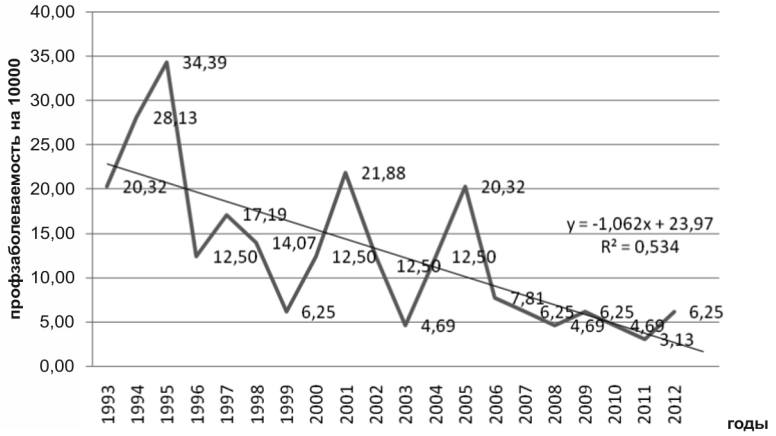


Рисунок — Динамика регистрируемой профессиональной патологии по основным производственным цехам головного предприятия ОАО «Гомсельмаш» за 1993–2012 гг.

Представленные на рисунке данные за 20-летний период наблюдений свидетельствуют о достоверном снижении уровня регистрируемой профессиональной патологии на предприятии (коэффициент аппроксимации R = 0,5341). В 2012 г. было зарегистрировано 4 случая профессиональных заболеваний (в 2011г. — 2 случая). За 9 мес. 2013 г. на предприятии зарегистрирован только 1 случай профессионального заболевания шумовой этиологии у работника ОАО «Гомельский завод сельскохозяйственных машин «Гомсельмаш».

Необходимо отметить, что уровень и структура профессиональной заболеваемости работников изучаемых предприятий машиностроения свидетельствует о наличии причинно-следственной связи с конкретными неблагоприятными производственными факторами, их уровнями и профессией работника.

Принято считать, что профессиональные заболевания возникают только в результате воздействия факторов риска, связанных с работой. Для того чтобы можно было на индивидуальном уровне признать заболевание профессиональным, необходимо установить причинно-следственную связь между ним и тем воздействием, которое оказывают на работника определенные опасные факторы на рабочем месте. Такая связь устанавливается на основе результатов выявления и оценки вредных и опасных производственных факторов, анализа особенностей работы, данных клинических и функциональных исследований, профессионального анамнеза.

По разработанному чек-листу (контрольный список вопросов для осуществления государственного санитарного надзора за условиями труда работников проверяемых субъектов хозяйствования) проведены апробация и сопоставительный анализ результатов надзорной деятельности органов госсаннадзора на предприятии машиностроения г. Гомеля (ОАО «Гомсельмаш»).

В качестве проверяемых объектов взяты отдельные структурные подразделения ОАО «Гомсельмаш» (механообрабатывающее производство, кузнечный цех и корпус сварки и окраски).

Контрольный список вопросов, основанный на трех нормативных правовых актах (Санитарные нормы и правила «Требования к условиям труда работающих и содержанию производственных объектов», утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 29.12.2012 № 215; Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ», утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 31.12.2008 № 240; Санитарные нормы и правила «Требования к условиям труда женщин» и Гигиенический норматив «Допустимые показатели факторов производственной среды и трудового процесса для женщин», утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 12.12.2012 № 194), в которых сформулированы основные требования к проверяемому субъекту хозяйствования, включает 119 базовых пунктов.

В Перечне требований, предъявляемых к объектам (производственным цехам), получены сведения о соблюдении их на проверенных объектах предприятия в виде ответов: «да», «нет», «не требуется». В таблице 4 представлены материалы анализа результатов проверки деятельности основных подразделений головного предприятия ОАО «Гомсельмаш» по выполнению санитарно-гигиенических требований по чек-листу.

Таблица 4. — Сводные материалы проверки выполнения требований контрольного списка вопросов в цехах отдельных структурных подразделений ОАО «Гомсельмаш»

Наименование цехов, производств ОАО «Гомсельмаш»	Количество ответов по вопросам чек-листа о соблюдении санитарно-гигиенических требований, %		
	«да»	«нет»	«не требуется»
Механообрабатывающее производство	72	14	14
Кузнечный цех	74	10	16
Корпус сварки и окраски	63	21	16

Как свидетельствуют данные из таблицы 4, выполнение требований контрольного списка вопросов соблюдения санитарно-гигиенических требований существенно колеблется и по нереализованным требованиям может достигать 21%. Так, по механообрабатывающему производству представлены ответы на 141 вопрос чек-листа, из них: «да» — на 102 вопроса (72%); «нет» и «не требуется» — на 19 вопросов (14%). По кузнечному цеху распределение по 138 вопросам следующее: «да» — 102 вопроса (74%); «нет» — 14 вопросов (10%); «не требуется» — 22 вопроса (16%). По чек-листу, подготовленному по корпусу сварки и окраски, ответы представлены в следующем виде (ответы получены на 138 вопросов чек-листа): «да» — 87 (63%); «нет» — 30 (21%); «не требуется» — 21 (16%).

Таким образом, результаты проверки основных производственных объектов ОАО «Гомсельмаш» свидетельствуют о разной степени выполнения сформулированных в чек-листе санитарно-гигиенических требований, предъявляемых официально к контролируемому субъекту хозяйствования.

При сопоставительном анализе невыполненными вследствие отсутствия необходимости оказались от 14% (механообрабатывающее производство), 15% (корпус сварки и окраски) до 16% (кузнечный цех) требований чек-листа, предъявляемых к проверяемому субъекту.

Заключение. Представленные формы деятельности врача по гигиене труда при оценке профессионального риска по существующим нормативным документам не могли быть реализованы в полной мере, т. к. оценка условий труда на основе только Гигиенической классификации дает лишь интегрированный уровень вредности условий труда при воздействии многих факторов производственной среды разного уровня и природы.

В то же время структура чек-листов не ранжирует по гигиенической значимости факторы производственной среды (организационные, химические, физические, биологические), в разной степени обусловливающие риск здоровью, принимая все факторы равнозначными, в т. ч. неоцениваемые и неизмеряемые количественно (состояние территории, размещение производственных помещений к вентиляции, отоплению и кондиционированию, освещению, требования к условиям труда и т. д.).

Полученные материалы проверки и результаты контрольных списков вопросов (чек-листов) подразделений ОАО «Гомсельмаш» показывают, что органам госсаннадзора необходимо подвергать дополнительной проверке (в равной мере, как и по другим предприятиям машиностроения, по которым в рамках настоящего задания проводилась апробация контрольных списков вопросов выполнения санитарно-гигиенического законодательства) обоснованность представления предприятием в вопросной части чек-листа ответов по столбцу «не требуется». Для объективизации отражения результатов проверки деятельности производственной организации по чек-листу и последующей разработки и реализации мер по улучшению условий труда, снижению заболеваемости работников, на наш взгляд, необходимо консультирование врачами-гигиенистами заинтересованных представителей организации на этапах заполнения чек-листа по производственному объекту.

В результате апробации чек-листов сформирована база данных о санитарном состоянии изученных предприятий машиностроения Беларуси (ОАО «Минский автомобильный завод, ОАО «Минский тракторный завод, ОАО «Белкард» г. Гродно, ОАО «Гомсельмаш» г. Гомель), подготовлена и утверждена инструкция по применению «Метод гигиенической оценки профессионального риска», содержащая гигиенические критерии оценки производственных предприятий на основе чек-листов. В рамках настоящего задания будет разработана инструкция по применению, содержащая организационно-методические основы оценки и управления профессиональным риском.

Литература

1. Измеров, Н.Ф. Условия труда и состояние здоровья работающего населения в России / Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова // Профессия и здоровье: материалы Всерос. конгр. — М., 2009. — С. 198–200.

2. СНиП «Гигиеническая классификация условий труда»: утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 28.12.2012 № 211 // Гигиена труда: сб. док. — Минск, 2013. — Вып. 13. — С. 4–56.

3. Инструкция по применению № 062-1109 «Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска»: утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 24.11.2009.

4. Инструкция о порядке проведения обязательных медицинских осмотров: утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 28.04.2010 № 47.

OCCUPATIONAL RISK ASSESSMENT USING THE CRITERIA OF HYGIENIC CLASSIFICATION OF WORKING CONDITIONS AND CHECKLISTS AT THE GOMEL INDUSTRIAL ASSOCIATION «GOMSELMASH»

Tishkevich G.I., Kosyachenko G.E., Gindûk A.V.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The analysis of the results of the supervisory activities of state supervision at the engineering enterprise «Gomselmash» on the system «check lists» and materials of integrated assessment of working conditions has been carried out.

The results which complied with hygiene legislation, assessment of sanitary and hygienic state of the production units of enterprises on the basis of the check-lists and summarized data of instrumental measurements in the industrial environment based on laboratory monitoring of the environment factors, the data of instrumental measurements of certification of workplaces on working conditions, sanitary complex assessment of working conditions were received. The data on the incidence of temporary disability of employees of certain departments of the plantand occupational diseases were analyzed.

Keywords: working conditions, morbidity with temporary incapacity, occupational pathology, check-list.

Поступила 17.06.2015

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЧЕК-ЛИСТОВ ДЛЯ ПРОВЕРКИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Тишкевич Г.И.[1], Косяченко Г.Е.[1], Гиндюк А.В.[1], Осос З.М.[2], Кудрейко Н.П.[3]

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;

[2]Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии», Минск, Республика Беларусь;

[3]Государственное учреждение «Центр гигиены и эпидемиологии Заводского района», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проанализированы материалы надзорной деятельности органов госсаннадзора на предприятии машиностроения ОАО «Минский автомобильный завод» (МАЗ) по системе чек-листов и материалам комплексной оценки условий труда.

Получены результаты анализа материалов соблюдения гигиенического законодательства, оценки санитарно-гигиенического состояния производственных подразделений предприятий на основе чек-листов и обобщенных данных инструментальных измерений факторов производственной среды по материалам лабораторного контроля состояния факторов производственной среды, данных инструментальных измерений при аттестации рабочих мест по условиям труда, комплексной гигиенической оценки условий труда работников.

Разработана и утверждена инструкция по применению № 019-1214 «Метод оценки профессионального риска» (утв. Гл. гос. санитарным врачом Респ. Беларусь 20.03.2015).

Ключевые слова: условия труда, заболеваемость работников, чек-лист, оценка профессионального риска.

Введение. Настоящее время характеризуется сменой концептуальных подходов и приоритетов в сфере обеспечения безопасности труда. Методической основой решения большого круга вопросов становится понятие профессионально-

го риска, т. е. риска нанесения ущерба здоровью человека условиями профессиональной деятельности. При этом принято считать, что риск повреждения здоровья неблагоприятными условиями труда должен быть напрямую связан с фактическим состоянием этих условий. Оценка профессионального риска принятыми методами (на основе Гигиенической классификации условий труда) не отвечает реальному состоянию условий труда и показателям здоровья работающих. Подтверждением тому служит настораживающий гигиенистов труда и специалистов в области охраны труда факт того, что более 30% занятых в производстве людей работают в условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим требованиям. Вместе с тем ежегодно фиксируемая профзаболеваемость на 10 тыс. работающих в нашей стране от 3–5 до 10 раз ниже, чем в Российской Федерации. В связи с этим выполнено ретроспективное исследование оценки условий труда и состояния здоровья работников машиностроительного предприятия во взаимосвязи с результатами проверки выполнения гигиенических требований по чек-листу.

В Беларуси одним из крупнейших предприятий машиностроения является ОАО «Минский автомобильный завод». Общая численность работников на ОАО «МАЗ» составляет более 20 тыс. человек, в т. ч. 7686 женщин и 420 человек, работающих в ночную смену.

Анализ материалов лабораторных и инструментальных измерений параметров факторов производственной среды свидетельствует, что на предприятии занято в контакте с вредными факторами производственной среды 18324 человек (87,8%), из них 5798 женщин (27,8%).

Основными профессиональными вредностями, оказывающими влияние на работников в подразделениях предприятия, являются:

- физические факторы: производственный шум, общая и локальная вибрация, электромагнитное, инфракрасное, ультрафиолетовое, лазерное излучения;
- промышленные аэрозоли: силикатсодержащая пыль с содержанием SiO_2 до 10%, кремнийсодержащая пыль с содержанием SiO_2 до 70%, пыль древесная, электрокорунд, пыль металла;
- химические вещества 1–2-го класса опасности в соответствии с Перечнем регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ [1]: феноло-формальдегидная смола по формальдегиду, феноло-формальдегидная смола по фенолу, формальдегид, хлор, свинец и его неорганические соединения, хрома триоксид, щелочи едкие, натрия нитрит, гидрохлорид, марганец в сварочном аэрозоле, медь, серная кислота, дифосфорпентооксид, дигидросульфит, гидроксибензол, пропилен, гидрофторид;
- химические вещества 3–4-го класса опасности: азота диоксид, алюминий и его сплавы, ацетальдегид, диметилбензол, масла минеральные и нефтяные, метилбензол, натрия хлорид, пропан, серы диоксид, этановая кислота, этеминбензол, аммиак, бензин, уайт-спирит, углеводороды алифатические предельные, углерода оксид, этилацетат.

Работники автосборочного, прессово-кузовного, механосборочного и литейного заводов подвергаются одновременному воздействию 2–3 факторов производственной среды с превышением предельно допустимых концентраций вредных веществ и уровней физических факторов.

В производстве используются вещества, способные вызывать образование у человека злокачественных и доброкачественных опухолей. В целом по предприятию в контакте с канцерогеноопасными факторами работает 3857 человек, из них 1196 женщин, в т. ч. с формальдегидом — 518/159 человек, хромом — 245/125 человек, смазочно-охлаждающей жидкостью — 2045/474 человек, бензолом — 1317/649 человек.

Цель исследования — анализ материалов оценки деятельности отдельных подразделений ОАО «МАЗ» по соблюдению санитарно-гигиенического законодательства, проведенного на основе контрольного списка вопросов (чек-лист), разработка метода оценки профессионального риска с обязательным использованием чек-листа.

Материалы и методы. При исследовании использован принцип эпидемиологического гигиенического анализа в гигиене труда, позволяющего на основе совокупности методических приемов анализа сведений об условиях труда, заболеваемости работающих, распределении ее в профессиональных группах выявить причины формирующие (факторы риска) ее и установить механизм их влияния на показатели здоровья работников [2].

По основным производственным цехам предприятия ОАО «Минский автомобильный завод» территориальными центрами гигиены и эпидемиологии проведены проверки санитарно-гигиенического состояния на основе контрольных списков вопросов (чек-листов).

Для оценки результатов практической апробации проверки предприятия по чек-листам использован метод сопоставления, для чего в аналитической разработке использованы материалы инструментальных и лабораторных измерений и анализов, выполненных лабораторными подразделениями предприятия при производственном лабораторном контроле, а также отчетные данные центра гигиены и эпидемиологии, полученные в порядке надзорной деятельности и характеризующие состояние факторов производственной среды на рабочих местах ведущих профессий основных цехов предприятия. Использовались данные периодического контроля условий труда и состояния здоровья работников четырех заводов ОАО «МАЗ» (автосборочный, прессово-кузовной, механосборочный и литейный заводы), материалы аттестации рабочих мест.

Указанные цеха производства обеспечены необходимым технологическим оборудованием и являются обязательными структурными подразделениями предприятий машиностроительной отрасли. Параметры факторов условий труда по результатам исследований санитарно-гигиенических показателей сопоставлены с действующими гигиеническими нормативами факторов производственной среды, а также Санитарными нормами и правилами «Гигиеническая классификация условий труда» (утв. Министерством здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2012 № 211) [3].

В рамках исследования при сборе фактического материала, а также на этапах проверки условий труда работников изученного производства по чек-листу, принимали участие врачи-гигиенисты Минского городского центра гигиены и эпидемиологии, центра гигиены и эпидемиологии Заводского района г. Минска. При анализе полученных материалов использовались нормативно-методические и технические нормативные правовые акты и документы Республики Беларусь.

Результаты и их обсуждение. В основных цехах заводов проведена комплексная гигиеническая оценка условий труда по 2244 профессиям с количеством работающих 9787 человек, в т. ч. 3337 женщин.

По материалам комплексной гигиенической оценки условия труда, выполненной в соответствии требованиями Санитарных норм и правил [3], условия труда работников отнесены:

- к допустимым условиям труда (2-й класс) — 526 профессий, 1449 человек (14,8%), в т. ч. 652 женщины;
- к вредным условиям труда (3-й класс 1-я степень) — 640 профессий, 3123 человека (31,9%), в т. ч. 725 женщин;
- к вредным условиям труда (3-й класс 2-я степень) — 827 профессий, 2257 человек (23,06%), в т. ч. 1151 женщина;
- к вредным условиям труда (3-й класс 3-я степень) — 251 профессия, 2958 человек (30,22%), в т. ч. 809 женщин;
- к вредным условиям труда (3-й класс 4-я степень) — нет.

Представленные материалы инструментальных и лабораторных исследований параметров факторов производственной среды при комплексной гигиенической оценке основных профессий работников ОАО «МАЗ» свидетельствуют, что условия труда только у 14,8% работающих отвечают гигиенически допустимым.

За последний год наблюдений наметились тенденции к улучшению условий труда по уровням загрязнения воздушной среды аэрозолями, снизился удельный вес рабочих мест с превышениями ПДУ по шуму и вибрации, улучшились показатели по параметрам освещенности, микроклимата.

Анализ состояния условий труда по отдельным профессиям ведущих производств по данным лабораторных исследований и инструментальных замеров за трехлетний период (2008–2010 гг.) свидетельствует, что параметры факторов производственной среды на большинстве рабочих мест не отвечают гигиеническим нормативам. Уровни производственного шума могут достигать 92 дБА (участки машинной формовки), загрязнение воздушной среды аэрозолями преимущественно фиброгенного типа действия на участках формовки превышали до 3 раз установленную предельно допустимые концентрации (формовщики ручной формовки), на многих рабочих местах с использованием ручного механизированного инструмента регистрировались уровни локальной вибрации, на 3–7 дБ превышающие предельно допустимые уровни. На многих рабочих местах при проведении технологических процессов сварки, гальванических покрытий, литья металлов, окраски изделий отмечены превышения содержания химических веществ в воздухе рабочей зоны, которые колебались от 1,1 до 2,5 ПДК. При этом на работников одновременно могут действовать физические и химические факторы, превышающие гигиенические нормативы.

Сочетанное действие факторов производственной среды различной природы с уровнями, превышающими допустимые, отражается на заболеваемости основного технологического персонала ОАО «МАЗ». Анализ материалов заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) свидетельствует о том, что по качественной шкале оценки общих показателей ВУТ, предложенной Е.Л. Ноткиным, имеется позитивная тенденция показателей заболеваемости работников (таблица 1).

Таблица 1. — Заболеваемость с ВУТ работников ОАО «МАЗ» (за 2008–2010 гг. на 100 работающих)

Заболеваемость с ВУТ работников ОАО «МАЗ»					
2008		2009		2010	
случаи	дни	случаи	дни	случаи	дни
131	1181,4	103	969,9	83,2	785,8

Таким образом, если в 2008 г. уровень общей заболеваемости работников ОАО «МАЗ» с временной утратой трудоспособности по качественной шкале Е.Л. Ноткина оценивался «высоким» (120–149 случаев и 1200–1499 дней нетрудоспособности на 100 работников), то в 2010 г. эти показатели оценивались как «средние».

Условия и характер трудовой деятельности определяют уровень и структуру профессиональной заболеваемости работников, влияние их на состояние здоровья трудовых коллективов.

За 1993–2011 гг. на ОАО «МАЗ» зарегистрировано 1075 случаев профессиональных заболеваний. Высокие абсолютные значения случаев профессиональных заболеваний регистрировались в 1997, 1998, 2001 гг. Однако наибольшее количество профессиональной патологии на предприятии отмечено в 1998 г. — 102 случая. Такая численность профессиональных заболеваний в 1998 г. только по одному предприятию машиностроения г. Минска сравнима сегодня с уровнем впервые выявленной профессиональной патологии по республике в 2013 г., которая составила 105 впервые выявленных хронических профессиональных заболеваний [4]. При этом наиболее многочисленной группой, в которой регистрировалось максимальное количество профессиональных заболеваний среди работников ОАО «МАЗ», являлась возрастная группа от 51 до 60 лет. Практически не регистрировались профзаболевания у работников в возрасте до 30 лет.

В 2011 г. наибольшее количество случаев профзаболеваний зарегистрировано на литейном заводе ОАО «МАЗ» — 7 (58,3%), на прессово-кузовном заводе — 3 (25%), по 1 случаю в инструментальном цехе ОАО «МАЗ» и на ОАО «МЗКТ».

На ОАО «МАЗ» наибольшее количество профзаболеваний зарегистрировано в сталелитейном цехе № 2 — 4 случая (36,4%), в литейном цехе серого чугуна — 2 случая (18,2%).

Среди женщин зарегистрирован 1 случай, что составляет 8,3% от общего количества всех зарегистрированных профессиональных заболеваний.

Таким образом, можно утверждать, что условия труда на рабочих местах основных производственных подразделений ОАО «МАЗ» характеризуются высоким уровнем риска повреждения здоровья работников, оказывают влияние на уровень общей и профессиональной заболеваемости персонала предприятия.

По данным инструментальных измерений факторов производственной среды, выполненных при комплексной гигиенической оценке условий труда для обобщенной оценки условий труда по ОАО «МАЗ» с профессиями (таблица 2), оцененными разными классами условий труда, проведен расчет средневзвешенного показателя с учетом численности работников, суммарного коэффициента условий труда (Ксум) на основе балльной оценки согласно приложению 2 инструкции по применению [5].

Таблица 2. — Расчет средневзвешенного (суммарного) коэффициента условий труда работников ОАО «МАЗ»

Класс условий труда, установленный на основе комплексной гигиенической оценки по рабочим местам	1 и 2	3.1	3.2	3.3	3.4	4	Итого
Коэффициент пересчета, балл, Кб	1	2	4	6	8	10	–
Численность работников, N	1449	3123	2257	2958	–	–	9787
Суммарный балл, Кб х N	1448	6246	9028	17748	–	–	34470

Как следует из представленных в таблице материалов, суммарный коэффициент условий труда на основе комплексной гигиенической оценки, проведенной по предприятию, составляет $К_{сум}$ = 34470/9787 = 3,52.

Проанализированы результаты проверки деятельности автосборочного, прессово-кузовного, механосборочного и литейного заводов предприятия по системе контрольного списка вопросов (контрольный список вопросов чек-лист для практической апробации был утвержден постановлением Гл. гос. санитарного врача Респ. Беларусь 15.10.2013 № 41). Перечень вопросов, предъявляемых к субъекту хозяйствования и формирующий чек-лист, составлен на основе СНиП «Требования к условиям труда работающих и содержанию производственных объектов» (утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 29.12.2012 № 215), СанПиН «Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ» (утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 31.12.2008 № 240), СНиП «Требования к условиям труда женщин» и Гигиенического норматива «Допустимые показатели факторов производственной среды и трудового процесса для женщин» (утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 12.12.2012 № 194).

Результаты материалов плановой проверки санитарно-гигиенического состояния цехов ОАО «МАЗ» органами госсаннадзора отражены в таблице 3.

Из представленных данных по трем заводам ОАО «МАЗ» следует, что требования чек-листа проверки выполнения санитарно-гигиенических требований данным субъектом хозяйствования выполняются практически в полной мере. Невыполненные требования по подразделениям предприятия не определяют степень профессионального риска повреждения здоровья работников.

Таблица 3. — Сводные материалы проверки выполнения требований контрольного списка вопросов по заводам ОАО «МАЗ»

Наименование предприятия, завода, цеха	Ответы на вопросы чек-листа о соблюдении санитарно-гигиенических требований предприятиями, %		
	«да»	«нет»	«не требуется»
Автосборочный завод	77,6	3,4	19,0
Прессово-кузовной завод	85,4	9,7	4,9
Механосборочный завод	87,7	8,2	4,1
Литейный завод	87,1	4,8	8,1

Заключение. Проведены комплексные аналитические исследования, характеризующие гигиенические особенности трудовой деятельности работников ОАО «МАЗ», определены ведущие факторы производственной среды, формирующие классы условий труда. Установлены классы условий труда, которые определяются особенностями организации технологических процессов, аппаратурным оснащением, степенью изношенности технологического оборудования. Показано, что повышенные уровни содержания вредных химических веществ, производственные шум, вибрация, тяжесть труда, обусловливают классы условий труда по разным подразделениям предприятия от допустимых (14,8% работников) до вредных разных степеней (классы 3.1–3.4), что составляет 85,2% работников на ОАО «МАЗ».

Сочетанное действие факторов производственной среды различной природы с уровнями, превышающими допустимые, отражаются на заболеваемости основного технологического персонала предприятий. По цехам, заводам и производствам этого предприятия машиностроения отмечены по сравнению с городскими и республиканскими показателями более высокие уровни заболеваемости с временной утратой трудоспособности, которые за период наблюдений по качественной оценочной шкале заболеваемости с временной нетрудоспособностью характеризуются от «высоких» до «средних» уровней заболеваемости.

Систематическое комплексное воздействие факторов производственной среды с уровнями, превышающими гигиенические нормативы, формирует структуру и уровни регистрируемой профессиональной патологии на предприятиях машиностроения, которые занимают лидирующие позиции в общереспубликанских показателях профзаболеваемости по промышленному сектору народного хозяйства республики. При этом в числе основных нозологических форм профессиональной патологии на предприятиях машиностроения практически ежегодно ведущее место занимает патология от воздействия физических факторов, следующее ранговое место занимает патология, связанная с воздействием аэрозолей и газов.

Анализ материалов оценки деятельности отдельных подразделений ОАО «МАЗ» по соблюдению санитарно-гигиенического законодательства, проведенного на основе контрольного списка вопросов (чек-лист), не дает информации об опасности производственной среды и трудового процесса, не позволяет в полной мере дать оценку степени опасности условий труда в целом. Для определения уровня профессионального риска на предприятиях наряду с использованием данных чек-листа необходимо использовать материалы комплексной гигиенической оценки условий труда, данные о состоянии здоровья работающих.

На основе аналитических исследований предложен метод оценки профессионального риска с обязательным использованием чек-листа, позволяющий на основе применения элементов Гигиенической классификации условий труда, отдельных и доступных статистических показателей здоровья работников, материалов оценки санитарно-гигиенического

состояния субъекта хозяйствования по чек-листу и при использовании установленных этапов исследования, оценивать и/или сравнивать уровень профессионального риска по предприятию в целом, его крупным подразделениям (цехам, участкам), на которые заполняются контрольные списки вопросов (чек-листы).

Литература

1. СанПиН «Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ»: утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 31.12.2012 № 240.
2. Измеров, Н.Ф. Социально-гигиенические и эпидемиологические исследования в гигиене труда / Н.Ф. Измеров, Е.Б. Гуревич, Н.В. Лебедева. — М.: Медицина, 1985. — 192 с.
3. СНиП «Гигиеническая классификация условий труда»: утв. постановлением М-ва здравоохр. Респ. Беларусь 28.12.2012 № 211.
4. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости в Республике Беларусь за 2013г.: инф. бюл. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. — Минск, 2014. — С. 36.
5. Инструкция по применению № 062-1109 «Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска»: утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 24.11.2009.

IMPROVEMENT OF THE METHODOLOGY OF OCCUPATIONAL RISK ASSESSMENT USING CHECKLISTS TO INSPECT INDUSTRIAL ENTERPRISES

Tsishkevich G.I.[1], Kosyachenko G.E.[1], Gindûk A.V.[1], Osos Z.M.[2], Kudrejka N.P.[3]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;
[2]State Institution "Minsk City Center of Hygiene & Epidemiology", Minsk, Republic of Belarus;
[3]State Institution "Centre of Hygiene & Epidemiology Zavodskoy District", Minsk, Republic of Belarus

Comprehensive analyzes characterized the hygienic characteristics of employment of employees at JSC "MAZ" have been carried out as well as the major factors of the working environment forming a class of working conditions were identified.

On the basis of performed analyzes a method for estimating the occupational risk with mandatory use of a check-list which allowed to evaluate and/or compare the level of occupational risk in the enterprise as a whole, its largest units (workshops)were proposed.

The instruction on application "Occupational risk assessment method" (approved by the Deputy Minister of health-Chief State sanitary doctor of the Republic of Belarus 20.03.2015 № 019-1214) was developed and approved.

Keywords: working conditions, incidence of workers, checklist, evaluation of occupational risk.

Поступила 18.06.2015

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАЗЕМНОЙ ГАЛОТЕРАПИИ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Тишкевич Г.И.[1], Косяченко Г.Е.[1], Николаева Е.А.[1], Гриченков Д.В.[2], Мохов В.А.[2]

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;
[2]Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И. Платова, Новочеркасск, Российская Федерация

Реферат. Проанализированы результаты гигиенического обследования действующих в республике галокамер с разным конструктивным исполнением, аппаратурным оснащением, способами подготовки среды и отпуска процедур для терапии бронхолегочной патологии.

Как свидетельствуют наблюдения, в применяющихся наземных галокамерах можно формировать лечебные факторы среды, оказывающие позитивное действие на течение патологического процесса. К управляемым факторам относятся стабильный микроклимат, витающий соляной аэрозоль мелкодисперсного состава, аэроионизация с преимущественно отрицательными зарядами аэроионов, низкая бактериальная обсемененность или ее отсутствие. Анализ материалов измерений среды позволил сконцентрировать направления дальнейших исследований по эффективному применению наземных галокамер.

Ключевые слова: галотерапия, спелеосреда, факторы спелеосреды, качество, наземные галокамеры, гигиенические требования.

Введение. Качество среды обитания современного человека ухудшается, что обусловливает рост числа заболеваний, ведущими из которых являются патологии органов дыхания. Наиболее частым и тяжелым их проявлением являются аллергозы органов дыхания, в частности бронхиальная астма (БА) [1–4].

В числе мер по решению проблемы аллергопатологии органов дыхания важное место в комплексном лечении бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний дыхательных путей отводится немедикаментозным методам воздействия при восстановительной терапии в лечебных и санаторно-оздоровительных учреждениях [5, 6].

Одним из таких методов, основанном на использовании отечественных природных калийных минералов, является наземная галотерапия [6, 7].

Основным критерием, характеризующим воздушную среду галокамер как лечебную, является ее микробиологическая составляющая, которая зависит от архитектурно-планировочного решения помещения, аппаратурного оснащения, условий и режима его эксплуатации. Наиболее приближенными к подземным условиям истинной спелеотерапии являются галокамеры, выполненные из пиленых соляных блоков.

Характеристике общей бактериальной обсемененности воздушной среды галокамер придается важное значение, поскольку данный показатель наиболее динамичен и зависит от наполняемости основного процедурного помещения, режима эксплуатации, мер по восстановлению среды в галокамерах (активное вентилирование, ультрафиолетовое облучение, санитарная уборка).

Одним из ведущих регулируемых факторов спелеосреды галокамер является микроклимат, который характеризуется относительно высокой стабильностью в течение сезонов показателей температуры и относительной влажности, постоянством скорости движения воздуха.

Необходимым элементом, эффективно воздействующим на выздоровление, выступает высокая степень ионизации воздуха, при которой в помещении галокамеры отмечается преобладание легких отрицательных ионов над положительными.

Существенным фактором, определяющим специфику спелеосреды, является присутствие в воздушной среде соляного аэрозоля, состав которого в значительной мере идентичен составу соляных материалов, использующихся в конструкции галокамер. Как правило, основу соляного аэрозоля образуют хлориды натрия и калия с примесью солей кальция, магния, железа и ряда микровключений, содержащих целый ряд микроэлементов. Для аэрозольного компонента воздушной среды характерна высокая степень дисперсности пылевого аэрозоля. При этом 75–100% всех пылевых частиц имеют размеры меньше 2 мкм, что позволяет им при дыхании проникать до бронхов.

Таким образом, терапия в наземных галокамерах и камерах искусственного микроклимата по формирующимся факторам среды в них может быть достаточно эффективным методом реабилитации пациентов, в т. ч. детей, с респираторными аллергозами, хроническим бронхитом, рядом других заболеваний аллергенного генеза [5]. Расширение сферы и показаний к применению данного метода должно осуществляться на научной основе с учетом специфики и выраженности факторного воздействия среды на патологический процесс в организме.

Цель исследования — комплексный анализ данных инструментальных измерений факторов среды в наземных галокамерах, определение наиболее значимых в гигиеническом отношении аспектов формирования факторов среды в лечебной зоне галокамер, выполненных с применением отечественных соляных материалов.

Материалы и методы. Проведен гигиенический анализ различных объектов медицинского назначения, в конструкции которых использованы отечественные соляные материалы, осуществлены сбор и обобщение результатов инструментальных и лабораторных исследований среды в наземных галокамерах различных регионов республики в сопоставлении с эксплуатационными режимами.

На основании полученных данных сделан вывод о необходимости индивидуального подхода при отработке режимов отпуска процедур, учитывающего динамические процессы формирования и восстановления гигиенически значимых параметров среды в лечебной зоне, определения периодичности контроля факторов среды в наземных галокамерах.

Результаты и их обсуждение. Использующиеся в республике для терапии бронхолегочной патологии галокамеры имеют разное конструктивное исполнение, аппаратурное оснащение, способы подготовки среды и отпуска процедур, что определяет необходимость проведения комплексных гигиенических и санитарно-микробиологических исследований по оценке показателей среды в каждом типе объектов.

Искусственные гало-спелеоклиматические камеры условно можно разделить на три группы в зависимости от особенностей архитектурно-планировочного решения, аппаратурного оснащения и методов формирования среды. В первую группу (I тип) входят камеры с искусственными источниками генерирования сухого соляного аэрозоля. Ко второй группе объектов (II тип) относятся камеры искусственного микроклимата со стенами, облицованными соляными материалами методом нанесения (штукатурка, плитка). К третьей группе (III тип) относятся галокамеры, выполненные резаными блоками из рудных соляных материалов, прессованными соляными материалами галургических производств, а также блоками, сформированными из осадочных природных материалов соляных озер.

Наиболее экологичными и приближенными по условиям формирования спелеосреды соляных рудников являются спелеоклиматические камеры третьего типа. В Республике Беларусь примером таких объектов являются галокамеры санатория-профилактория «Березка» РУП «ПО «Беларуськалий» (г. Солигорк), детского санаторно-оздоровительного центра «Зеленый Бор», санатория-профилактория «Белаэронавигация» «Ракета», ряд детских санаториев ОАО «Белагроздравница».

Существенным качественным показателем материалов третьей группы является воздухопроницаемость, способствующая насыщению воздуха лечебного помещения соляным аэрозолем. Природные пильные соляные блоки и прессованные соляные материалы в силу относительно низкой пластичности и высокой плотности не обладают воздухопроницаемостью, и в конструкциях наземных спелеоклиматических камер для улучшения насыщения воздушной среды аэрозолями предусматриваются зазоры между блоками при строительстве соляных фальш-стен.

Соляные блоки, изготовленные по специальной технологии из морской осадочной соли, обладают пористой структурой и связанной с ней воздухопроницаемостью, благодаря чему улучшаются процессы естественной диффузии соляных материалов при взаимодействии кристаллов соли с атмосферной влагой и образования тонкого минерального аэрозоля для насыщения им лечебной зоны, что менее эффективно в галокамерах, сконструированных по первому и второму типу. Кроме того, пористая структура соляных стен лечебных помещений, выполненных из таких материалов, обладает высокой активной поверхностью, что является фактором стабильного поступления материала в объем помещения, не требует дополнительных источников генерирования соляного аэрозоля и связанного с ним постоянного контроля концентрации соляного аэрозоля в воздушной среде.

Отличительной особенностью галокамер третьего типа, обусловливающей их высокие эксплуатационные качества, является возможность периодического проведения необходимых реабилитационных мер (обновление активной соляной поверхности) без ущерба для конструкции помещения. Это актуально в связи с высокой сорбционной способностью соляных материалов, в т. ч. и вредных химических веществ, биологических объектов воздушной среды.

В процессах формирования искусственной спелеосреды наземных галокамер большое значение имеет химический состав соляных материалов, используемых в их конструкции, которые могут быть представлены в виде материалов из сло-

ев разрабатываемого продуктивного калийсодержащего пласта, покрывающих и подстилающих пород, и характеризующихся основными компонентными соединениями, приведенными в таблице.

Таблица — Химический состав соляных пород II горизонта Старобинского месторождения калийных руд, использующихся в качестве конструктивного элемента наземных галокамер (средние пределы, %)

KCl	NaCl	$MgCl_2$	$CaSO_4$	Br	$CaCl_2$	Нераст-воримый остаток	Вода	
							гигроскопическая	кристаллическая
Верхний сильвинитовый пласт								
36–44	52–57	0,1–0,2	0,4–0,6	0,01–0,05	0,1–0,3	3–6	0,1–0,3	0,1–0,2
Межпластовая каменная соль								
2–5	87–90	0,1–0,2	0,4–1,0	0,02–0,03	0,1–0,2	5–7	0,1–0,5	0–0,2
Нижний сильвинитовый слой								
37–45	60–65	0,1–0,2	0,4–0,7	0,01–0,04	0,1–0,3	4–6	0,1–0,4	0–0,2

Соляные материалы, применяющиеся в галокамерах, определяют специфику воздушной среды объектов. Образующийся за счет естественной диффузии минерала высокодисперсный соляной аэрозоль оказывает мягкое бактерицидное действие на воздушную микрофлору. Ведущими соединениями, оказывающими такой эффект, являются присутствующие в нем хлориды калия и натрия. Кроме этого, соляной аэрозоль, характеризуясь высокой гигроскопичностью, присущей щелочноземельным хлорсодержащим материалам, приводит к сорбции, агрегации и осаждению бактериального компонента воздушной среды, способствуя процессам самоочищения и высокой ее чистоте. Близкие по характеру взаимодействия воздуха и соляных материалов процессы происходят и при контакте воздушной среды с конструктивными элементами галокамер.

Нами проведены санитарно-гигиенические исследования факторов среды в галокамерах отделения галотерапии санатория-профилактория «Березка», размещенного в составе физиотерапевтического блока на первом этаже и представленного двумя смежными с обособленными входами лечебными палатами площадью 24–26 м^2. В состав отделения входят вспомогательные помещения, включающие кабинет для медперсонала, комнату для переодевания пациентов со шкафом для хранения сменной обуви и одежды, два помещения с кондиционерами для каждой лечебной галокамеры.

Лечебные палаты имеют отделку стен из соляных блоков Старобинского месторождения калийных руд. Одна палата облицована блоками из сильвинитовых пород (красная), вторая — из вмещающих галитовых пород (белая). Пол лечебных помещений устроен из соляных блоков с соляной засыпкой крошкой крупностью 30–50 мм. Конструктивно лечебные помещения представлены выложенными фальш-стенами из соляных блоков с зазором к основным несущим стенам, куда подается кондиционированный воздух. Помещения имеют систему общего и местного искусственного освещения, общеобменную вентиляцию, стационарные установки ультрафиолетового облучения. Каждая из палат рассчитана на одновременное пребывание 4–6 пациентов в положении лежа на кроватях и сидя в креслах.

Подготовка среды в лечебных палатах после ночного перерыва проводится в течение 60 мин и включает: ультрафиолетовое облучение — 30 мин, кондиционирование воздуха — 60 мин. Галотерапия осуществляется в течение 1,5-часового пребывания пациентов в галокамерах. Восстановление и подготовка среды в лечебных помещениях между циклами галотерапии составляет 30 мин и проводится путем интенсивного вентилирования объема помещения кондиционированным воздухом с его подогревом при необходимости, насыщением мелкодисперсным аэрозолем и обработкой помещения ультрафиолетовым излучением.

Измерения уровня общей микробной обсемененности воздушной среды лечебных и вспомогательных помещений отделения галотерапии свидетельствуют о низком содержании бактериальной флоры в воздухе. Фоновые показатели после ночного перерыва в лечебных палатах оцениваются как стерильные по уровням бактериального загрязнения воздушной среды. Низкое содержание бактериальной флоры в воздухе отмечается и во вспомогательных помещениях.

Первая подготовка среды длительностью 60 мин, включающая обработку объема лечебных помещений ультрафиолетовым облучением и интенсивное вентилирование с использованием кондиционеров, оснащенных соляными фильтрами, приводит к значительному снижению микробной обсемененности воздуха, которая к началу первого сеанса галопроцедур в сильвинитовой и галитовой камерах составляет в среднем 27,4 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 м^3 воздуха.

Пребывание пациентов и персонала изменяет оцениваемые показатели среды, которые характерны для антропогенного воздействия. Это проявляется в нарастании общей микробной обсемененности воздуха помещений. Содержание общей микробной флоры в сильвинитовой и галитовой галокамерах при первой процедуре в среднем составляет 370–416 КОЕ в 1 м^3 воздуха.

Такая же направленность изменений содержания бактериальной флоры в воздухе наблюдается и при последующих галопроцедурах. Так, если в начале второго сеанса содержание бактериальной флоры в галокамерах составляет 231–332 КОЕ в 1 м^3 воздуха, то за 15 мин до окончания сеанса она может возрастать в 1,9 раза в галитовой и в 3,8 раза — в сильвинитовой галокамерах.

Отмеченное нарастание уровня бактериальной обсемененности в лечебных помещениях обусловливает необходимость увеличения времени восстановления и подготовки специфической среды между галопроцедурами.

Уровни бактериальной обсемененности воздуха во вспомогательных помещениях (пост медсестры, помещение для переодевания пациентов, помещения кондиционеров) поддерживаются на относительно стабильном уровне в течение всего рабочего дня и не выходят за пределы допустимых значений для лечебных подразделений.

В целом зарегистрированные уровни бактериальной обсемененности воздушной среды в разных помещениях галокамер не превышают значений, установленных для микробного загрязнения воздуха в соответствии с СанПиН 11-7-2002

«Санитарные правила и нормы к проектированию и эксплуатации галокамер и спелеоклиматических камер медицинского назначения». Вместе с тем наблюдаемые абсолютные значения показателей бактериальной обсемененности в лечебных помещениях при изученной организации галотерапии хотя и находятся в пределах допустимых уровней их динамика требует коррекции режима подготовки и восстановления среды между сеансами галопроцедур, которая должна составлять не менее 60 мин.

Существующая организация отпуска процедур и скорректированный график работы вентиляционного и обеззараживающего оборудования на основе комплексных гигиенических исследований по каждой модели галокамеры обеспечит поддержание чистоты среды по бактериальному фактору в соответствии с действующей нормативной документацией и создаст все условия для эффективного лечения бронхолегочной патологии.

Способы отделки и тип соляных материалов, применяемых в конструкции лечебных помещений галокамер, установленный режим и организация отпуска галопроцедур, скорректированный график работы вентиляционного оборудования и вспомогательных санитарно-технических устройств, обеззараживающих воздушную среду и поверхности подразделения, формируют гигиенические показатели среды галокамер, определяющие терапевтический эффект. Учитывая вариабельность состава применяемых соляных материалов, различные методы подготовки среды и функционирования галокамер, успешная их эксплуатация, обеспечивающая поддержание чистоты среды по бактериальному фактору, другим показателям в соответствии с действующей нормативной документацией и создающая все условия для эффективного лечения бронхолегочной патологии, может быть достигнута только на основе динамических комплексных гигиенических исследований по каждой модели галокамеры.

Заключение. В республике с использованием соляных материалов эксплуатируются и строятся наземные галокамеры различных конструктивных решений. Эффективность их медицинского использования зависит, в первую очередь, от правильности построения режимов эксплуатации, устанавливаемых по результатам гигиенической оценки параметров среды на этапах подготовки к приему пациентов, отпуска процедур и восстановления качественных характеристик среды.

Наиболее важными в гигиеническом отношении показателями среды наземных галокамер следует рассматривать наличие соляного аэрозоля, характеристики бактериальной флоры в воздухе и уровни его аэроионизации. Предлагается перед началом эксплуатации галокамер проводить измерения этих показателей, оценка которых должна увязываться с фактической расчетной наполняемостью лечебной зоны объекта во все периоды пробного отпуска процедур.

Периодичность контроля параметров среды галокамер в соответствии с гигиеническими требованиями позволяет проводить необходимые корригирующие мероприятия по управлению качеством среды для обеспечения долговременного и эффективного функционирования медицинского объекта.

Литература

1. Национальный консенсус по раннему выявлению, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей // Согласованная инструкция по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей. — Минск, 1998. — 43 с.

2. Скепьян, Н.А. Спелеотерапия в реабилитологии больных аллергической бронхиальной астмой / Н.А. Скепьян // Спелеотерапия в лечении хронических бронхолегочных заболеваний: материалы респ. науч.-практ. семинара. — Минск, 2001. — С. 4–6.

3. Боровая, Т.В. Хроническая бронхолегочная патология в республике Беларусь / Т.В. Боровая, А.К. Цыбин // Спелеотерапия в реабилитологии больных аллергической бронхиальной астмой: материалы респ.науч.-практ. семинара «Спелеотерапия в лечении хронических бронхолегочных заболеваний». — Минск, 2001. — С. 41–42.

4. Чонка, Я.В. Спелеотерапия различных форм бронхиальной астмы / Я.В. Чонка // Спелеотерапия заболеваний органов дыхания в условиях микроклимата соляных шахт. — Ужгород: Закарпаття, 1998. — Гл. 2. — С. 79–119.

5. Балаболкин, И.И. Место спелеоклиматотерапии среди немедикаментозных воздействий в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Спелеоклиматотерапия: методики и эффективность применения: сб. ст. / Под ред. А.Н. Разумова [и др.]. — Пермь, 2002. — С. 7–8.

6. Александрович, Т.А. Немедикаментозная реабилитация больных бронхиальной астмой / Т.А. Александрович, И.И. Копинец // Спелеотерапия в лечении хронических бронхолегочных заболеваний. — Минск, 2001. — С. 26–27.

7. Разумов, А.Н. Спелеоклиматотерапия как неотъемлемый элемент современной восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии / А.Н. Разумов // Спелеоклиматотерапия: методики и эффективность применения: материалы Рос. науч.-практ. школы-семинара. — Пермь, 2002. — С. 4–6.

HYGIENIC ASPECTS OF THE USE OF TERRESTRIAL HALOTHERAPY IN THE FIELD OF MEDICAL REHABILITATION SYSTEM

Tishkevich G.I.[1], Kosyachenko G.E.[1], Nikolaeva E.A.[1], Grichenkov D.V.[2], Mokhov V.A.[2]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;

[2]South-Russian State Technical University (NPI) named by M.I. Platov, Novocherkassk, Russian Federation

In terrestrial halochambers it is possible to generate therapeutic environmental factors having a positive effect on the pathological process. The factors are stable microclimate, shade which consists of salt aerosol dispersion composition, ionization with predominantly negative charged ions, low bacterial contamination or the lack of it. The analysis of materials measurement environment revealed that further research will be focused on the effective use of terrestrial -halochambers.

Keywords: halotherapy, speleo enviroment, the factors of speleo enviroment, conditions or cave enviroment, ground-based halochambers, hygienic requirements.

Поступила 08.09.2015

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫХ ДИЗРЕГУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ У РАБОТНИКОВ ПОРТА

Шафран Л.М., Нехорошкова Ю.В., Самохина Н.А., Третьяков А.М., Густ И.Ю.

Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» Министерства здравоохранения Украины, Одесса, Украина

Реферат. Высокая распространенность заболеваний с дизрегуляторным механизмом развития, в частности под влиянием вредных и опасных факторов производственной среды, требует изучения механизмов таких нарушений, установления их биомаркеров, физиологических и биохимических коррелятов. Исследования в этом направлении будут способствовать ранней диагностике и разработке эффективных мероприятий, направленных на профилактику заболеваний, первичной в патогенезе которых является дизрегуляция в интегративных системах организма. В результате исследований были выявлены дизрегуляторные нарушения в деятельности гормональных систем, метаболические сдвиги, дисбаланс микроэлементов в организме обследованных лиц. Такие изменения, вероятно, связаны с воздействием вредных профессиональных факторов, одним из которых для данной профессиональной группы являются тяжелые металлы.

Ключевые слова: дизрегуляция, тиреоидная система, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ксенобиотики, тяжелые металлы.

Введение. Известно, что ксенобиотики могут оказать не только специфическое влияние на отдельные системы, но и вызвать неспецифические изменения, которые в дальнейшем обусловливают перестройку типичных путей метаболизма, включение в патогенез общих функциональных сдвигов [1]. Неспецифические эффекты проявляются в активации деятельности регуляторных систем, которыми наряду с центральной нервной системой являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, симпато-адреналовая, тиреоидная, ренин-ангиотензиновая системы и др. [2]. Именно поэтому исследования механизмов таких сдвигов и установление биомаркеров дизрегуляционных процессов будут способствовать ранней диагностике и разработке эффективных мероприятий, направленных на профилактику заболеваний, первичной в патогенезе которых является дизрегуляция в интегративных системах организма, развивающихся под влиянием вредных и опасных профессиональных факторов, в частности химических веществ.

В современных производственных условиях влияние химических факторов на работников порта может носить характер, как острого отравления, так и относится к действию факторов малой интенсивности [3]. Такие воздействия сочетаются с влиянием физических факторов, психоэмоциональными нагрузками, что может приводить к развитию профессионального стресса, переутомления и хронического утомления, а также непосредственно к возникновению болезней [4]. Наиболее распространенными у работников портов являются заболевания системы кровообращения и желудочно-кишечного тракта, заболевания почек различной этиологии, в т. ч. металлонефропатии. При этом наиболее уязвимыми контингентами относительно потенциального развития металлонефропатий среди работников портофлота являются сварщики, маляры, докеры, плавсостав морского флота [5, 6].

Таким образом, для решения проблемы роста распространенности заболеваний, в основе которых лежат изменения в аппарате регуляции организма под влиянием химических веществ, необходимым является раскрытие их патогенетических механизмов, установление биомаркеров дизрегуляционных процессов, разработка критериев диагностики нейроэндокринной и вегетативной дисфункции, научное обоснование лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования — изучение функциональной активности тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, показателей липидного и углеводного обмена, микроэлементного статуса у работников порта, установление их профессиональной обусловленности.

Материалы и методы. Исследования проводились во время периодических медицинских осмотров работников порта на базе ГП «Украинский НИИ медицины транспорта», в филиале института в г. Херсон, а также на базе Одесской национальной морской академии. Всего было обследовано 167 работников мужского пола в возрасте от 18 до 60 лет, которые относились к различным профессиональным группам: группа сравнения — 38 человек, 129 — докеры и работники отделов механизации портов.

Во время медицинских осмотров проводили комплекс клинико-лабораторных исследований. Иммуноферментными методами анализа (ИФА) исследовали секреторную активность щитовидной железы: свободный тироксин, свободный и общий трийодтиронин с применением стандартных наборов Free T4 EIA KIT (Diagnostic automatic Inc., США). Содержание кортизола в слюне также определяли методом ИФА с помощью набора Cortisol saliva Elisa Kit (Diagnostic Biochem Canada Inc., Канада). Для регистрации и расчетов результатов использовали иммуноферментный анализатор RT-2100C «Rayto». Перемешивание и термостатирование реагентов проводили в шейкере-инкубаторе ELMI Sky line Shaker ST-3. Для центрифугирования образцов использовали центрифугу 5415R «Eppendorf», для промывания планшетов — устройство отмывки иммунологических планшетов автоматическое MB-350 фирмы «Техноформ».

Фотометрическими методами на спектрофотометре PD 303 UV с помощью стандартных биохимических наборов НПП «Фелисити-диагностика» (Днепропетровск, Украина) и PLIVA-Lachema Diagnostika sro (Чехия) исследовали показатели липидного (содержание общих липидов, триглицеридов, холестерина в сыворотке крови), а также углеводного (уровень глюкозы в сыворотке крови) и азотистого (содержание креатинина в моче и сыворотке крови, мочевины и мочевой кислоты в моче) обмена. Измеряли активность ферментов в сыворотке крови обследованных: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) с применением наборов НПП «Фелисити-диагностика» (Днепропетровск, Украина) и холинэстеразы (ХЭ) с применением набора PLIVA-Lachema Diagnostika sro (Чехия). Активность ά-амилазы в слюне определяли по Каравею с помощью набора НПП «Фелисити-диагностика». Проводили общий анализ мочи общепринятыми методами. Кроме того, ряд показателей определяли с помощью тестовых полосок «AUTION Sticks» на полуавтоматическом анализаторе мочи «AUTION MINI AM-4290» фирмы ARKAY. Содержание в биосубстратах эссенциальных и токсичных металлов определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии на спектрометре Эмас-200 ccd.

Для исследования условий труда, жизнедеятельности, состояния окружающей среды и здоровья обследуемых был разработан ряд специальных анкет.

Статистическая обработка результатов исследований проведена методами вариационного, корреляционного и факторного анализа [7]. Для расчетов использовали стандартный пакет программного приложения Microsoft Excel и Microsoft Office Access.

Результаты и их обсуждение. Исследование состояния регуляторных систем проводилось по показателям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной системы, результаты представлены в таблице 1. Секреторная активность щитовидной железы у обследованных лиц основной группы в среднем не выходила за пределы нормы по показателям уровня общего трийодтиронина и свободного тироксина, которые составляли соответственно 86,3 и 87,0% от показателей группы сравнения. Эти изменения не были статистически значимыми и носили только характер тенденции. В то же время содержание свободного трийодтиронина в сыворотке крови в основной группе существенно превышало показатели группы сравнения (на 60,6%) и было на верхней границе нормы, которая находится в диапазоне 2,2–5,8 пг/мл.

Таблица 1. — Исследование показателей тиреоидной системы у работников порта

Группы	Общий трийодтиронин, нг/мл	Свободный трийодтиронин, пг/мл	Свободный тироксин, нг/л
Сравнения	1,75±0,16	3,60±0,41	24,71±2,14
Работники порта	1,51±0,12	5,78±0,68*	21,53±1,88
Примечание — * — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,01).			

Исследование содержания кортизола в слюне как показателя концентрации свободного биологически активного сывороточного кортизола проводили в утренних (с 9 до 10 ч.) и вечерних (с 21 до 22 ч) образцах (таблица 2). Как видно из таблицы, было выявлено статистически значимое увеличение содержания кортизола в утренней порции слюны у лиц основной группы по сравнению с группой сравнения — на 54,3%. Анализ результатов изучения уровня кортизола в образцах слюны, взятых в вечернее время, показал его снижение в группе сравнения относительно утренних показателей в 3,1 раза. При этом в основной группе этот показатель уменьшился всего на 21,6%, что свидетельствует о нарушении нормального суточного ритма кортизола в слюне у данного профессионального контингента.

Содержание кортизола в слюне положительно коррелировало (r = 0,61) с активностью ά-амилазы, которая также была достоверно повышена в образцах утренней слюны в группе работников порта по сравнению с контрольными показателями на 42,2%.

Таблица 2. — Исследование биомаркеров слюны у работников порта

Группы	Кортизол в слюне, нг/мл		Активность ά-амилазы в слюне, г/(с*л)
	утро	вечер	
Сравнения	13,8±1,5	4,4±0,5	4,5±0,5
Работники порта	21,3±2,3*	16,7±1,9**	6,4±0,7*
Примечания: 1 — * — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,01). 2 — ** — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,001).			

Как известно, нормальный суточный ритм гормонов свидетельствует о целостности функционирования всех звеньев системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, тогда как любые его нарушения отражают те или иные поломки в системе регуляции и отражаются на регулируемых процессах и функциях. Учитывая широкий спектр биологического действия стероидных и тиреоидных гормонов, которые обеспечивают основополагающие процессы жизнедеятельности (регулируют белковый, углеводный, жировой и водно-солевой обмены, оказывают непосредственное влияние на состояние иммунной системы и поддержание метаболического гомеостаза), исследовали ряд показателей липидного, углеводного, азотистого обмена, ферментативной активности, а также показателей микроэлементного статуса организма.

Изучение показателей липидного обмена по содержанию их в сыворотке крови (таблица 3) показало, что у 25,5; 23,2 и 18,2% обследованных уровни общих липидов, триглицеридов и холестерина, соответственно, превышали показатели нормы. Уровень глюкозы в среднем в группе составлял 5,22±5,1 ммоль/л, гипогликемия наблюдалась у 5,5% лиц, гипергликемия — у 12,9%. Достоверные отличия в группе сравнения и опытной группе установлено только по содержанию холестерина в сыворотке крови.

Таблица 3. — Результаты изучения биохимических показателей в сыворотке крови обследованных

Показатель	Границы нормы	Контроль	Работники порта
Общие липиды, г/л	4–8	5,3±0,4	6,2±0,5
Холестерин, ммоль/л	3,9–7,2	4,3±0,4	6,6±0,7*
Триглицериды, ммоль/л	0,45–1,86	1,62±0,08	1,71±0,13
Глюкоза, ммоль/л	3,5–5,5	4,3±0,4	5,2±0,5
АЛТ, мкмоль/(ч/мл)	0,1–0,68	0,28±0,03	0,31±0,04
АСТ, мкмоль/(ч/мл)	0,1–0,45	0,35±0,03	0,42±0,03*
ХЕ, мкмоль/(ч/мл)	160–340	169,1±17,4	175,26±18,5
Примечание — * — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,05).			

Исследование активности АЛТ, АСТ и ХЭ в сыворотке крови обследованных лиц выявило достоверные различия только по показателям АСТ (таблица 3), которые у работников основной группы достоверно превышали значения контроля и выходили за пределы нормы у 28,6% человек. Средние значения активности ферментов АЛТ и ХЭ не имели существенных различий со значениями группы сравнения, однако эти показатели превышали нормативные значения у 7,5 и 9,4% обследованных работников порта.

Результаты исследования показателей микроэлементного статуса организма обследованных лиц приведены в таблице 4. По средним данным у рабочих порта наблюдалось увеличение концентрации кадмия и свинца в крови (до 3 раз) по отношению к группе сравнения, а выведение с мочой усиливалось в 0,5 и 4,5 раза соответственно. В то же время концентрация в крови и выведение с мочой ионов цинка в основной группе были достоверно снижены (на 38,3 и 43,7% соответственно), а меди достоверно повышены (на 33,8 и 61,1% соответственно). При этом наблюдается достаточно выраженная обратная корреляция между содержанием цинка и свинца в моче (r = -0,65). Уровни выведения железа и марганца были достоверно повышены у рабочих порта, что, вероятно, отражает их конкурентные взаимоотношения с тяжелыми металлами при реабсорбции в почках.

Таблица 4. — Результаты исследования содержания в крови и выведения с мочой металлов у обследованных лиц

Группы		Содержание металлов в биосубстратах, мг/л					
		Mn	Fe	Cu	Zn	Cd	Pb
Кровь							
Максимально допустимый уровень, норма		0,03–0,16	440–760	0,7–1,4	1,16–9,0	<0,01	<0,15
Сравнения	M	0,138	611,2	0,72	3,43	0,0020	0,032
	m	0,012	30,5	0,06	0,24	0,0004	0,006
Работники порта	M	0,154	585,3	0,97*	2,12**	0,006**	0,089**
	m	0,015	29,3	0,08	0,32	0,001	0,016
Моча							
Максимально допустимый уровень, норма		0,006–0,008	<1,1	<0,030	0,2–0,4	<0,002	<0,009
Сравнения	M	0,005	0,685	0,018	0,315	0,0012	0,016
	m	0,001	0,054	0,002	0,022	0,0001	0,003
Работники порта	M	0,008*	0,945**	0,029**	0,209**	0,0018**	0,068***
	m	0,001	0,094	0,003	0,020	0,0002	0,013

Примечания:
1 — * — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,05).
2 — ** — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,01).
3 — *** — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,001).

Таким образом, у работников порта концентрации исследуемых металлов не выходили за пределы нормы, а только приближались к значениям максимально допустимых уровней (МДУ) или нормальным границам; у них был выявлен дисбаланс содержания микроэлементов в крови, который коррелировал с их экскрецией с мочой, что связано, возможно, с действием низких доз нефротоксикантов. Необходимо отметить, что во время медицинских осмотров работников порта в результате клинико-лабораторных исследований были установлены изменения одного или нескольких показателей общего анализа мочи у 50,8% обследованных. Лейкоцитурия обнаружена у 29,5% обследуемых, гематурия — у 8,2%; протеинурия — у 18%; глюкозурия — у 11,5%; уробилиногенурия — у 3,3%; кетоновые тела в моче выявлены у 31,1% обследованных лиц. Нарушение показателей азотистого обмена, проявлявшееся повышением содержания креатинина, мочевины в сыворотке крови, что коррелировало со снижением их экскреции с мочой, установлено у 6,7% обследованных работников порта.

Следует обратить внимание, что обнаруженные сдвиги в функционировании гормональных систем могут быть как неспецифическими реакциями тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем на воздействие вредных производственных факторов, так и отражением первых симптомов металлонефропатий, развивающихся по нейродизрегуляторному, сердечно-сосудистому или желудочно-кишечному сценарию, имитируя или даже формируя психосоматические, эндокринные заболевания, гипертоническую болезнь и т. п.

Для установления профессиональной обусловленности выявленных нарушений проводили анкетирование обследованных лиц с помощью специальных анкет для оценки ими опасных факторов трудового процесса, состояния своего здоровья и условий жизнедеятельности. Результаты анкетирования, обработанные методом факторного анализа, представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, для детального анализа было выбрано распределение по четырем факторам. Установлено, что ответы на все значимые вопросы, которые охватывали более половины совокупности (55,5%), подтверждают взаимосвязь между условиями труда и состоянием здоровья (профессиональная группа, стаж работы, опасный характер труда, химический фактор с вкладом тяжелых металлов, рабочая поза и т. д., с одной стороны, и частые жалобы на изменения в состоянии здоровья, хронические заболевания, частота обращений к врачу — с другой), а также их производственно обусловленный характер. Все 4 значимых интегральных фактора отражают взаимосвязь между вредными условиями труда и

изменениями в состоянии здоровья работающих. Причем первые два фактора с общей значимостью 35,2% направлены на состояние здоровья, а два других — преимущественно на условия труда (22,2%). В обследуемой группе докеров и работников отделов механизации портов 2/3 респондентов в числе опасных для здоровья производственных факторов называют тяжелые металлы, т. е. работа с опасными грузами, непосредственные производственные операции по зарядке и ремонту аккумуляторов, сварочные и покрасочные работы существенно повышают потенциальное воздействие тяжелых металлов на здоровье вообще и на заболеваемость отдельных систем в частности.

		0,477	**Пол**
Стаж	**0,715**	**-0,0457**	**Стаж**
Хронические заболевания	**-0,609**	**-0,407**	**Рабочая поза**
Возраст	**0,856**	**0,477**	**Хронические заболевания**
Состояние здоровья	**0,460**	**0,516**	**Частота врачебной помощи**
Частые жалобы	**-0,550**	**0,602**	**Состояние здоровья**
		-0,405	**Редкие жалобы**
		0,466	**Частые жалобы**
18,7%	**Фактор I**	**Фактор II**	**16,5%**
12,0%	**Фактор III**	**Фактор IV**	**10,2%**
Пол	**0,626**	**-0,689**	**Фактор опасности**
Вид труда	**0,579**	**0,423**	**Рабочая поза**
Курение	**-0,579**	**-0,490**	**Редкие жалобы**
Влияние условий труда	**-0,427**		

Рисунок — Результаты факторного анализа материалов анкетирования рабочих морских портов (докеры и работники отделов механизации)

Попытки конкретизировать вопрос по отдельным видам заболеваний и патологии функциональных систем осуществляли в пилотном варианте анкеты, но высокие значения коррелятивной функции (почти 100% уровень положительных ответов) свидетельствовали об аггравации. Однако в группе работников порта в составе первых двух факторов, характеризующих здоровье респондентов, признаки заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем занимают ведущие места, т. е. даже с учетом высокой степени неопределенности полученная информация свидетельствует в пользу профессиональной обусловленности таких классов заболеваний, как болезни системы кровообращения и мочеполовой системы.

Заключение. Таким образом, из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Результаты клинико-лабораторных исследований работников порта позволили установить дизрегуляторные нарушения в деятельности тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, проявляющиеся активацией их звеньев и увеличением содержания биологически активных форм их биомаркеров, а также тенденцией к истощению, нарушением нормального суточного гормонального биоритма.
2. Дизрегуляция в гормональных системах сопровождалась нарушением углеводного и липидного обмена (признаками атерогенной дислипидемии, явлениями гипергликемии), являющимися факторами риска развития заболеваний системы кровообращения, а также повышением активности α-амилазы в слюне, трансаминаз (достоверно АСТ, $p<0,05$); тенденцией к повышению активности холинэстеразы, что, как известно, отмечается при гипертонической, язвенной болезни, при нефротическом синдроме.
3. Исследование микроэлементного статуса выявило дисбаланс токсичных и эссенциальных металлов в организме работников порта, что, вероятно, связано с воздействием низких доз нефротоксикантов, таких как свинец и кадмий, конкурентно взаимодействующими с эссенциальными металлами при реабсорбции в почках. Такие сдвиги отмечались на фоне изменений показателей общего анализа мочи и азотистого обмена у работников порта, металлонефропатий.
4. Полученные данные клинико-лабораторных исследований согласуются с результатами анкетирования, по которым признаки заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем занимают ведущие места, что подтверждает профессиональную обусловленность установленных сдвигов в организме данного контингента работающих и позволяет использовать полученные результаты для разработки патогенетически обоснованных принципов и методов профилактики и коррекции профессионально обусловленной дизрегуляторной патологии работающих в условиях перенапряжения регуляторных систем организма.

Литература

1. Гжегоцький, М.Р. Нариси профілактичної медицини / М.Р. Гжегоцький, В.І. Федоренко, Б.М. Штабський. — Львів: Медицина і право, 2008. — 400 с.
2. Дизрегуляционная патология нервной системы / И.П. Ашмарин [и др.]; под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. — М.: МИА, 2009. — 512 с.
3. Обоснование мероприятий по эколого-гигиенической безопасности нефтерминалов / Е.П. Белобров [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2009. — № 2. — С. 37–47.
4. Новицкий, А.А. Механизмы развития патологи внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных систем организма человека / А.А. Новицкий, С.С. Алексанин, С.В. Дударенко // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2010. — № 1. — С. 5–9.
5. Самохіна, Н.А. Діагностика, профілактика та лікування металонефропатій у робітників транспорту / Н.А. Самохіна, Ю.В. Нехорошкова // Новітні науково-навчальні досягнення медицини транспорту: зб. наук. праць. — Миколаїв, 2011. — С. 148–149.

6. Шафран, Л.М. Вивчення біомаркерів розвитку металонефропатій як важливе питання профпатології / Л.М. Шафран, О.В. Третьякова, Н.А. Самохіна // Вісн. гігієни та епідеміології. — 2011. — Т. 15, № 1. — С. 30–34.
7. Антамонов, М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антамонов. — Киев, 2006. — 558 с.

INVESTIGATION OF THE MECHANISM PROFESSIONALLY DISREGULATORY HORMONAL SYSTEMS IN THE PORT WORKERS

Shafran L.M., Nehoroshkova J.V., Samokhina N.A., Tretyakov A.M., Gust I.Y.
State Enterprise "Ukrainian Scientific & Research Institute for Medicine of Transport", Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

The high prevalence of diseases disregulatory development mechanism under the influence of harmful and dangerous factors of the working environment requires studying the mechanisms such disorders, determine their biomarkers, physiological and biochemical correlates. Research in this area will contribute to the early diagnosis and the development of effective measures aimed at the prevention of disregulation diseases. Therefore, the aim of the work was to investigate the functional activity of the thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal system, lipid and carbohydrate metabolism, microelement status at the port workers, setting their professional conditioning. Such changes probably to be associated with exposure to hazardous occupational factors, one of which for a given occupational group is heavy metals.
Keywords: disregulation, thyroid system, the hypothalamic-pituitary-adrenal system, xenobiotics, heavy metals.

Поступила 22.06.2015

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОМЫШЛЕННЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ-ПРОДУЦЕНТОВ

Шевляков В.В.[1], Филонюк В.А.[2], Эрм Г.И.[2]
[1]Учреждение образования «Минский университет управления», Минск, Республика Беларусь;
[2]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработан метод получения специфичных тест-аллергенов из бактерий промышленных штаммов Bacillus subtilis 494 и Pseudomonas fluorescens S 32, использование которых в лабораторной аллергодиагностике позволило установить выраженную и распространенную (85,7% обследованных лиц) индукцию гиперчувствительности замедленно-немедленного типа профессиональной полимикробной этиологии в организме работников биотехнологического производства.
Ключевые слова: микроорганизмы-продуценты, метод получения бактериальных аллергенов, диагностика профессиональной аллергии у работников биотехнологических производств.

Введение. При производстве и использовании промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов (далее — МО) и микробных препаратов на их основе возможно загрязнение ими производственной среды, выделение в воздух рабочей зоны с вредным действием на здоровье работников.

Большинство изученных промышленных штаммов МО проявляют в экспериментах сильную и выраженную сенсибилизирующую способность [1], поскольку за счет гетероантигенности полисахаридо-белковых комплексов они являются облигатными аллергенами. Поэтому при ингаляционном поступлении МО в организм работников биотехнологических производств в основном формируются аллергические и иммунотоксические эффекты. Действительно, у работников, профессионально контактирующих с промышленными штаммами микроорганизмов-продуцентов, установлена довольно высокая распространенность субъективных и объективных симптомов нарушений со стороны основных органов и систем, которая в 2,8–16 раз превышает аналогичную в группе сравнения ($p<0,05–0,001$). При этом выявленные нарушения в основном имеют типичную и характерную аллергическую направленность, полисистемность и сочетанность, закономерно возрастают с увеличением профессионального стажа работников, что характеризует их как производственно обусловленные [2].

Для подтверждения профессионального характера аллергического поражения организма работников биотехнологических производств необходимо провести аллергодиагностику с использованием тест-аллергена из конкретного промышленного штамма МО, с которым работники имеют производственный контакт.

Для выявления аллергии на микробные антигены невозможно использовать жизнеспособные микроорганизмы, поскольку при этом выявляются специфические гуморальные и клеточные аллергические реакции только на поверхностные (мембранные) антигены микробной клетки, тогда как при поступлении микроорганизмов в макроорганизм макрофагами после их фагоцитоза и киллинга презентируются лимфоцитам для формирования иммунного ответа как поверхностные, так и внутриклеточные антигены, на которые формируется гипериммунный ответ организма [3, 4]. Поэтому для определения в организме аллергических процессов микробной этиологии в методах аллергодиагностики используют полный антиген микроорганизма — стандартизированный растворимый тест-аллерген в виде коммерческих препаратов с гарантированной специфичностью и активностью. Однако такие препараты производят только для ограниченного круга, наиболее распространенных видов микроорганизмов, и для промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов они отсутствуют.

Цель исследования — разработка метода получения бактериальных аллергенов в лабораторных условиях и использование полученных тест-аллергенов для диагностики гиперчувствительности организма работников, формирующейся на воздействие конкретного промышленного штамма микроорганизма-продуцента.

Материалы и методы. Для выявления особенностей проявления и механизмов специфического вредного действия производственного микробного фактора на организм работников биотехнологического производства необходимо было получить тест-аллергены из промышленных штаммов бактерий Bacillus subtilis 494 (B.s.) и Pseudomonas fluorescens S 32 (Ps.f.), входящих в состав производимых на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» микробных препаратов Бактоген и Стимул.

Культурально-морфологические признаки B.s. — палочковидные с закругленными краями, грамположительные, спорообразующие, подвижные бактерии. На агаризованных средах (МПА, Спицайзена) через 24–36 ч образуют округлые, беловато-серые, складчатые, с неровными лопастными краями, матовые и непрозрачные микроколонии диаметром 3–4 мм.

Штамм Ps.f. является природным почвенным микроорганизмом, представлен бактериальными грамотрицательными палочками с округленными концами, размером 0,6×2–3 мкм, обладающими 2–4 монополярно расположенными жгутиками, не образующими спор и капсул, на минеральной среде продуцируют желто-зеленый флуоресцируюший пигмент. Облигатный аэроб, оптимум pH среды культивирования 6,8–7,3 при температуре 28–30ºС. Колонии на агаризованных питательных средах серовато-белого цвета, однородные, гладкие, круглые, плоские с ровными краями, размером 2–3 мм.

Из множества методов получения растворимых аллергенов из корпускулярных микроорганизмов выбран в качестве аналога метод щелочного экстрагирования по В.Ф. Руновой [5], который характеризуется доступностью постановки по используемым реактивам, оборудованию и технологии, более высоким выходом активных белоксодержащих антигенных фракций [4].

Для оценки специфичности, антигенной обособленности (отграничения от перекрестных «родственных» антигенных детерминант), антигенной чистоты полученных бактериальных тест-аллергенов выполнен эксперимент по известной альтернативной методике [5] сенсибилизации белых мышей путем внутрикожного введения в основании хвоста экстракта из B.s. (1-я опытная группа — 8 животных) и экстракта из Ps.f. (2-я опытная группа — 8 животных) в дозе по 100 мкг по белку в объеме 60 мкл в смеси 1:1 с полным адъювантом Фрейнда на каждое животное. Контрольным животным аналогично вводилась смесь ПАФ с физиологическим раствором.

Выявление сенсибилизации проводили на 6-е сут опыта провокационным внутрикожным тестом опухания лапы (ВТОЛ) при введении всем животным в коллатеральные лапы разрешающей дозы по 40 мкл каждого тест-аллергена и учете гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по степени опухания лапы через 24 ч после провокационной пробы.

Для приготовления тест-аллергенов, пригодных для постановки лабораторных методов аллергодиагностики с кровью работников биотехнологических производств, использовали экстракты из бактерий штаммов Bacillus subtilis 494 (ЭB.s.) и Pseudomonas fluorescens S 32 (ЭPs.f.), входящих в состав производимых микробных препаратов Бактоген и Стимул.

Углубленному аллергологическому обследованию на основании информированного согласия подверглись 35 работников производства биопрепаратов (ОАО «Бобруйский завод биотехнологий»), контактирующие с МО B.s. и Ps.f. Выполнена постановка информативных лабораторных методов и тестов аллергодиагностики [5, 6] с использованием для специфической стимуляции лейкоцитов крови работников полученных бактериальных аллергенов ЭB.s. и ЭPs.f.

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами биометрии и непараметрической статистики с использованием персонального компьютера и прикладных программ «Биостатистика», Microsoft Excel, Stadia 6.5G/prof. в сравнении результатов опыта с показателями контроля и нормативных величин.

Результаты и их обсуждение. Метод получения бактериальных аллергенов основан на инактивации и разрушении клеточных мембран бактериальных клеток ультразвуком, щелочном экстрагировании из клеток и выделении из экстрактов белоксодержащих антигенных фракций, стандартизации полученных тест-аллергенов и их экспериментальной проверке на специфичность, антигенную обособленность и антигенную чистоту.

В основе разрабатываемого метода был заложен как прототип известный способ щелочного экстрагирования антигенных субстанций бактериальных клеток, в который внесены существенные изменения.

Выращенную на скошенной плотной питательной среде культуру исследуемого штамма бактерий (полученных из коллекции промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов Белгосуниверситета) смывали с косяков 1 см^3 стерильного физиологического раствора с последующим объединением проб в 1 пробирку в общем объеме до 8 см^3 в максимально возможной концентрации бактериальных клеток ($10^{11–12}$ кл./см^3 и более).

Поскольку полученная бактериальная клеточная масса суспензирована в физиологическом растворе, то ее, в отличие от начального этапа прототипного способа, не подвергали инактивации ацетоном и последующей вакуумированной сушке, так как это может привести к деструкции белка и утрате активных антигенных детерминант. Поэтому полученную концентрированную суспензию бактерий инактивировали с одновременным разрушением мембран клеток дезинтегрированием ультразвуком мощностью 140 Вт, частотой 35 кГц в течение 30 мин при постоянном охлаждении (добавление льда в ультразвуковую ванну).

Для щелочной экстракции каждую инактивированную бактериальную культуру разливали дозатором по 1 см^3 в пластиковые центрифужные пробирки, добавляли в каждую по 6 см^3 1%-го водного раствора КОН и экстрагировали в течение 1 сут при комнатной температуре с регулярным перемешиванием.

Осадки удаляли центрифугированием при 10000 об./мин и 5ºС в течение 1 ч, затем оба экстракта переносили в другие пластиковые центрифужные пробирки и для выделения из экстрактов белоксодержащих антигенных фракций вносили в пробирки 50%-й водный раствор уксусной кислоты из расчета по 0,2 мл на 1 мл экстракта, перемешивали и в течение 2 ч выдерживали в холодильнике при 5–6ºС. Образующиеся преципитаты отделяли центрифугированием при 6000 об./мин в течение 30 мин и растворяли каждый в 5 см^3 стерильного физиологического раствора, измеряли pH и доводили его до 7,2–7,4, подщелачивая содовым раствором.

Стандартизацию полученных бактериальных тест-аллергенов проводили путем определения в них методом Лоури содержание белка и перевода его в международные единицы белкового азота PNU (1 единица белкового азота PNU соответствует 0,06 мкг белка). Содержание белка в полученных бактериальных аллергенах составило для ЭB.s. — 128 мкг/мл (2133,3 PNU), для ЭPs.f. — 88 мкг/мл (1467 PNU).

В эксперименте на белых мышах в стандартных условиях моделирования воспроизведения и выявления сенсибилизации, выполненных для оценки специфичности, антигенной обособленности и антигенной чистоты полученных бактериальных тест-аллергенов, получены следующие результаты прямого и перекрестного тестирования (таблица 1).

У всех опытных животных 1-й группы на внутрикожное введение ЭВ.s. выявлена выраженная сенсибилизация, которая по абсолютному показателю провокационной внутрикожной пробы превышала уровень у контрольных животных на 235,5% ($p<0,01$), а относительный показатель ВТОЛ в 6 раз был выше контрольной величины ($p<0,01$).

Индукция ГЗТ установлена и у всех животных 2-й опытной группы, сенсибилизированных ЭPs.f., с высокодостоверными показателями ВТОЛ по отношению к контролю ($p<0,01$). Следовательно, оба полученных бактериальных тест-аллергенов вызывают выраженную аллергизацию организма. Причем уровни формируемой ГЗТ у опытных животных на бактериальный аллерген ЭPs.f. несколько превышали таковые на ЭВ.s., но разница была несущественна.

С учетом критериев классификационной оценки степени сенсибилизирующей способности и аллергенной опасности веществ биологической природы [5] полисахаридо-белковые антигенные комплексы бактерий B.s. и Ps.f. дифференцированы как обладающие сильной аллергенной активностью (1-й класс аллергенной опасности), т. к. вызывают сенсибилизацию всех опытных животных с достоверным отличием средних величин кожных реакций по сравнению с контролем при $p<0,01$ по критерию «Х».

Таблица 1. — Частота и выраженность показателей провокационной пробы у белых мышей, сенсибилизированных полученными бактериальными аллергенами

Показатели, ед. измерен.	Группы (M±m)		
	контрольная группа, n = 8	1-я опытная группа — ЭВ.s., n = 8	2-я опытная группа — ЭPs.f., n = 8
ГЗТ по ВТОЛ на аллергены:			
- ЭВ.s.: 10^{-2} мм	8,62±1,24	20,3±2,85**	9,50×1,35
Н	2/8	8/8	3/8
Балл	0,25±0,16	1,50±0,27**+	0,38±0,18
- ЭPs.f.: 10^{-2} мм	10,4±1,30	13,1±1,73	24,1±2,66**
Н	3/8	4/8	8/8
Балл	0,38±0,18	0,50±0,19	1,88±0,30**+

Примечания:
1 — * — Достоверные различия с контролем при $p<0,05$ по критерию t.
2 — ** — Достоверные различия с контролем при $p<0,01$ по критерию t.
3 — + — Достоверные различия с контролем при $p<0,01$ по критерию «Х».
4 — Н — Числитель — количество животных с положительными результатами ВТОЛ, знаменатель — всего в группе.

Перекрестное тестирование животных 1-й опытной группы чужеродным аллергеном ЭPs.f. сопровождалось слабо положительными (не более 1 балла) провокационными кожными реакциями только у отдельных особей (4 из 8), имеющих неспецифический характер, поскольку регистрировались и у 3 из 8 контрольных животных с мало различающимися уровнями абсолютного и относительного показателей ВТОЛ. Подобные результаты перекрестного тестирования бактериальным аллергеном ЭВ.s. получены и у животных 2-й опытной группы.

Следовательно, полученные нами разработанным универсальным методом щелочного экстрагирования растворимые аллергены из бактерий штаммов Bacillus subtilis 494 и Pseudomonas fluorescens S 32 являются специфичными и антигенно обособленными, не включают посторонние антигены и могут использоваться для лабораторных методов аллергодиагностики у работников, профессионально контактирующих с указанными штаммами бактерий и содержащими их микробными препаратами.

Полученные бактериальные тест-аллергены использовали в лабораторных аллергодиагностических методах для стимуляции клеточных элементов крови работников биотехнологического производства, подвергающихся воздействию микробных препаратов Бактоген и Стимул, в состав которых входят бактерии B.s. и Ps.f.

Установлена высокая распространенность среди обследованных работников сенсибилизации на бактериальные аллергены (таблица 2), которая в реакции специфического лизиса лейкоцитов на ЭВ.s. составляла 57,6% и значительно более высокую на тест-аллерген ЭPs.f. — 80,6%. При этом уровни специфического лизиса лейкоцитов при их стимуляции бактериальными тест-аллергенами у работников почти вдвое превышали таковые в контроле (соответственно на 237,6 и 217,4%, $p<0,001$).

При предварительной инкубации Т-лимфоцитов крови работников с бактериальными тест-аллергенами удельный вес и количество аллергенстимулированных Т-лимфоцитов было незначительно ниже общего содержания Т-лимфоцитов (Е-РОК). Соответственно, и индексы специфической ингибиции Е-розеткообразования лимфоцитов бактериальными тест-аллергенами были близки к 1. В то же время из числа обследованных работников у 47,1% на тест-аллерген ЭВ.s. и у 52,9% на тест-аллерген ЭPs.f. установлена ингибиция Е-розетко-образования аллергенстимулированных лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что у этих лиц циркулируют в крови сенсибилизированные лимфоциты, т. к. предварительное связывание тест-аллергенами специфических мембранных рецепторов Т-лимфоцитов приводит к угнетению Е-розеткообразования [7]. Особенно значимо такое угнетение у 11,8% обследованных работников на ЭВ.s. (с индексом ниже Мконтр.–1σ=0,81) и у 17,6% на аллерген ЭPs.f. (с индексом ниже Мконтр.–1σ=0,79), подтверждающее высокий уровень сенсибилизации этих лиц бактериальными аллергенами с формированием клеточно-опосредованного типа аллергических реакций.

Таблица 2 — Показатели аллергизации организма работников, подвергающихся воздействию производственного микробного фактора

Показатели	Ед. изм.	Группы (M±m)	
		сравнения (n = 20)	работники БП (n = 35)
РСЛЛ на тест-аллергены: ЭВ.s. - частота	%	3,13+3,08	57,6+8,60***
- уровень	%	6,44+1,15	15,3+2,01***
ЭРs.f. - частота	%	9,27+4,83	80,6+7,10***
- уровень	%	10,9+2,22	23,7+2,95**
Т-лф аллергенстимулированные (Тас):			
ЭВ.s.	%	–	24,5+1,29
- // -	10^9/л	–	0,57+0,033
ЭРs.f.	%	–	23,7+1,22
- // -	10^9/л	–	0,57+0,031
Индекс ингибиции (Т-лф/Тас): ЭВ.s.	усл. ед.	–	0,98+0,03
ЭРs.f.	усл. ед.	–	0,99+0,04
Число лиц с пониженным Е-РОКас: ЭВ.s.	%	–	47,1+8,56
ЭРs.f.	%	–	52,9+8,56
РСНСТ на тест-аллергены:			
ЭВ.s. - показатель специфич. восст.	%	13,4+1,82	24,2+2,40**
- индекс стимуляции (ИС)	усл. ед.	0,96+0,01	1,09+0,02***
- частота лиц со сверхнормативным ИС	%	10,0+6,71	85,7+5,91***
ЭРs.f. - показатель специфич. восст.	%	18,9+1,98	31,3+4,16**
- индекс стимуляции (ИС)	усл. ед.	0,97+0,01	1,16+0,04***
- частота лиц со сверхнормативным ИС	%	15,0+7,98	88,6+5,37***
Частота лиц со сверхнормативным ИС на оба бактериальных аллергена	%	–	85,7+5,91

Примечание — См. таблицу 1.

При предварительной инкубации Т-лимфоцитов крови работников с бактериальными тест-аллергенами удельный вес и количество аллергенстимулированных Т-лимфоцитов было незначительно ниже общего содержания Т-лимфоцитов (Е-РОК). Соответственно, и индексы специфической ингибиции Е-розеткообразования лимфоцитов бактериальными тест-аллергенами были близки к 1. В то же время из числа обследованных работников у 47,1% на тест-аллерген ЭВ.s. и у 52,9% на тест-аллерген ЭРs.f. установлена ингибиция Е-розетко-образования аллергенстимулированных лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что у этих лиц циркулируют в крови сенсибилизированные лимфоциты, т. к. предварительное связывание тест-аллергенами специфических мембранных рецепторов Т-лимфоцитов приводит к угнетению Е-розеткообразования [7]. Особенно значимо такое угнетение у 11,8% обследованных работников на ЭВ.s. (с индексом ниже Мконтр.–1σ = 0,81) и у 17,6% на аллерген ЭРs.f. (с индексом ниже Мконтр.–1σ = 0,79), подтверждающее высокий уровень сенсибилизации этих лиц бактериальными аллергенами с формированием клеточно-опосредованного типа аллергических реакций.

При стимуляции гранулоцитов крови в РСНСТ бактериальными тест-аллергенами у обследованных работников установлено значимое повышение относительного показателя восстановления НСТ на ЭВ.s. и ЭРs.f. — соответственно на 180,6 и 165,6% по отношению к группе контроля ($p<0,01$). При этом интегральный показатель специфического повышения кислородного метаболического уровня в гранулоцитах крови в НСТ-тесте — индекс стимуляции на оба бактериальных аллергена — также значимо был выше у работников ($p<0,001$), что свидетельствует о выраженной аллергизации их организма антигенами промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов по механизмам смешанного типа аллергических реакций. Причем сверхнормативные уровни индекса стимуляции на тест-аллергены ЭВ.s. (с индексом стимуляции (ИС) выше Мконтр.+1σ = 1,0) и ЭРs.f. (с ИС выше Мконтр.+1σ = 1,02) регистрировались соответственно у 85,7 и 88,6% обследованных работников ($p<0,001$ по отношению к группе контроля). Причем, у 85,7% обследованных работников выявлены сверхнормативные уровни индекса стимуляции одновременно на оба бактериальных аллергена, что свидетельствует о распространенном формировании в их организме аллергических процессов полимикробной этиологии.

Следовательно, воздействие производственного микробного фактора в виде аэрозолей гетероантигенов различных промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов вызывает выраженную и распространенную (более 85% обследованных лиц) индукцию в организме работников биотехнологических производств гиперчувствительности смешанного замедленно-немедленного типа полимикробной этиологии, вероятно, и определяющую у них высокую частоту субъективных и объективных проявлений аллергического процесса профессионального характера.

Заключение. На основании анализа литературных источников по проблеме и экспериментальных исследований сделаны следующие выводы.

1. Используя разработанный нами метод щелочного экстрагирования, получены растворимые полные антигены из бактерий штаммов Bacillus subtilis 494 и Pseudomonas fluorescens S 32, входящие в состав изготавливаемых на биотехнологическом производстве микробных препаратов Бактоген и Стимул. В экспериментах доказано, что полученные бактериальные тест-аллергены, стандартизированные по белку, являются специфичными и антигенно обособленными, не включают посторонние антигены и могут использоваться для лабораторных методов аллергодиагностики у работников, профессионально контактирующих с указанными штаммами бактерий и содержащими их микробными препаратами.

2. Воздействие производственного микробного фактора в виде аэрозолей гетероантигенов различных промышленных штаммов микроорганизмов вызывает выраженную и распространенную (85,7% обследованных лиц) индукцию в организме работников биотехнологического производства микробной полисенсибилизации с формированием механизмов аллергических реакций преимущественно клеточно-опосредованного, комплементзависимого цитотоксического и иммунокомплексного типов, вероятно, и определяющую у работников БП высокую частоту субъективных и объективных проявлений аллергического процесса.

Литература

1. Методические подходы к определению степени сенсибилизирующей способности и аллергенной опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов / В.В. Шевляков [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С.И. Сычик. — Минск: РНМБ, 2014. — Т. 1, вып. 24. — С. 131–134.
2. Шевляков, В.В. Состояние здоровья работников биотехнологических производств / В.В. Шевляков [и др.] // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 127–138.
3. Петров, Р.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 1994. — № 6. — С. 6–9.
4. Фрадкин, В.А. Аллергены / В.А. Фрадкин. — М.: Медицина, 1978. — 256 с.
5. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 11-11-10-2002 / В.В. Шевляков [и др.] // Сб. офиц. док. по медицине труда и производственной санитарии. — Минск, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.
6. Экспериментальное обоснование ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды: метод. указания № 5789/1-91 / О.Г. Алексеева [и др.]; М-во здравоохр. СССР. — М.: Инф.-изд. центр Госкомсанэпиднадзора России, 1993. — 20 с.
7. Червинская, Т.А. Влияние аллергенов на способность Т-лимфоцитов крови к розеткообразованию у больных бронхиальной астмой / Т.А. Червинская, П.Ю. Лейшите // Иммунология. — 1991. — № 1. — С. 30–32.

PARTICULARITIES OF ALLERGODIAGNOSTICS AMONG EMPLOYEES WHO ARE PROFESSIONALLY AFFECTED BY MANUFACTURED STRAINS OF MICROORGANISMS-PRODUCERS

Shevlaykov V.V.[1], Filonyuk V.A.[2], Erm G.I.[2]

[1]Educational Establishment "Minsk University of Management", Minsk, Republic of Belarus;

[2]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

It was developed a method for obtaining specific test allergens from manufactured strains bacteria Bacillus subtilis 494 and Pseudomonas fluorescens S 32, the use of which in the laboratory allergodiagnostics allowed to establish expressed and common (85.7% of the surveyed people) induction of hypersensitivity of slowed-immediate type of professional polymicrobial etiology in the body of biotechnological production employees.

Keywords: microorganisms-producers, method for obtaining bacterial allergens, diagnostics of the professional caused allergy among biotechnological productions employees

Поступила 14.09.2015

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОРМАЛЬДЕГИД/СТИРОЛЬНОЙ СМЕСИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Богданов Р.В., Соболь Ю.А., Бондаренко Л.М.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье приведены результаты исследований биологического воздействия бинарной смеси формальдегида и стирола на организм животных при постоянном и интермиттирующем режимах поступления.

В результате экспериментов установлено, что в условиях хронического ингаляционного воздействия бинарная смесь формальдегида и стирола на уровне 1/2 порога их хронического действия при постоянном и интермиттирующем режимах затравки обладает политропным токсическим действием на организм экспериментальных животных и характеризуется более аддитивным характером комбинированного действия.

Ключевые слова: формальдегид, стирол, комбинированное действие.

Введение. Уровень химического загрязнения воздушной среды является одним из основных показателей, характеризующих безопасность и качество воздушной среды производственных помещений. Воздух рабочей зоны при относительно невысоких концентрациях токсичных веществ может негативно влиять на самочувствие, работоспособность и здоровье человека, что обусловлено присутствием смеси химических веществ и различным режимом их воздействия. При этом одновременное воздействие на организм различных химических веществ, отличающихся механизмом и силой токсического действия, может приводить к усилению токсического действия входящих в состав смеси компонентов и изменению характера совместного действия [1, 2, 4]. В литературе имеются данные о влиянии режима ингаляционного воздействия отдельных веществ на организм экспериментальных животных и практически отсутствуют сведения о зависимости характера комбинированного действия смесей при постоянных и изменяющихся концентрациях. Следовательно, изучение комбинированного действия формальдегида и стирола, распространенных загрязнителей воздушной среды при производстве, переработке и применении полимерных материалов, в колеблющихся и постоянных концентрациях весьма актуально.

Цель исследования — оценка особенностей биологического воздействия на организм экспериментальных животных бинарной смеси формальдегида и стирола при различных режимах ингаляционного поступления.

Материалы и методы. Объектом настоящего исследования явились формальдегид, стирол и их бинарная смесь, ингаляционному воздействию которых подвергали белых крыс, в условиях 4-месячного эксперимента при монотонном и интермиттирующем режиме затравки. При каждом режиме воздействия лабораторные животные были разделены на четыре группы, одна из которых была контрольной: 1-я опытная группа подвергалась воздействию формальдегида, 2-я — стирола, 3-я — бинарной смеси изучаемых веществ. Исследования проводились в соответствии с требованиями методических указаний по изучению комбинированного действия химических веществ [3, 5].

За постоянный режим условно принято монотонное воздействие исследуемых веществ по 4 ч в день в концентрациях формальдегида 2,5±0,21 мг/м^3 и стирола 25,3±1,9 мг/м^3, что составляет 1/2 величины их порогов хронического действия. Интермиттирующий режим затравки включал 4-разовое воздействие указанными веществами по 40 мин с 20-минутными перерывами между воздействиями, при этом средневзвешенные концентрации изучаемых веществ в воздухе затравочных камер соответствовали монотонному режиму воздействия.

Соблюдение принципа равенства средневзвешенных концентраций при указанных режимах затравки обеспечило равное количество вещества, прошедшего через зону дыхания животных.

Контроль концентрации формальдегида и стирола в затравочных камерах проводили методом газовой хроматографии.

На протяжении эксперимента проводили клиническое наблюдение за состоянием лабораторных животных, регистрировали динамику массы тела и изучали функциональное состояние нервной системы белых крыс по изменению суммационно-порогового показателя (СПП) и комплексу поведенческих реакций (тест «открытое поле»). По окончании исследований проводили макроскопическое обследование состояния внутренних органов и забор биоматериала для определения комплекса морфофункциональных показателей организма.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Excel 2010, Statistica 8.0, вычисляли медиану (Me) и 25, 75 процентили. Все признаки на нормальность распределения были проверены с помощью теста Колмогорова–Смирнова.

Эксперименты с животными проводились с соблюдением Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте (1986).

Результаты и их обсуждение. При хронической ингаляционной затравке белых крыс при постоянном и интермиттирующем режимах воздействия формальдегида, стирола и их смеси в концентрациях на уровнях 1/2 порогов их хронического действия внешних признаков интоксикации и гибели животных зарегистрировано не было.

При постоянном режиме воздействия статистически значимое отставание в приросте массы тела по сравнению с контролем на 7,14% выявлено лишь при затравке стиролом. Обращает на себя внимание преобладание процессов торможения нервной системы при воздействии стирола и бинарной смеси формальдегида и стирола, о чем свидетельствует увеличение СПП на 29,73 ($p<0,05$) и 31,58% ($p<0,05$) соответственно.

Следует отметить, что на протяжении эксперимента во всех опытных группах отсутствовали изменения двигательной активности по таким показателям, как вертикальная стойка, обследование отверстий, фризинг, груминг, количество пройденных квадратов. Изменений со стороны терморегуляции организма белых крыс не установлено.

На фоне хронической затравки формальдегидом, стиролом и их смесью при постоянном режиме воздействия концентраций выраженные сдвиги со стороны показателей периферической крови и лейкоцитарной формулы белых крыс во всех группах оставались без изменений.

Статистическая обработка относительных коэффициентов массы внутренних органов белых крыс выявила увеличение селезенки при изолированном воздействии формальдегида на 11,91% (p<0,05) и стирола на 32,18% (p<0,05), которое отсутствовало при их комбинированном действии (таблица 1).

Таблица 1. — Относительные коэффициенты массы внутренних органов белых крыс при постоянном режиме воздействия формальдегида, стирола и их смеси в хроническом эксперименте, медиана, квартиль

Изучаемые показатели	Группы сравнения, Me, квартиль			
	контроль	группа 1	группа 2	группа 3
Легкие, $кг^{-3}$/кг	8,11 [7,71; 9,40]	7,49 [6,68; 9,28]	9,43 [7,48; 10,46]	9,14 [6,82; 10,30]
Печень, $кг^{-3}$/кг	30,82 [29,46; 31,86]	30,62 [29,05; 32,22]	30,10 [29,16; 31,59]	29,92 [27,79; 32,49]
Почки, $кг^{-3}$/кг	6,92 [6,47; 7,25]	6,56 [6,26; 6,91]	6,76 [6,56; 7,05]	6,63 [5,94; 7,01]
Надпочечники, $кг^{-3}$/кг	0,32 [0,31; 0,36]	0,39 [0,34; 1,80]	0,32 [0,30; 0,39]	0,33 [0,30; 0,36]
Сердце, $кг^{-3}$/кг	3,73 [3,52; 4,01]	3,80 [3,55; 4,14]	4,13 [3,71; 4,25]	3,74 [3,63; 4,13]
Селезенка, $кг^{-3}$/кг	4,51 [4,08; 4,69]	5,12* [4,77; 5,67]	6,65* [5,15; 7,70]	4,80 [4,36; 5,58]
Примечание — * — Статистически значимые изменения по сравнению с контролем при p<0,05.				

Затравка белых крыс бинарной смесью формальдегида и стирола на уровне 1/2 порога их хронического действия при непрерывном режиме воздействия привела к нарушению функционального состояния печени (таблица 2).

Таблица 2. — Биохимические показатели крови белых крыс при постоянном режиме воздействия формальдегида, стирола и их смеси в хроническом эксперименте, медиана, квартиль

Изучаемые показатели	Группы сравнения, Me, квартиль			
	контроль	группа 1	группа 2	группа 3
Глутатионредуктаза, мкМ/г Hb мин	3,39 [3,16; 3,82]	3,58 [3,16; 4,31]	3,27 [3,21; 3,95]	3,92 [3,35; 4,24]
Глутатионтрансфераза, мкМ/г Hb мин	1,26 [1,05; 1,38]	1,40 [1,23; 1,64]	1,28 [1,16; 1,32]	1,02 [0,95; 1,07]
Супероксиддисмутаза (СОД), мкг/мл	28,52 [26,66; 34,88]	37,67 [30,38; 44,64]	31,93 [28,21; 35,03]	36,93* [32,71; 41,85]
Лактатдегидрогеназа, мкМ НАДФ/г мин	25,90 [24,80; 32,00]	27,50 [23,70–28,00]	26,95 [25,65; 28,4]	25,05 [24,00; 27,01]
Малатдегидрогиназа, мкМоль НАДН/г белка	11,02 [9,20; 11,43]	10,15 [9,50; 11,70]	10,68 [10,40; 11,30]	9,70 [8,50; 9,90]
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД), мкМ НАДФН/мин г Нв	86,80 [83,00; 89,45]	79,30* [73,65; 83,50]	83,40 [82,00–85,75]	72,25* [70,65; 77,35]
Холинэстараза, Ед/л	113,50 [113,00; 114,00]	113,00 [102,00; 113,50]	107,50 [99,00; 113,5]	113,00 [106,00; 115,00]
Белок, г/л	65,30 [64,35; 67,20]	65,30 [63,40; 68,14]	66,19 [62,50–67,20]	66,25 [65,30; 68,14]
Липиды, г/л	3,05 [2,78; 3,14]	3,14 [2,78; 3,31]	3,14 [3,14; 3,49]	3,74* [3,57–3,83]
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), мкМоль/л	0,04 [0,040; 0,040]	0,040 [0,030; 0,050]	0,030* [0,03; 0,035]	0,030* [0,030; 0,035]
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), мкМоль/л	0,075 [0,070; 0,078]	0,080 [0,074; 0,083]	0,075 [0,075; 0,083]	0,090* [0,088; 0,093]
Примечание — * — Статистически значимые изменения по сравнению с контролем при p<0,05.				

Так, наблюдалось увеличение активности АСТ на 16,67% (p<0,05) по сравнению с контрольной группой на фоне снижения АЛТ на 33,31% (p<0,05), что нашло отражение в росте коэффициента де Ритиса до 3,03±0,31 при норме 1,33±0,42. Выявленные изменения основных ферментов цитолиза указывают на нарушение целостности мембранных структур гепатоцитов и на истощение функциональных возможностей печени.

Кроме того, при воздействии бинарной смеси содержание липидов увеличилось на 18,45% (p<0,05), возросла активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы до 36,93 (32,71; 41,85) мкг/мл при 28,52 (26,66; 34,88) мкг/мл в контрольной группе, а также снизился уровень активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы на 16,76% (p<0,05).

При хроническом ингаляционном воздействии формальдегида, стирола и их смеси на 30-е сут эксперимента отмечалось наличие в моче белка и лейкоцитов, при этом протеинурия сохранилась в конце эксперимента при затравке формальдегидом и формальдегид/стирольной смесью, что свидетельствует о нарушениях функционального состояния мочевыделительной системы белых крыс.

Таким образом, при хроническом ингаляционном воздействии смеси формальдегида и стирола при воздействии постоянных концентраций на уровне 1/2 от их порога хронического действия выявлено усиление токсических эффектов в сравнении с изолированным действием веществ.

При интермиттирующем режиме воздействия прирост массы тела всех подопытных животных и суммационно-пороговый показатель соответствовали контрольной группе. В отличие от постоянного режима воздействия, при котором отсутствовали изменения двигательной активности, при изменяющихся концентрациях в середине эксперимента наблюдалось изменение двигательной активности в виде снижения числа вертикальных стоек и фризинга.

Как видно из таблицы 3, относительные коэффициенты массы внутренних органов находились в пределах физиологической нормы для лабораторных животных.

Таблица 3. — Относительные коэффициенты массы внутренних органов белых крыс при интермиттирующем режиме воздействия формальдегида, стирола и их смеси в хроническом эксперименте, медиана, квартиль

Изучаемые показатели	Группы сравнения, Ме, квартиль			
	контроль	группа 1	группа 2	группа 3
Легкие, $кг^{-3}/кг$	7,71 [7,92;8,30]	7,49 [6,78;8,39]	8,42 [7,47;9,45]	8,33 [7,82;9,20]
Печень, $кг^{-3}/кг$	31,07 [28,21;36,31]	31,66 [28,21;33,45]	33,45 [30,51;36,36]	33,72 [31,08;36,52]
Почки, $кг^{-3}/кг$	6,45 [6,14;7,18]	6,86 [5,71;7,31]	6,31 [5,72;7,14]	6,41 [6,31;6,82]
Сердце, $кг^{-3}/кг$	3,91 [3,68;4,53]	3,91 [3,61;4,01]	4,02 [3,85;4,22]	3,91 [3,62;4,20]
Селезенка, $кг^{-3}/кг$	4,21 [4,14;4,31]	4,53 [3,95;5,06]	4,71 [3,75;5,81]	4,23 [3,71;5,45]
Примечание — * — Статистически значимые изменения по сравнению с контролем при $p<0,05$.				

Изолированное воздействие изучаемых веществ не вызывало статистически значимых изменений со стороны показателей периферической крови в отличие от их бинарной смеси, при воздействии которой наблюдался лейкоцитоз и лимфопения в сравнении с контрольной группой.

Анализ биохимических показателей, которые отражают нарушение обменных процессов при воздействии ксенобиотиков различной природы, показал, что наибольшее количество изменений зарегистрировано при воздействии бинарной смеси формальдегида и стирола в сравнении с их изолированным действием. Со стороны процессов ферментативной антиоксидантной защиты выявлено увеличение на 46,8% ($p<0,05$) активности глютатионредуктазы, что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления липидов (таблица 4).

Таблица 4. — Биохимические показатели крови белых крыс при интермиттирующем режиме воздействия формальдегида, стирола и их смеси в хроническом эксперименте, медиана, квартиль

Изучаемые показатели	Группы сравнения, Ме, квартиль			
	контроль	группа 1	группа 2	группа 3
Глутатионредуктаза, мкМ/г Hb мин	3,01 [2,21; 3,45]	3,07 [2,91; 3,72]	3,48 [2,98; 3,78]	4,42* [3,78; 5,18]
Глутатионтрансфераза, мкМ/г Hb мин	0,915 [0,90; 0,95]	1,15* [1,02; 1,21]	1,415 [0,96; 1,71]	0,76 [0,73; 0,84]
Супероксиддисмутаза (СОД), мкг/мл	40,76 [40,31; 48,36]	41,07 [38,75; 48,67]	37,82 [31,93; 45,57]	35,18 31,93; 40,30]
Лактатдегидрогеназа, мкМ НАДФ/г мин	23,5 [23,3; 26,3]	27,6* [27,5; 28,2]	26,2 [26,1; 26,3]	27,2* [26,4; 27,50]
Малатдегидрогиназа, мкМоль НАДН/г белка	9,2 [8,6; 9,4]	9,5 [9,1–10,1]	9,1 [9,0; 9,2]	9,6 [9,4; 9,8]
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД), мкМ НАДФН/мин г Нв	70,7 [67,9; 72,5]	68,4 [67,2; 72,5]	67,0 [63,1; 67,4]	65,4* [64,7; 66,1]
Холинэстараза, Ед/л	112,0 [94,0; 125,5]	116,5 [105,0; 126,5]	161,0* [150,5; 175,0]	137,0* [135,0; 154,0]
Белок, г/л	68,4 [63,6; 70,2]	65,2 [63,6–76,4]	70,5* [70,1; 70,7]	70,0* [70,0; 73,2]
Липиды, г/л	3,53 [3,41; 3,66]	3,21 [2,72; 3,41]	3,45 [3,01; 3,70]	4,62* [3,91; 4,64]
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), мкМоль/л	0,045 [0,035; 0,051]	0,037 [0,035–0,045]	0,041 [0,042; 0,045]	0,042 [0,041; 0,052]
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), мкМоль/л	0,062 [0,06; 0,07]	0,06 [0,06; 0,07]	0,06 [0,06; 0,06]	0,06 [0,06; 0,06]
Мочевина, мМоль/л	5,24 [4,97; 5,72]	5,52 [5,52; 5,52]	5,36 [5,22; 5,52]	5,36 [5,21; 5,52]
Хлориды, мМоль/л	93,75 [93,75; 97,91]	92,72 [91,71; 93,75]	94,92 [92,82; 100,12]	95,82* [93,75; 100,00]
Креатинин, мкМоль/л	60,05 [56,91; 63,21]	53,75 [50,61; 63,22]	63,21 [63,21; 63,22]	53,73* [50,62; 56,80]
Примечание — * — Статистически значимые изменения по сравнению с контролем при $p<0,05$.				

Ингаляционная затравка бинарной смесью в интермиттирующем режиме нарушает процессы углеводного обмена, на что указывает статистически значимое увеличение активности лактатдегидрогеназы на 15,7% при снижении активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы на 7,5%.

О нарушении функционального состояния печени свидетельствуют рост активности холинэстеразы на 22,3% ($p<0,05$) и содержания общего белка на 2,3% ($p<0,05$), а также снижение уровня содержания креатинина на 10,5% ($p<0,05$) в сыворотке крови.

Заключение. В результате исследований установлено:

1. При постоянном и интермиттирующем режиме ингаляционной затравки действие формальдегида и стирола в комбинации приводило к усилению токсических эффектов в организме подопытных животных в сравнении с изолированным действием компонентов смеси.

2. Комбинированное действие бинарной смеси формальдегида и стирола в условиях хронического ингаляционного воздействия на уровне 1/2 порога хронического действия каждого из компонентов смеси при постоянном и интермиттирующем режимах затравки характеризуется более аддитивным действием.

3. Бинарная смесь формальдегида и стирола в концентрациях 2,5±0,21 и 25,3±1,9 мг/м^3 соответственно обладает политропным токсическим действием на организм экспериментальных животных.

Литература

1. Курляндский, Б.А. Комбинированное действие химических веществ / Б.А. Курляндский // Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. — М., 2002. — С. 497–520.

2. Кустов, В.В. Комбинированное действие промышленных ядов / В.В. Кустов, Л.А. Тиунов, Г.А. Васильев. — М.: Медицина, 1975. — 256 с.

3. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / Под ред. И.В. Саноцкого. — М.: Медицина, 1970. — 343 с.

4. Нагорный, П.А. Комбинированное действие химических веществ и методы его гигиенического изучения / П.А. Нагорный. — М.: Медицина, 1984. — С. 5–20.

5. Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий: метод. рекомендации № 4050-85; утв. МЗ СССР 06.12.1985. — М., 1987. — 47 с.

BIOLOGICAL EFFECTS FORMALDEHYDE / STYRENE MIXTURES AT DIFFERENT MODES INHALATION

Bogdanov R.V., Sobol Y.A., Bondarenko. L.M.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The results of studies of the biological effects of a binary mixture of formaldehyde and styrene at a constant and periodic impact in experiments on white rats.

Experiments have found that the chronic inhalation of a binary mixture of formaldehyde and styrene at 1/2 threshold chronic action with constant and periodic mode of exposure in experimental animals the toxic effect of the blend components increases.

Keywords: formaldehyde, styrene, combined effect.

Поступила 18.06.2015

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ОТХОДА ОСАДКА ШЛАМОНАКОПИТЕЛЯ МЕТОДАМИ БИОТЕСТИРОВАНИЯ

Борис О.А., Ильюкова И.И., Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучены токсические эффекты от воздействия отхода производства — осадка шламонакопителя методами биотестирования в тест-системах с использованием почвенных олигохет и инфузорий. В результате работы выявлены особенности реакций использованных тест-систем на действие токсиканта.

Ключевые слова: отходы производства, *Eisenia foetida*, *Tetrahymena pyriformis*, биотестирование.

Введение. Опасность воздействия отходов на здоровье человека и среду обитания рассматривается как потенциальная вероятность возникновения вредного влияния опасных компонентов отходов любой природы: химической, физико-химической, биологической. Вынужденное внесение отходов в окружающую среду подразумевает необходимость оценки их возможного вредного воздействия [1]. Трудность оценки токсичности отходов обусловлена многокомпонентностью их состава и многообразием путей и режимов поступления токсикантов в объекты окружающей среды и организм человека. Тем не менее токсический эффект вредного действия химических веществ является основным фактором, который учитывается при установлении класса опасности отходов. Тестирование отходов выполняется на организмах разного системного уровня: на теплокровных животных, на водных и почвенных организмах, растениях. В настоящее время наметились тенденции расширения использования различных методик биотестирования для оценки отходов на организмах более низкого уровня организации, чем теплокровные животные. Биотестирование отходов производства — это оценка степени их токсического действия по ответным реакциям организмов, использующихся в качестве тест-объектов. Для экспресс-анализа токсического действия отходов производства удобным тест-объектом являются люмбрициды (дождевые черви), т. к. ксенобиотики вызывают быструю ответную реакцию животных, которая зависит не только от длительности загрязнения, но и от дозы загрязнителя. Также давно применяется тестирование на инфузориях, которые имеют короткий жизненный цикл и высочайший адаптационный потенциал [2]. Наиболее распространенными в биотестировании являются такие параметры, как показатели выживаемости, роста, плодовитости тест-организмов. Оцениваются также их поведенческие реакции и морфологические изменения. Критерием токсичности в остром эксперименте является гибель 50% организмов.

Цель исследования — изучение токсических эффектов воздействия осадка шламонакопителя в тест-системах с использованием гидробионтов, представителей почвенной мезофауны и их сравнительная характеристика.

Материалы и методы. Объект исследования представляет собой осадок шламонакопителя завода синтетических пленок ОАО «Могилевхимволокно». Изучаемый отход производства содержит в составе тяжелые металлы в концентрациях: кадмий — 50,0 мг/кг, свинец — 77,0 мг/кг, марганец —683,0 мг/кг, цинк — 3117,0 мг/кг, хром общий — 145,0 мг/кг, медь — 85,0 мг/кг, никель — 38,0 мг/кг.

Изучение отхода проводилось в тест-моделях с использованием лабораторной популяции червя дождевого *Eisenia foetida* (Savigny, 1826), инфузорий *Tetrahymena pyriformis*, штамм W.

Подбор доз для исследования отхода осадка шламонакопителя на популяции червя дождевого *Eisenia foetida* проводился в ходе предварительного эксперимента [3]. При его проведении готовили модельный почвенно-питательный субстрат в мелкие контейнеры, вносили отход в концентрациях: 0,1; 1,0; 10,0; 100,0 и 1000,0 г/кг. В эти же сутки после 2-часовой экспозиции в модельную среду вносились взрослые особи червей — по 3 особи на 100 г. При этом соблюдалась одна повторность. Пробы с червями инкубировались при комнатной температуре в условиях поддержания постоянной влажности на уровне 70%. Длительность предварительного эксперимента — 3 сут. В течение этого времени наблюдались изменения в поведенческих реакциях и регистрировалась гибель животных.

В результате предварительного эксперимента отхода осадка шламонакопителя была отмечена моментальная гибель животных на самой высокой концентрации — 1000,0 г/кг. На концентрации 100,0 г/кг наблюдалось снижение активности, ползание по поверхности, отсутствие зарывания в субстрат, гибель в течение первых суток. При действии концентраций 10,0; 1,0; 0,1 г/кг поведенческие реакции червей не отличались от контроля. Однако на концентрации 10,0 г/кг на 3-е сут отмечалась гибель червей. Недействующей концентрацией по эффекту гибели стала 0,1 г/кг. В основном эксперименте испытывался промежуточный диапазон концентраций между концентрацией со 100% летальностью и недействующей концентрацией, полученными в ходе предварительного эксперимента. В данном случае этот диапазон составляет от 1 до 90,0 г/кг.

В основном опыте были испытаны следующие концентрации отхода: 1; 5; 10; 50 и 90 г/кг. Каждая концентрация вносилась в трех повторностях. В качестве отрицательного контроля использовали почвенно-питательный субстрат с вермикультурой при тех же условиях без внесения токсиканта. В ходе эксперимента изучалось влияние на вермикультуру свежевнесенного отхода осадка шламонакопителя и отхода, выдержанного в почвенно-питательном субстрате в течение 3 недель. Для этого в половину контейнеров вносили вермикультуру спустя 1 сут, а оставшиеся контейнеры выдерживали 3 недели без нее. В течение указанного периода происходило биоразложение отхода под действием естественной микрофлоры почвенно-питательного субстрата и нейтрализация тяжелых металлов посредством взаимодействия с гуминовым веществом почвы [4]. В каждый контейнер вносили по 7 половозрелых особей червей. Пробы с червями инкубировались при комнатной температуре в условиях поддержания постоянной влажности на уровне 65–70% и pH среды 7,4–7,7 на протяжении 7 сут. В течение этого времени наблюдались изменения в поведенческих реакциях и регистрировалась гибель животных. Основным параметром токсичности служила среднелетальная концентрация $ЛС_{50}$, рассчитанная по гибели на 7-е сут. Показатель поведенческих реакций животных — скорость их зарывания в грунт. Критерием токсичности является отсутствие зарывания тест-объектов в почву, активное ползание по ее поверхности и попытки покинуть посуду.

Изучение токсичности отхода на тест-объекте *Tetrahymena pyriformis* проводилось в остром, подостром и хроническом экспериментах. Для исследования была приготовлена суспензия отхода в дистиллированной воде в концентрации 500 мг/мл (pH 6,2). В качестве контроля использовали дистиллированную воду [2].

При проведении острого и подострого экспериментов из суспензии отхода приготовлены серии разведений: 10; 25; 50; 100; 200; 300; 400 и 500 мг/мл. По 1 мл раствора каждой концентрации внесено в 10-миллилитровые флакончики в двух повторностях. В каждую пробу внесен инокулят инфузорий в стационарной фазе роста. При осуществлении острого эксперимента пробы инкубировались при 25°C в течение 3 ч; при подостром эксперименте — в течение 24 ч. По истечении срока инкубации под микроскопом в нативном препарате наблюдалась картина интоксикации. В счетной камере Фукса–Розенталя подсчитано число погибших инфузорий до их фиксации и общее число инфузорий после нее. На основании расчета процента летальности установлены основные параметры токсичности: $ЛД_{50}$ — доза, вызывающая гибель 50% особей; $К_{кумас}$ — коэффициент кумуляции как частное между средней смертельной дозой, полученной в подостром эксперименте, и средней смертельной дозой, полученной в остром эксперименте.

В хроническом эксперименте отход исследовался в диапазоне концентраций, охватывающем токсичные и недействующие дозы. Исследования осуществлены в стерильных условиях. Образцы в исследуемых концентрациях вносились в стандартную среду культивирования, разлитую по 10 мл в колбочки с ватно-марлевыми пробками, которые в течение 96 ч выдерживались в термостате при 25°C. Через 24, 48, 72, 96 ч оценивалось состояние популяции и осуществлялся подсчет организмов. По результатам подсчета определены: $ЕД_{50}$ — доза, вызывающая угнетение генеративной функции на 50% через 24 и 72 ч инкубации; показатели, характеризующие закономерности роста популяций — скорость роста, время генерации, число поколений, численность популяции; Кад — коэффициент адаптогенности, характеризующий адаптационный потенциал популяции; кислотная резистентность, позволяющая судить о мембранотоксическом действии отхода; мутагенная активность отхода. По результатам оценки токсичности отхода в хроническом эксперименте определены $ЕД_{50}$ в мг/мл в стационарной фазе роста, максимальная недействующая доза (МНД), Ккумchronic., показатель ЛД50/МНД [2].

Результаты и их обсуждение. Рассмотрим результаты экспериментов, проведенных на инфузориях *Tetrahymena pyriformis*. В остром и подостром экспериментах в пробах, содержащих отход в концентрациях 10–100 мг/мл, не наблюдалось изменений формы тела и характера движения инфузорий, мертвых организмов, количество особей превосходило контрольный уровень. В то же время на концентрациях отхода 200–500 мг/мл наблюдались угнетение роста и жизненных функций популяции на протяжении всего периода наблюдения, мертвые организмы. Среднесмертельная концентрация в остром опыте составила 667,0±2,52 мг/мл, в подостром эксперименте — 679,5±0,58 мг/мл; $К_{кумас}$ — 1,02.

В ходе хронического эксперимента выявлено значительное ростостимулирующее действие отхода в концентрациях 10^{-5} мг/мл — 10 мг/мл на популяцию на протяжении всего жизненного цикла (0–96 ч). В пробе, содержащей отход в концентрации 100 мг/мл, гибель тест-объекта наблюдалась по истечении 72 ч наблюдения. Результаты хронического эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1. — Результаты изучения токсичности отхода осадка шламонакопителя в хроническом эксперименте на популяции *Tetrahymena pyriformis*

Концентрация, мг/мл	Время инкубации, ч			
	24	48	72	96
Численность популяции, % к контролю				
0 (Контроль)	100	100	100	100
10^{-5}	113	122	143	109
10^{-4}	96	61	100	86
10^{-3}	96	61	102	11
10^{-2}	152	135	127	84
10^{-1}	287	227	151	138
10	426	274	159	161
10	752	295	88	52
100	252	5	–	–

Данные по биологическому действию отхода на популяцию *Tetrahymena pyriformis* приведены в таблице 2. Анализ адаптационных колебаний и их количественная оценка выявили повышение адаптационных возможностей популяции по сравнению с контролем в пробах, содержащих отход в концентрациях $10^{-5–10}$ мг/мл. Дальнейшее увеличение концентрации отхода в пробе привело к напряжению адаптационных механизмов и снижению адаптационных возможностей и гибели популяции. В то же время отход, присутствующий в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis*, не проявил мутагенной активности, во всех исследуемых концентрациях снизил устойчивость клеточных мембран на 20–30% по отношению к контрольному уровню.

Таблица 2. — Биологическое действие отхода осадка шламонакопителя на популяцию *Tetrahymena pyriformis*

Концентрация, мг/мл	Коэффициент адаптогенности	Кислотная резистентность	Реакция на мутагенность	Методы испытаний
осадок шламонакопителя				
0 (Контроль)	1,00±0,01	1,00±0,00	Отрицательная	Инструкция № 2.1.7.11-12-42-2004
10^{-5}	1,23±0,00*	0,80±0,00	Отрицательная	
10^{-4}	0,87±0,00*	0,80±0,00	Отрицательная	
10^{-3}	1,00±0,02	0,80±0,00	Отрицательная	
10^{-2}	1,09±0,03*	0,80±0,00	Отрицательная	
10^{-1}	1,61±0,01*	0,80±0,00	Отрицательная	
10	1,86±0,01*	0,80±0,00	Отрицательная	
10	1,19±0,01*	0,70±0,00	Отрицательная	
100	0,06±0,00*	–	–	
Примечание — * — Достоверные различия с контролем при $p<0,05$.				

По результатам изучения токсического действия отхода в хроническом эксперименте на *Tetrahymena pyriformis* рассчитаны показатели токсичности, приведенные в таблице 3.

Таблица 3. — Токсичность осадка шламонакопителя по результатам их оценки в хроническом эксперименте на *Tetrahymena pyriformis*

Показатель токсичности	Результат	Класс токсичности
$ЕД_{50}$, мг/мл, стац. фаза	45,7±0,06	–
$Ккум_{chronica}$	0,87	4-й
МНД, мг/мл	100	4-й
$ЛД_{50}$/МНД	$66,7\times10^{1}$	4-й

Изучение токсических свойств и биологического действия отхода не выявило значительного вредного воздействия на популяцию *Tetrahymena pyriformis*. Суспензия отхода малотоксична для инфузорий.

Более выраженный токсический эффект от воздействия отхода наблюдался в экспериментах на почвенных олигохетах *Eisenia foetida*. Поведенческие реакции животных регистрировали сразу после внесения особей в тестируемую среду. Влияние осадка шламонакопителя на поведенческие реакции животных проявлялось в концентрациях 50 и 90 г/кг. На обеих концентрациях животные не зарывались в субстрат, активно ползали по поверхности. Спустя некоторое время на концентрации 90 г/кг наблюдалось снижение двигательной активности. Результаты учета гибели особей в зависимости от кон-

центрации внесенного отхода показаны в таблице 4. Прослеживался дозозависимый эффект гибели *Eisenia foetida*. Среднесмертельная концентрация осадка шламонакопителя, не подвергшегося биоразложению и нейтрализации, для *Eisenia foetida* составила 12,31 (5,44–27,87) г/кг. Через 3 недели пребывания в модельном почвенном субстрате изучаемый отход осадка шламонакопителя стал примерно в 6 раз менее токсичный для червей — среднесмертельная концентрация теперь составила 76,07 (23,5–246,1) г/кг. Изменение в поведенческих реакциях зарегистрировано на концентрации 90 г/кг. Оно проявлялось в снижении двигательной активности червей через 2 ч после полного зарывания в субстрат.

Таблица 4. — Гибель особей *Eisenia foetida* на 7-е сут от действия отхода осадка шламонакопителя и среднесмертельные концентрации

Концентрация отхода, г/кг	1,0	5,0	10,0	50,0	90,0	Контроль	$ЛС_{50}$, г/кг (ДИ 95%)
Отход свежевнесенный							
Среднее число погибших особей из 7	0,66±0,57	1,0±0,0	3,33±0,57	5,66±0,57	6,66±0,57	0,0±0,0	12,31 (5,44–27,87)
Отход после трехнедельного пребывания в субстрате							
Среднее число погибших особей из 7	0,0±0,0	0,0±0,0	1,0±0,0	2,0±0,0	4,33±0,57	0,0±0,0	76,07 (23,5–246,1)

Выживаемость животных в контрольных контейнерах была 100%.

Изучение влияния осадка шламонакопителя на *Eisenia foetida* показало, что степень выживания зрелых червей значительно зависела от дозы токсиканта. Снижение токсичности отхода после трехнедельного пребывания в почве связано с инактивацией тяжелых металлов и биоразложением органических компонентов шлама. Как известно, органическое вещество почвы образует с металлами устойчивые комплексы. Ведущая роль связывания катионов металлов отводится гуминовым веществам [5]. Они подразделяются на фракции: гуминовые кислоты, фульвокислоты и гумус. Взаимодействие между гуминовыми веществами и тяжелыми металлами происходит на основе явлений ионного обмена, сорбции, хелатообразования, коагуляции и пептизации.

Заключение. Если сравнивать результаты острых экспериментов отхода осадка шламонакопителя на инфузориях и на червях, то очевидно, что тест-системы выявляют разную токсичность осадка шламонакопителя. Это связано с различием в путях поступления вредного фактора и механизма взаимодействия с организмом инфузории и червя дождевого. Тест-система с *Eisenia foetida* проявляет большую чувствительность, поскольку способ внесения отхода в тестовую среду имитирует реальные условия его воздействия на окружающую природную среду. В данной тест-системе реализуются контактный и кишечный пути поступления компонентов отхода в организм животного. Преимущество данного тест-объекта также заключается в возможности учета инактивации поллютанта почвой.

Полученные нами данные на примере осадка шламонакопителя демонстрируют необходимость использования нескольких тест-объектов для биотестирования отходов производства с целью оценки степени их опасности.

Можно сделать вывод о возможности использования тест-системы с *Eisenia foetida* для оценки острой токсичности отходов наряду с уже внедренной в практику тест-системой *Tetrahymena pyriformis*. Это подтверждают полученные нами данные о том, что организм *Eisenia foetida* проявляет достаточную чувствительность к действию токсиканта, отмечен дозозависимый эффект гибели.

Литература

1. Русаков, Н.В. Отходы, окружающая среда, человек / Н.В.Русаков, Ю.А. Рахманин. — М.: Медицина, 2004. — 231 с.

2. Инструкция № 20-0102. Инструкция по гигиенической оценке химических веществ, многокомпонентных смесей и полимерных материалов на Tetrahymena pyriformis. — Минск, 2002.

3. OECD Earthworm, Acute Toxicity Tests (Original Guideline, adopted 4th April 1984) / Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, 1984.

4. Ганжара, Н.Ф. Содержание тяжелых металлов в техногенно загрязненных почвах и легкоразлагаемом органическом веществе / Н.Ф. Ганжара, М.А. Флоринский,

М.С. Озерова // Известия ТСХА. — 1993. — Вып. 4. — С. 64–71.

5. Демин, В.В. Роль гуминовых кислот в необратимой сорбции и биогеохимии тяжелых металлов в почве / В.В. Демин // Известия ТСХА. — 1994. — Вып. 2. — С. 79–86.

THE RESEARCH OF WASTE PRODUCT – SLUDGE SEDIMENT TOXICITY BY BIOTESTING

Boris O.A., Ilyukova I.I., Petrova S.Y., Gomolko T.N.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The paper deals with the investigation of the influence of waste product — sludge sediment by biotesting using earthworms and ciliates. The authors have revealed the particulars of reactions of this biotesting methods and estimate their potential use for assessment of the waste products.

We have studied toxic effects from exposure to the production of waste — residue of sludge reservoir by biotesting in the test systems using soil oligochaetes and ciliates. The result revealed specific reactions to the toxiant used in test systems.

Keywords: the waste products, *Eisenia foetida*, *Tetrahymena pyriformis*, biotesting.

Поступила 23.06.2015

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО И АЛЛЕРГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ СТИРОЛА, МЕТИЛМЕТАКРИЛАТА И АКРИЛОНИТРИЛА ПРИ ИХ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ПОСТУПЛЕНИИ

Василькевич В.М., Эрм Г.И., Соболь Ю.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В унифицированных условиях воспроизведения сенсибилизации на морских свинках было установлено, что акрилонитрил (НАК) является сильным аллергеном, а стирол и метилметакрилат (ММА) относятся к слабым. Изучаемые вещества в организме морских свинок вызывали развитие аллергических реакций смешанного типа. На белых крысах при субхроническом ингаляционном поступлении изучено комбинированное действие бинарных смесей стирола, метилметакрилата и акрилонитрила, характеризующееся потенцированием аллергенных эффектов.

Ключевые слова: отделочно-интерьерные материалы, стирол, метилметакрилат, акрилонитрил, аллергенное действие.

Введение. Отделочно-интерьерные и строительные материалы на полимерной основе получили широкое распространение в отделке и создании интерьера жилых, административных и общественных зданий благодаря относительной простоте технологии и невысокой стоимости производства, функциональности и разнообразия эксплуатационных возможностей (превосходные тепло-, электро-, гидро- и звукоизоляционные свойства, легкость и высокая прочность, гибкость, эластичность) и, как результат, удобству использования. Также характерна тенденция постепенного вытеснения в гражданском строительстве красок на органических растворителях лакокрасочными материалами на основе стиролакриловой дисперсии.

Однако эксплуатация полимерных и лакокрасочных материалов сопровождается выделением в окружающую среду вредных химических веществ. Это происходит в результате процессов «первичной эмиссии»: за счет наличия в полимерах остаточных количеств мономеров (в силу их неполной конверсии при полимеризации или конденсации), а также примесей, летучих компонентов и технологических добавок, не участвующих в образовании полимерного каркаса и остающихся несвязанными. «Первичная эмиссия» лежит в основе миграции химических веществ из отделочно-интерьерных материалов (ОИМ) на полимерной основе в течение 1–2 мес. после изготовления материала. Более длительная эксплуатация характеризуется «вторичной эмиссией» химических веществ в воздушную среду помещений, вызванной тепловыми, механическими и другими видами внешнего воздействия.

Ранее нами были проведены санитарно-химические исследования основных видов ОИМ на полимерной основе (всего 120 материалов) при различных температурных условиях моделирования. В ходе исследований группы акрилбутадиенстирольных, полистирольных, полиэфирных и виниловых ОИМ (всего изучено 55 материалов) нами было установлено, что данная группа материалов является источником миграции стирола, ММА и НАК, являющихся приоритетными загрязнителями воздушной среды помещений жилых, общественных и административных зданий [1].

Общетоксическое изолированное действие стирола, ММА и НАК в экспериментальной токсикологии изучено достаточно полно и представлено в научной литературе. Однако по-прежнему остается актуальным изучение комбинированного действия химических веществ, выделяющихся из полимеров. При этом большое значение представляет научно обоснованный выбор адекватных методов и критериев оценки совместного действия веществ-загрязнителей воздушной среды помещений. Ориентация на показатели общетоксического действия в ряде случаев для оценки биологических эффектов оказывается недостаточной. Анализ опубликованных данных [2] свидетельствует о том, что наиболее ранние изменения в ответ на вредное воздействие органических веществ, выделяющихся в результате деструкции полимерных материалов, наблюдается в эндокринной и иммунной системах организма. Именно эти системы ответственны за сохранение гомеостаза при длительном воздействии химических веществ.

Цель исследования — изучение в эксперименте на лабораторных животных иммунотоксического и аллергенного действия приоритетных веществ-загрязнителей воздуха помещений, мигрирующих из ОИМ на полимерной основе (на примере стирола, ММА и НАК); экспериментальное выявление характера комбинированного действия бинарных смесей стирола, ММА и НАК по степени выраженности их аллергенной активности.

Материалы и методы. Изучение сенсибилизирующего и иммунотоксического действия стирола, ММА, НАК и их бинарных смесей проведено на двух видах лабораторных животных (морские свинки и белые крысы) согласно требованиям методических указаний [3]. При исследованиях соблюдались общепринятые этические нормы и требования при работе с животными.

Учитывая, что литературные данные по аллергенной активности изучаемых веществ весьма противоречивы [4, 5], задачей первого этапа исследований было оценить сенсибилизирующую активность веществ по способности индуцировать развитие клеточно-опосредованного типа аллергических реакций — гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в тесте опухания уха (ТОУ) морских свинок, которые являются наиболее чувствительным тест-объектом для воздействия аллергенов.

Для оценки иммунотоксического действия использовали комплекс лабораторных методов и тестов аллергодиагностики с периферической кровью животных, характеризующих разные механизмы формирования аллергических реакций гиперергического иммунного ответа: реакцию специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), тест восстановления нитросинего тетразолия гранулоцитами (НСТ-тест) и специфического НСТ-теста нейтрофилов крови (РСНСТ) при их стимуляции аллергеном, непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (РНДТК). Определяли уровень циркулирующих иммунокомплексов в сыворотке крови (ЦИК), интегральный показатель антимикробной резистентности крови — бактерицидную активность сыворотки крови (БАСК), величину фагоцитарного резерва. С целью изучения характера комбинированного действия веществ по степени выраженности сенсибилизирующей активности на 2-м этапе проведена подострая ингаляционная затравка белых крыс изучаемыми веществами и их бинарными смесями в течение 14 дней по 4 ч ежедневно (по 5 раз в неделю в концентрациях, превышающих гигиенический норматив стирола, ММА и НАК в воздухе рабочей зоны в 42, 22 и 40 раз соответственно) с последующей оценкой ГЗТ по провокационному внутрикожному тесту опухания лапы животного (ВТОЛ).

Статистическая обработка данных проводилась принятыми в практике медико-биологических исследований методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы Excel, Statistica 6.0. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента, Х-критерию Ван-дер-Вардена. Различия между контрольной и опытными группами считали достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Эпикутанное тестирование стиролом морских свинок продемонстрировало, что как абсолютный, так и относительный показатели ТОУ у животных опытной группы к окончанию эксперимента не имели отличий по критериям Стьюдента и Ван-дер-Вардена от контрольной группы. Это позволяет отнести стирол к веществам со слабой сенсибилизирующей способностью (4-й класс аллергенной активности). Одновременно и все другие изученные иммунологические показатели у опытных животных находились в пределах колебаний контрольных величин. Необходимо отметить, что воздействие стирола у морских свинок вызвало развитие слабо выраженных кожных реакций (1–2 балла), которые отмечались в равной степени, как в контрольной, так и в опытной группе, что свидетельствует о неспецифическом раздражающем действии на кожу препарата (таблица 1).

Внутрикожное введение морским свинкам ММА сопровождалось индукцией в организме слабой реакции ГЗТ: кожное тестирование после провокационного воздействия было положительным только у половины опытных животных, однако различия абсолютного и относительного показателя ТОУ между опытной и контрольной группами недостоверны по критериям t (1,62, P>0,05) и Х (2,3, P>0,05). Результаты ТОУ позволяют классифицировать ММА как вещество со слабой сенсибилизирующей способностью (4-й класс аллергенной активности).

Таблица 1. — Иммуноаллергологические показатели у морских свинок, сенсибилизированных внутрикожным введением веществ в ухо

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения (M±m)			
	контроль	1-я опытная группа — стирол	2-я опытная группа — ММА	3-я опытная группа — НАК
ТОУ (ГЗТ)				
- Стирол, 10^{-2} мм	2,75±0,90	4,50±1,38	–	–
Н	3/8	5/8	–	–
Балл	0,38±0,18	0,75±0,25	–	–
$t_к$ (Х)	–	1,21 (1,77)	–	–
- ММА, 10^{-2} мм	0,75±0,37	–	3,37±1,46	
Н	1/8	–	4/8	7,13±1,48**
Балл	0,13±0,13	–	0,75±0,37	7/8
$t_к$ (Х)	–		1,62 (2,3)	1,38±0,26++***
- НАК, 10^{-2} мм	1,38±0,32	–	–	5,31 (4,92)
Н	0/8	–	–	
Балл	0	–	–	
$t_к$ (Х)	–	–	–	
РСЛЛ, %				
- Ст	19,7±3,79	18,8±4,87	–	–
- ММА	7,25±3,12	–	16,1±6,65	–
- НАК	9,20±2,38	–	–	24,3±6,32**
РНДТК, сл. ед.				
- Ст	0,15±0,05	0,06±0,04	–	–
- ММА	0,28±0,10	–	0,20±0,07	–
- НАК	0,19±0,08	–	–	0,43±0,13
ЦИК, усл. ед.	78,5±2,57	72,1±4,31	82,6±4,97	86,6±2,30*
РСНСТ:				
- Ст., отн. уровень, %	32,4±5,87	32,6±2,66	–	–
индекс стимуляции, ед.	0,99±0,04	1,00±0,06	–	–
- ММА, отн. уровень, %	9,08±3,47	–	16,5±3,72	–
индекс стимуляции, ед.	0,82±0,03	–	0,97±0,02***	–
- НАК, отн. уровень, %	19,7±3,49	–	–	21,1±3,16
индекс стимуляции, ед.	0,90±0,02	–	–	1,05±0,01***
Комплементарная активность сыворотки крови, усл. ед.	122,6±6,12	120,0±9,00	123,0±12,2	118,1±2,80
Лизоцим в сыворотке крови, %	60,6±3,31	61,6±1,69	61,3±2,08	63,3±1,75
БАСК, %	89,6±2,44	88,4±2,04	90,6±2,72	84,3±3,39
НСТ-тест Спонтанный: - отн. уровень, %	33,1±2,77	33,6±6,02	23,8±3,480	15,6±3,54**

Окончание таблицы 1

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения (M±m)			
	контроль	1-я опытная группа — стирол	2-я опытная группа — ММА	3-я опытная группа — НАК
Зн-стимулирование: - отн. уровень, % - индекс стимулирования ед.	 66,8±6,45 1,25±0,03	 59,3±7,22 1,18±0,05	 43,0±3,82** 1,16±0,03*	 74,1±12,8 1,49±0,10*
Величина фагоцитарного резерва, %	33,8±4,84	23,7±5,48	19,2±3,09*	57,4±11,60

Примечания:
1 — * — Достоверные различия с контролем при P<0,05.
2 — ** — Достоверные различия с контролем при P<0,01.
3 — *** — Достоверные различия с контролем при P<0,001.
4 — ^{0} — Достоверные различия с контролем при P<0,1.
5 — $^{+}$ — Достоверные различия с контролем по критерию Х при P<0,05.
6 — $^{++}$ — Достоверные различия с контролем по критерию Х при P<0,01.
7 — Н — Числитель — количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами, знаменатель — всего в опыте.

Вместе с тем воздействие ММА на морских свинок привело к индукции в организме животных механизмов смешанного типа аллергических реакций. Это подтверждается статистически значимым возрастанием индекса специфической стимуляции кислородного метаболизма на 18,3% (P<0,001) на фоне тенденции к возрастанию в 2,22 раза (P>0,05) у опытных животных по сравнению с контрольными уровня специфического лейколизиса, а также увеличения содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунокомплексов в 1,05 раза (P>0,05). Иммунотоксическое действие ММА на фагоцитарно-клеточное звено иммунитета вызывало существенное угнетение зимозанстимулированного уровня кислородного метаболизма, что выразилось снижением относительного показателя на 36% (P<0,01) и индекса стимуляции на 8% (P<0,05). Одновременно отмечалось снижение интегрального показателя величины фагоцитарного резерва на 43% (P<0,05) и уровня продукции гранулоцитами крови оксидных радикалов на 28,1% (P<0,1) по сравнению с аналогичными показателями в контроле.

В отличие от слабой выраженности ответной реакции со стороны иммунной системы морских свинок на внутрикожное введение стандартной дозы ММА и стирола воздействие НАК вызвало развитие выраженного гипериммунного ответа, в котором были задействованы смешанные механизмы аллергических реакций.

Формирование аллергической реакции в ответ на введение НАК по клеточно-опосредованному типу проявилось у животных выраженной ГЗТ. Так, у 7 из 8 опытных животных по отношению к контрольным отмечался более высокий уровень кожных реакций, как по абсолютному показателю ТОУ (в 5,2 раза, P<0,01), так и по относительному в баллах (в 1,38 раза, P<0,01 по критерию Х). Развитие ГЗТ у 87,5% опытных животных с достоверными различиями величин относительного показателя ТОУ в опыте и контроле при P<0,01 по критерию Х позволяет дифференцировать НАК как сильный химический аллерген (1-й класс аллергенной опасности).

Величина реакции дегрануляции тучных клеток при их стимуляции НАК у опытных животных превышала уровень контрольной группы в 2,26 раза, однако различия были статистически не достоверны. В то же время у опытных животных установлены высокие уровни реакции специфического лейколизиса — в 2,64 раза больше, чем в контроле (P<0,01), а повышенное содержание в сыворотке крови циркулирующих иммунокомплексов — в 1,10 раза больше, чем в контроле (P<0,05), что свидетельствует о развитии в организме опытных животных активных механизмов аллергических реакций цитотоксического и иммунокомплексного типов.

Иммунотоксическое действие на организм НАК проявлялось также в существенном снижении у опытных животных исходного спонтанного уровня кислородного метаболизма в макрофагально-гранулоцитарных клетках крови — на 53% (P<0,001) к контролю. Со стороны фагоцитов крови при стимуляции неспецифическим активатором «кислородного взрыва», опсонизированным зимозаном, отмечался достоверный рост индекса стимулирования в 1,20 раза (P<0,05), что отразилось и на повышении величины фагоцитарного резерва гранулоцитов крови в 1,70 раза (P<0,1) по отношению к контролю.

Следовательно, в унифицированных условиях воспроизведения сенсибилизации на морских свинках установлено, что стирол, ММК и НАК активируют в организме механизмы смешанного типа аллергических реакций с превалированием гиперчувствительности замедленного клеточно-опосредованного типа, что характерно для гаптенов. Причем по частоте и выраженности формируемой в организме опытных животных ГЗТ стирол и ММА обладают слабой аллергенной активностью (4-й класс аллергенной опасности), а НАК дифференцирован как сильный аллерген (1-й класс аллергенной опасности). Одновременно установлено, что ММА и НАК проявляют иммунотоксическое действие в отношении фагоцитов крови опытных животных.

С учетом вышеизложенных результатов оценки изолированного сенсибилизирующего действия стирола, ММА и НАК в стандартных условиях внутрикожного введения морским свинкам представлялось необходимым установить особенности проявления их аллергических свойств при подостром ингаляционном поступлении в организм белых крыс, как изолировано, так и в условиях ингаляционного воздействия их бинарных смесей.

Результаты внутрикожного тестирования животных приведены в таблице 2.

Таблица 2. — Показатели сенсибилизации у белых крыс после изолированного и комбинированного подострого ингаляционного воздействия стирола, ММА и НАК

Группы сравнения	Показатели	Уровни показателей ВТОЛ (M±m)		
		НАК	ММА	стирол
1 — контрольная группа	10^{-2} мм Н Балл	3,25±1,32 0/8 0	3,67±1,11 0/9 0	7,00±1,20 2/9 0,22±0,15
2 — опытная группа НАК	10^{-2} мм Н Балл $t_к$ (X)	14,8±2,07*** 6/8 1,00±0,27**+ 3,7 (4,26)	– – – –	– – – –
3 — опытная группа ММА	10^{-2} мм Н Балл $t_к$ (X)	– – – –	8,44±2,190 4/9 0,44±0,18* 2,44 (3,01)	– – – –
4 — опытная группа стирол	10^{-2} мм Н Балл $t_к$ (X)	– – – –	– – – –	11,4±2,63 6/9 0,89±0,26* 2,23 (3,33)
5 — опытная группа НАК + стирол	10^{-2} мм Н Балл $t_к$ ($t_{2\ оп}$)	24,0±3,22*** 7/7 2,00±0,31*** 6,4 (t_2 = 2,45)	– – – –	12,1±2,930 5/7 0,86±0,260 2,11 (t_4 = 0,1)
6 — опытная группа НАК + ММА	10^{-2} мм Н Балл $t_к$ ($t_{оп.гр.}$)	9,63±2,56* 5/8 0,75±0,25** 3,0 (t_2 = 0,67)	20,8±2,47*** 8/8 1,50±0,19*** 7,89 (t_3 = 4,65)	– – – –
7 — опытная группа ММА + стирол	10^{-2} мм Н Балл $t_к$ ($t_{оп.гр.}$)	– – – –	17,3±3,86** 7/9 1,33±0,33*** 4,03 (t_3 = 2,36)	18,7±4,27* 5/9 1,22±0,43* 2,11 (t_4 = 0,72)
Примечание — Обозначения см. таблицу 1.				

Ингаляционное воздействие НАК вызывало выраженную сенсибилизацию большинства опытных животных, о чем можно судить по уровню абсолютного показателя ВТОЛ, превышавшем в 4,55 раза значение в контроле (P<0,001), а также по относительному показателю, который на 100% достоверно превышал значения контрольной группы (P<0,01 по критерию t и P<0,05 по критерию X).

На ингаляционное воздействие ММА слабые кожные реакции (в 1 балл) установлены только у 4 из 9 опытных животных. Причем уровень абсолютного показателя ВТОЛ у опытных животных превышал контрольный в 2,30 раза, однако различия были выражены статистической тенденцией (t = 1,95; P<0,1), а относительный показатель достоверно отличался только по критерию t (P<0,05), а по «жесткому» критерию X не имел существенных отличий от контроля.

Ингаляционное поступление в организм стирола сопровождалось формированием у 67% опытных животных ГЗТ (при положительных неспецифических кожных реакциях и у 2 из 9 животных контрольной группы). Причем уровень абсолютного показателя ВТОЛ у опытных животных не имел существенного превышения такового в контроле, но величина относительного показателя превышала контрольный уровень в 4,05 раза со статистической достоверностью различий по критерию t (P<0,05), но не X, что свидетельствует о более высокой сенсибилизирующей активности стирола при поступлении в организм через органы дыхания.

Следовательно, аллергенный эффект изучаемых мономеров при подостром ингаляционном поступлении в организм в основном отражает их сенсибилизирующую способность как гаптенов.

Комбинированное подострое ингаляционное воздействие бинарной смеси НАК и стирола (5-я опытная группа животных) сопровождалось значительным усилением аллергизации организма белых крыс на НАК, что отразилось на достоверном возрастании абсолютного и относительного показателей ВТОЛ при тестировании НАК опытных животных, как по отношению к контролю, так и в сравнении с опытными животными на изолированное воздействие этого вещества (P<0,001). В то же время тестирование опытных животных стиролом сопровождалось некоторым возрастанием относительного показателя ВТОЛ по отношению к контролю, тогда как статистических различий в величинах показателей ВТОЛ по сравнению с животными, подвергавшимися изолированному поступлению в организм стирола, не установлено (P<0,1). Следовательно, в данной комбинации веществ (стирол + НАК) отмечается потенцирующий характер иммуномодуляции аллергического эффекта при ингаляционном воздействии, главным образом, в отношении сильного аллергена (НАК).

Внутрикожным тестирование НАК животных, подвергавшихся подострому ингаляционному воздействию бинарной смеси НАК и ММА, установлено формирование в организме значимого гипериммунного ответа по ГЗТ, поскольку уровни абсолютного (P<0,05) и относительного (P<0,001) показателей ВТОЛ достоверно превышали таковые в контрольной группе, однако выраженность аллергического эффекта была даже несколько ниже (P>0,05), чем у опытных животных

на изолированное воздействие НАК. При внутрикожном провокационном тестировании животных тест-гаптеном ММА, наоборот, выявлено значительное усиление аллергического действия. Причем частота и выраженность показателей ВТОЛ не только существенно превышали таковые в контрольной группе животных, но и значительно превышали уровни абсолютного (в 2,46% раза, P<0,01) и относительного показателей (в 3,41 раза, P<0,001), регистрируемые у животных на изолированное ингаляционное воздействие ММА. Следовательно, ингаляционное поступление в организм бинарной смеси НАК и ММА сопровождается потенцирующим характером комбинированного аллергического эффекта за счет усиления действия более слабого аллергена ММА сильным химическим аллергеном НАК.

У белых крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию бинарной смеси ММА и стирола, установлено на тестирование ММА значительное, достоверное возрастание индукции в организме ГЗТ, регистрируемое по более высоким уровням абсолютного (P<0,01) и особенно интегрального (относительного) показателя ВТОЛ (P<0,001) по сравнению с 3-й группой опытных животных (ингаляция ММА). Выраженность аллергического эффекта на тест-гаптен стирол у животных 7-й опытной группы также несколько повышалась, хотя показатели ВТОЛ и не имели существенных различий с таковыми у животных на изолированное воздействие стирола. Следовательно, комбинированное действие смеси слабых химических аллергенов ММА и стирола также опосредуется взаимной активирующей иммуномодуляцией с потенцированием аллергического действия.

Заключение. Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. В унифицированных условиях воспроизведения и выявления сенсибилизации на морских свинках в стандартных дозах изученные вещества НАК, ММА и стирол вызывают в организме животных формирование аллергических реакций смешанного типа гипериммунного ответа с преимущественным развитием гиперчувствительности замедленного клеточно-опосредованного типа.
2. Изученные вещества дифференцированы на основании критериев классификационной оценки химических аллергенов по частоте и выраженности реакции ГЗТ следующим образом: НАК — как сильный аллерген (1-й класс аллергенной опасности), ММА и стирол — как слабые аллергены (4-й класс).
3. Выраженность аллергического действия НАК, ММА и стирола при подостром ингаляционном поступлении в организм в основном отражает степень их сенсибилизирующей способности (аллергенную активность).
4. Комбинированное ингаляционное воздействие на организм сильного аллергена НАК со слабыми аллергенами ММА или стиролом, а также воздействие бинарной смеси ММА и стирола сопровождается иммуномодулирующим действием, имеющим характер потенцирования аллергических эффектов смеси.
5. Одновременная миграция в воздушную среду комбинации изученных мономеров-аллергенов из полимерных материалов и изделий увеличивает опасность ингаляционного аллергического поражения, что следует учитывать при их гигиенической регламентации.

Литература

1. Василькевич, В.М. Изучение эмиссии химических веществ из полимерных отделочно-интерьерных материалов при различных температурных условиях моделирования / В.М. Василькевич, Л.В. Половинкин, Т.П. Крымская // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. Г.Е. Косяченко. — Минск: РНМБ, 2013. — Вып. 23. — С. 25–34.
2. Васильев, Г.А. Токсиколого-гигиенические проблемы применения полимерных материалов / Г.А. Васильев // Актуальные вопросы общей и корабельной токсикологии: науч.-практ. конф. — Спб., 1994. — С. 45.
3. Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению аллергенных свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: метод. указания № 1.1.11-12-5-2003 // Сб. офиц. док. по мед. труда и произв. санитарии / М-во здравоохр. Респ. Беларусь. — Минск, 2004. — Ч. XIV. — С. 133–156.
4. Стирол: науч. обзоры совет. лит. по токсичности и опасности химических веществ / Под общ. ред. Н.Ф. Измерова. — М.: Центр междунар. проектов ГКНТ, 1984. — 28 с.
5. Concise International Chemical Assessment Document 4 — Methyl methacrylate / World Health Organization. — Geneva, 1998.

IMMUNOTOXIC FEATURES AND ALLERGIC EFFECTS OF STYRENE, METHYL METHACRYLATE AND ACRYLONITRILE IN ISOLATED AND COMBINED INTAKE

Vasilkevich V.M., Erm G.I., Sobol Y.A.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The unified modeling conditions sensitization in guinea pigs was found that acrylonitrile is a strong allergen and styrene and methyl methacrylate are weak allergens The studied substances in the body called guinea pigs developed a mixed-type allergic reactions. If subchronic inhalation studied on white rats combined effect binary mixtures of styrene, methyl methacrylate and acrylonitrile, characterized by potentiation of allergenic effects.

Keywords: decoration and interior materials, styrene, methyl methacrylate, acrylonitrile, allergenic effects.

Поступила 12.06.2015

ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕСТАХ *IN VITRO*

Власенко Е.К., Войтович А.М., Грынчак В.А., Дудчик Н.В., Емельянова О.А.
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В экспериментах *in vitro* изучены показатели мутагенной активности перспективного регулятора роста сельскохозяйственных растений — гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты. Установлено, что препарат не вызы-

вает изменений показателей мутагенного действия, учитываемых в тесте Эймса (с метаболической активацией и без) и цитогенетических изменений в тесте хромосомных аберраций на культуре лимфоцитов человека. Изучаемое соединение оказывает бактериостатическое действие на микроорганизм S. typhimurium и цитотоксическое действие на клетки лимфоцитов человека.

Ключевые слова: гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, мутагенные свойства, тест Эймса, хромосомные аберрации.

Введение. В Институте биоорганической химии НАН Беларуси в результате разработки способа липофилизации молекулы синтетического аналога естественных метаболитов растений создан перспективный регулятор роста растений — гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ-АЛК), обладающий выраженными ростостимулирующими свойствами в отношении ряда агрокультур. В соответствии с требованиями межнационального законодательства [1] развернутая схема токсиколого-гигиенических исследований средств защиты растений включает изучение потенциальных мутагенных свойств в батарее тестов.

Цель исследования — изучение влияния ГЭ-АЛК на показатели мутагенной активности в тесте Эймса и в цитогенетическом тесте хромосомных аберраций на культуре лимфоцитов человека. Результаты экспериментов отражены в настоящей статье.

Материалы и методы. Потенциальную мутагенную активность ГЭ-АЛК изучали при помощи тест-систем в соответствии с рекомендациями [2]. Исследования были проведены на бактериальных организмах в тесте Эймса (с метаболической активацией и без) и в тесте хромосомных аберраций на лимфоцитах человека.

Для оценки мутагенной активности химических соединений в лаборатории Брюса Эймса были созданы полуколичественные и количественные тесты, наиболее распространенным из которых стал полуколичественный тест Эймса с метаболической активацией [3]. Изучение потенциальной мутагенной активности ГЭ-АЛК проведено с помощью указанной методики с применением 96-луночных микропланшетов в наборе EBPI's Muta-ChromoPlateTM. Схема теста заключается в следующем: в качестве тест-модели использовали штамм *Salmonella typhimurium TA 100*, несущий мутации ауксотрофности по гистидину и позволяющий выявлять мутации типа замены пар оснований. Наличие мутагенного эффекта регистрировали по индукции реверсий от ауксотрофности по гистидину к прототрофности у используемых штаммов.

В качестве позитивного контроля использовали соединение, индуцирующее мутации у тест-штамма — азид натрия в концентрации 0,5 мкг/100 мкл. В качестве негативного контроля, позволяющего оценить уровень спонтанных мутаций тест-культуры, выступала дистиллированная вода.

За день до исследования проводили регидратацию лиофилизированных бактерий путем добавления питательного бульона, после чего культуру инкубировали при 37°C в течение 16–18 ч. Для варианта теста без системы метаболической активации в каждую стерильную пробирку вносили 2,5 мл реакционной смеси, 5 мл раствора исследуемого вещества и 12,5 мл дистиллированной воды, а также 5 мкл питательной среды, содержащей *S. typhimurium*. Для варианта теста с полной метаболической активацией в каждую стерильную пробирку вносили 2,5 мл реакционной смеси, 2,0 мл микросомальной фракции S9, 5 мл раствора исследуемого вещества и 10,5 мл дистиллированной воды, а также 5 мкл питательной среды, содержащей *S. typhimurium*. Затем в каждую ячейку микропланшета вносили по 200 мкл полученной смеси и инкубировали при 37°C в течение 3–5 дней. Для исследования мутагенных свойств в каждом из вариантов тестирования (с метаболической активацией и без таковой) сформировано по три серии опытов с внесением ГЭ-АЛК в концентрациях 1, 10 и 100 мкг/мл, для каждой серии использовали по одному 96-луночному микропланшету.

Приготовление фракции S9 (постмитохондриальный супернатант) осуществляли из печени крыс, получавших фенобарбитал в соответствии с методической схемой индукции, предложенной В.В. Ляховичем и И.Б. Цырловым [4]. По окончании затравки выделяли печень от 5 животных, промывали в 0,1 М растворе хлорида калия, затем гомогенизировали в микроизмельчителе тканей с тефлоновым пестиком РТ-2 (Украина) в 0,1 М растворе хлорида калия, содержащем 0,1 мкМ ионола (для предотвращения перекисного окисления липидов) и 1 мг БСА (фракция IV для связывания свободных жирных кислот). Все операции проводили на льду. Полученный гомогенат печени центрифугировали при 9000 g в течение 10 мин на центрифуге Sigma 3-30K (Германия), далее надосадочную жидкость (S9 фракция) аликвотировали по 1 мл в микропробирки, которые замораживали и хранили до использования при –18°C на протяжении 1 мес.

Культивирование лимфоцитов периферической крови человека для получения метафазных пластинок с целью исследования хромосом осуществляли по микрометоду, предложенному Мурхедом с соавт. [5]. В пенициллиновые флаконы вводили 1,6 мл среды Игла (Sigma, США), 0,4 мл эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 5 мкг/мл ФГА-М (Sigma, США), по 100 ЕД пенициллина и стрептомицина, 0,2 мл цельной периферической крови, взятой из локтевой вены у здоровых доноров гепаринизированным шприцем. ГЭ-АЛК вносили в готовую культуральную смесь в стерильном физрастворе. Сформировано четыре серии опытов с четырьмя образцами донорской крови: I — контроль (внесение физраствора), II, III и IV — с внесением ГЭ-АЛК в конечной концентрации 0,05; 0,1 и 0,25 мг/мл соответственно. Флаконы помещали в термостат ТС 80М-2 (Россия) для культивирования при 37°C. Длительность инкубации до введения в культуральную смесь колхицина составила 72 ч. После введения 0,02 мкг/мл колхицина инкубация продолжалась еще 3 ч. После окончания инкубации клеточную суспензию взбалтывали, затем центрифугировали дважды с переосаждением в растворе Хенкса (Sigma, США) 6 мин при 1000 об./мин (центрифуга ОПН-3.02, Россия). Далее осадок ресуспендировали в 5 мл гипотонического (0,55%) раствора хлорида калия и оставляли при +37°C на 20 мин. После этого суспензию центрифугировали, надосадочную жидкость сливали, оставив примерно 1 мл раствора, к которому приливали 100 мкл охлажденного до 4°C свежеприготовленного фиксатора (3 части метанола и 1 часть ледяной уксусной кислоты). В этом растворе осадок ресуспендировали и добавляли, не перемешивая, по 3 мл фиксатора. Затем пробирки оставляли при 4°C на 40 мин, после чего клеточную суспензию перемешивали с верхним слоем фиксатора и выдерживали еще 10 мин в холодильнике. Полученную суспензию центрифугировали трижды по 10 мин с переосаждением в новых порциях фиксатора по 3 мл. Перед приготовлением препаратов суспензию клеток ресуспендировали в 0,5 мл свежего фиксатора. Препараты метафазных пластинок окрашивали азуром-эозином по Романовскому–Гимза. Метафазы исследовали с помощью микроскопа Axioskop40 (Carl Zeiss, Германия).

Результаты и их обсуждение. Примененные для оценки потенциальной мутагенной активности ГЭ-АЛК тест-системы являются краткосрочными, однако при этом отличаются высокой точностью и чувствительностью.

Полуколичественный тест Эймса с метаболической активацией получил наиболее широкое распространение благодаря введению в культуру микроорганизмов микросомальной фракции печени животных, что позволяет имитировать процессы превращения ксенобиотиков в мутагены и канцерогены, подобно тому, как это происходит в организме теплокровных. Такая модельная система в зависимости от применяемого типа индукторов (фенобарбитал, метилхолантрен, ß-нафтофлавон, бенз(а)пирен и т. д.) имеет особенности ферментного катализа, связанные с индукцией соответствующих изоформ цитохрома Р450 [6], что необходимо учесть при изучении конкретного соединения [7]. В нашем эксперименте выбор индуктора для теста Эймса обоснован следующим: в предварительных опытах на белых крысах установлено, что при внутрижелудочном введении в течение 30 сут ГЭ-АЛК активирует цитохром Р450 по I типу индукторов, поэтому метаболическую активацию для получения фракции S9 печени проводили фенобарбиталом.

Оценку мутагенного действия ГЭ-АЛК в тесте Эймса на микропланшетах проводили визуально. Наличие фиолетового окрашивания в лунке микропланшета свидетельствовало об отсутствии мутагенного эффекта, в то время как пожелтение лунки означало наличие реверс-мутации тест-культуры.

Количество ревертантов в контроле с дистиллированной водой в варианте теста без метаболической активации, а также в варианте теста с полной метаболической активацией находилось в пределах колебаний спонтанного уровня для штамма *S. typhimurium TA 100*. Ответ тест-штамма на стандартный мутаген также зарегистрирован в пределах уровней, характерных для применяемой методики исследований.

В сериях опыта с внесением ГЭ-АЛК в концентрации 100 мкг/мл в вариантах с метаболической активацией и без таковой наблюдали прекращение роста колоний тест-штамма (бактериостатический эффект при полном отсутствии колоний-ревертантов), в связи с чем оценку мутагенной активности при данном уровне воздействия не проводили.

Результаты оценки мутагенной активности действия исследуемого вещества в тесте Эймса без метаболической активации и с полной метаболической активацией на микропланшетах представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Результаты испытания мутагенной активности ГЭ-АЛК в тесте Эймса на микропланшетах

Серия опыта	Контроль негативный (дист. вода)	ГЭ-АЛК 1 мкг/мл	ГЭ-АЛК 10 мкг/мл	Контроль позитивный (азид натрия)
Количество лунок с колониями-ревертантами в 96-луночном микропланшете, шт.				
Вариант без метаболической активации	43	38	45	90
Вариант с метаболической активацией	46	51	49	87

Оценку генотоксического эффекта исследуемого вещества проводили путем сравнения количества лунок-ревертантов на микропланшете с анализируемым образцом с приведенным в методике EBPI's Muta-ChromoPlate™ пороговым значением, соответствующим числу лунок-ревертантов в негативном контроле. В случае если значение количества лунок с ревертантами на микропланшете с анализируемым соединением оказывалось больше либо равно указанному в методике пороговому значению, можно было утверждать, что данное вещество обладает мутагенным действием; в противном случае отмечалось отсутствие ДНК-повреждающего эффекта.

Как видно из представленных результатов, количество лунок ревертантов в исследуемых образцах колебалось в диапазоне от 38 до 51 в обоих вариантах теста. В то же время количество спонтанных мутаций на микропланшетах с негативным контролем в вариантах теста без метаболической активации и с полной метаболической активацией составляло 43 и 46 лунок соответственно. Согласно методике EBPI's Muta-ChromoPlate™, данному количеству лунок соответствовали пороговые значения 55 и 58. Так как ни одна из исследуемых концентраций ГЭ-АЛК в обоих вариантах теста по количеству лунок с ревертантами не превысила данное значение, можно сделать вывод, что анализируемое соединение не индуцировало точковые мутации типа замены пар оснований в геноме бактерий и, следовательно, не обладало генотоксическим потенциалом.

Таким образом, ГЭ-АЛК в концентрации 1 и 10 мкг/мл не вызывает появления колоний-ревертантов свыше порогового уровня, следовательно, не обладает мутагенной активностью в тесте Эймса с метаболической активацией и без таковой. В то же время применение данного препарата в концентрации 100 мкг/мл прекращает рост колоний и размножение микроорганизмов тест-штамма *S. typhimurium TA 100*.

Цитогенетический тест хромосомных аберраций на культуре лимфоцитов человека является широко распространенным методом оценки потенциального мутагенного действия химических веществ и имеет ряд важных преимуществ по сравнению с бактериальными тест-системами. Достоинства данного подхода заключаются в использовании эукариотических клеток, синхронности клеточного цикла, низком уровне спонтанных хромосомных нарушений, доступности биологического материала и применяемого оборудования, простоте приготовления препаратов. При использовании данного теста наиболее информативным является анализ клеток на стадии метафазы и сравнение уровня хромосомных аномалий в опыте и в интактном контроле.

Цитогенетические препараты, полученные в результате 72-часового культивирования лимфоцитов крови человека, имели достаточное для анализа количество метафазных пластинок с хорошей спирализацией и разбросом хромосом, удобным для исследования каждой хромосомы. В каждом опыте обрабатывали до 100 метафазных пластинок, а при меньшем их количестве принимали во внимание все имеющиеся метафазы. Таким образом, диапазон изученных концентраций ГЭ-АЛК включал дозы с заметной цитотоксичностью или снижением количества клеток в митозе.

В результате обработки контрольной серии установлен один случай хромосомного повреждения (одиночный фрагмент) при учете 100 метафаз в образце 2 (таблица 2).

Таблица 2. — Результаты изучения аберраций хромосом в клетках лимфоцитов человека при воздействии ГЭ-АЛК в течение 72 ч

№ образца	Количество хромосомных аберраций/количество метафаз			
	I контроль (физраствор)	II ГЭ-АЛК, 0,05 мг/мл	III ГЭ-АЛК, 0,1 мг/мл	IV ГЭ-АЛК, 0,25 мг/мл
1	0/100	0/100	0/100	0/100
2	1/100	0/100	0/100	0/80
3	0/100	0/100	0/100	0/75
4	0/100	0/100	0/100	0/29

Как следует из таблицы 1, ГЭ-АЛК в дозах 0,05; 0,1 и 0,25 мг/мл не вызвал увеличения числа аберрантных клеток в опытных сериях по сравнению с контрольной. При этом зарегистрировано заметное снижение количества клеток с метафазами в серии IV при воздействии ГЭ-АЛК в дозе 0,25 мг/кг. Обнаруженный эффект может быть связан как с токсическим действием изучаемого соединения на культивируемые *in vitro* лимфоциты, так и с проявлением антипролиферативных свойств ГЭ-АЛК. Последняя гипотеза не находит подтверждения при анализе лейкограммы периферической крови крыс, получавших ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте. Так, у животных, подвергавшихся воздействию токсических доз препарата (ежедневное введение дозы, кратной 1/10 от DL_{50ac}), даже при наличии летальных исходов в группе не обнаружено заметных отклонений в лейкоцитарной формуле.

Эксперименты позволяют сделать вывод об отсутствии мутагенной активности ГЭ-АЛК в тесте хромосомных аберраций на лимфоцитах человека. При этом данное соединение может оказывать цитотоксическое действие на культивируемые клетки лимфоцитов.

Заключение. В результате изучения показателей мутагенного действия установлено, что ГЭ-АЛК не способен индуцировать точковые мутации в тесте Эймса и не вызывает увеличения количества хромосомных аберраций в цитогенетическом тесте на лимфоцитах человека. Максимально испытанные концентрации препарата обладают бактериостатическим эффектом в отношении тест-штамма *S. typhimurium TA 100* и цитотоксическим действием на клетки лимфоцитов человека. Таким образом, в условиях эксперимента ГЭ-АЛК не обладает мутагенной активностью.

Литература

1. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю): утв. решением Комиссии таможенного союза 28.05.2010 № 299. Гл. II, разд. 15: Требования к пестицидам и агрохимикатам.

2. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ / Междунар. комис. по защите от мутагенов и канцерогенов окруж. среды. — М.: Медицина, 1989. — 212 с. — (Гигиен. критерии состояния окруж. среды 51 / ВОЗ).

3. Ames, B.N. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test / B.N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki // Mutat. Res. — 1975. — Vol. 31. — P. 347–364.

4. Ляхович, В.В. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков / В.В. Ляхович, В.В. Цырлов. — Новосибирск: Наука, 1981. — 240 с.

5. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood / P.S. Moorhead [et al.] // Exp. Cell Res. — 1960. — Sep. 20. — P. 613–616.

6. Kotelevtsev, S.V. Glaser Biomonitoring of Genotoxisity in Coastal Water / S.V. Kotelevtsev, L.I. Stepanova, V.M. Glaser // Biomonitoring of Coastal Waters and Estuaries / Ed. K.J.M. Kramer. — Florida: CRC Press Inc., 1993. — Vol. 127, № 11. — P. 227–245.

7. Стволинский, С.Л. Эколого-токсикологический анализ на основе биологических мембран / С.Л. Стволинский, А.М. Бейм. — М.: Изд-во МГУ, 1986. — С. 106.

STUDY OF HEXYL ESTER 5-AMINOLEVULINIC ACID MUTAGENIC ACTIVITY IN VITRO

Vlasenko E.K., Vojtovich A.M., Grynchak V.A., Dudchik N.V., Emeljanova O.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Mutagenic activity markers of perspective growth regulator — 5-aminolevulinic acid hexyl ester have been studied in vitro. It was established that the substance does not cause changes in the mutagenic effects accounted in Ames test (with and without metabolic activation) and cytogenetic changes in the chromosome aberration test on culture of human lymphocytes. The test compound has a bacteriostatic effect on *S. typhimurium* microorganism and cytotoxic effects on cells of human lymphocytes.

Keywords: hexyl ester of 5-aminolevulinic acid, mutagenic properties, Ames test, chromosomal aberration.

Поступила 15.06.2015

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЯДА ГИГИЕНИЧЕСКИХ РЕГЛАМЕНТОВ СОДЕРЖАНИЯ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОБЪЕКТАХ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Власенко Е.К., Стельмах В.А., Ильюкова И.И., Кремко Л.М., Грынчак В.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В эксперименте на лабораторных животных при различных режимах и путях воздействия изучены токсикологические параметры перспективного отечественного регулятора роста растений — гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты. Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении исследуемый препарат относится к 3-му

классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76, обладает выраженным ирритативным действием, не способен к индукции признаков раздражения кожных покровов и не обладает трансдермальной и ингаляционной токсичностью, не индуцирует аллергологически значимых проявлений при моделировании гиперчувствительности замедленного типа у белых мышей. По результатам токсиколого-гигиенической оценки обоснован ряд гигиенических регламентов в среде обитания человека.

Ключевые слова: гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, токсичность, гигиенические регламенты.

Введение. Гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ-АЛК) признан перспективным отечественным регулятором роста сельскохозяйственных растений. В целях обоснования и проведения мероприятий, направленных на защиту здоровья человека и среды его обитания еще на стадии проектирования производства, а также в соответствии с требованиями межнационального законодательства [1] необходимо выявить закономерности проявления токсических свойств ГЭ-АЛК в различных режимах и путях воздействия, а также обосновать ряд гигиенических регламентов для безопасного производства и дальнейшего его применения в сельском хозяйстве.

Цель исследования — на основе комплексной токсиколого-гигиенической оценки (результаты установления верхних параметров токсичности, оценки кумулятивных эффектов, ирритативных, местно-раздражающих, сенсибилизирующих и кожно-резорбтивных свойств и т. д.) обосновать гигиенические нормативы содержания ГЭ-АЛК в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, воде водоемов и почве, а также установить допустимую суточную дозу поступления препарата в организм человека.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 120 нелинейных белых мышах с массой тела 17–23 г, 129 рандомбредных белых крысах с массой тела 180–210 г и на 3 кроликах породы Шиншилла с массой тела 4,2–4,5 кг. Обращение с животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики [2]. Водные растворы ГЭ-АЛК получали ex tempore; к контрольным группам животных применяли аналогичную схему эксперимента с эквивалентными объемами растворителя (дистиллированной воды).

Острое отравление моделировали однократным введением ГЭ-АЛК в желудок подопытных животных с помощью иглы-зонда, последующее наблюдение продолжалось в течение 14 сут с регистрацией симптомов клинической картины отравления. Количественные параметры острой токсичности рассчитывали пробит-анализом в изложении М.Л. Беленького с уточнением характеристик потенциальной опасности смертельного отравления [3].

Кумулятивные эффекты ГЭ-АЛК по методу Lim et al. [4] оценивали на самцах белых мышей (по 20 особей в группе). Эксперимент проводили в режиме постоянного (через 4 дня) увеличения в 1,5 раза дозы препарата в течение 28 сут при первоначальной дозе, кратной 1/10 от DL_{50ac}. Оценку кумулятивных свойств по методу Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича [5] проводили путем введения фиксированных доз ГЭ-АЛК самцам белых крыс в течение 30 сут. Опыты проведены на пяти группах животных по 10 особей в каждой: I — контрольная и II, III, IV, V (крысы подвергались воздействию 1/5, 1/10, 1/20 и 1/80 от DL_{50ac} соответственно). В ходе опытов регистрировали проявления симптомов клинической картины интоксикации, изменения массы тела животных, а также сроки их гибели.

Определение степени опасности отравления при трансдермальном пути поступления проведено на 7 беспородных белых крысах-самцах, наблюдение за состоянием крыс проводили в течение 14 сут с регистрацией развития симптомов интоксикации [6].

Токсичность ГЭ-АЛК (50% водного раствора) при ингаляционном воздействии аэрозоля дезинтеграции изучали на белых мышах обоего пола (10 самцов и 10 самок) в затравочной камере объемом 250 $дм^3$. Для измерения концентрации вещества в камере с помощью аспиратора отбирали пробы воздуха. Длительность ингаляционной затравки составляла 2 ч, после чего за состоянием подопытных животных наблюдали еще в течение 14 сут [6].

Местно-раздражающие свойства изучены на 7 белых беспородных крысах-самцах; степень выраженности эритемы, величину отека кожи и его интенсивность оценивали по установленным требованиям [6].

Исследование особенностей раздражающего действия ГЭ-АЛК на слизистые оболочки глаз выполнены на кроликах-самцах. ГЭ-АЛК в количестве 50 мкл 50%-го водного раствора вносили в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кролика, левый глаз (50 мкл дистиллированной воды) служил контролем. Визуальное наблюдение за состоянием слизистых оболочек глаз кроликов проводили в течение 14 сут. Регистрировали проявление признаков раздражения слизистых оболочек глаз — гиперемии конъюнктивы и роговицы, отека век, выделений из глаза [6].

Оценку сенсибилизирующих свойств выполняли с помощью модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа [6]. Эксперимент проведен на белых беспородных мышах-самцах (по 10 особей в опытной и контрольной группах), ГЭ-АЛК растворяли в физиологическом растворе.

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При однократном внутрижелудочном введении ГЭ-АЛК самцам и самкам белых мышей в диапазоне испытанных доз от 2000 до 5000 мг/кг наблюдали признаки интоксикации в виде скованности, тремора передних и задних конечностей, нарушения координации движения («ходульная» походка), учащенного дыхания, судороги, у отдельных животных наблюдался паралич задних конечностей. Гибель наступала через 5–15 мин после введения исследуемого соединения.

При однократном внутрижелудочном введении ГЭ-АЛК самцам и самкам белых крыс в диапазоне испытанных доз от 2000 до 12500 мг/кг регистрировали следующие симптомы интоксикации: нарушение ориентировочно-координационной активности, боковое положение тела, апноэ. Гибель крыс происходила спустя 10–30 мин после введения препарата.

Основные количественные параметры и характеристики опасности потенциального отравления при однократном внутрижелудочном воздействии ГЭ-АЛК представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Параметры токсичности и потенциальной опасности острого отравления ГЭ-АЛК при однократном внутрижелудочном введении

Вид животных	Величины летальных доз, мг/кг			Показатели потенциальной опасности острого отравления	
	DL_{16}	DL_{50}	DL_{84}	S	R
Мыши, самцы	2540	3000 (2630÷3420)	3540	1,18 (0,99÷1,4)	1,39
Мыши, самки	2470	3170 (2710÷3710)	3900	1,26 (1,13÷1,41)	1,58
Крысы, самцы	6350	8800 (6560÷11800)	12500	1,41 (0,97÷2,0)	1,97
Крысы, самки	4800	7800 (5740÷10600)	12600	1,62 (1,12÷2,35)	2,63

При изучении выраженности кумулятивных эффектов ГЭ-АЛК по методу Lim et al. [4] за время опыта отмечена гибель 17 из 20 подопытных мышей. Суммарная доза на 28-е сут опыта составила 38604 мг/кг. В течение первого часа после введения массивных доз ГЭ-АЛК наблюдали развитие симптомов интоксикации, характерных для картины острого отравления. На протяжении опыта регистрировали явления алопеции и гиперемии на морде и вокруг анального отверстия. Гибель животных в контрольной группе отсутствовала. Величина среднесмертельной дозы $DL_{50subchr}$ составляет 18250 мг/кг, а величина коэффициента кумуляции (K_{cum}) — 6,1, что свидетельствует о нарастании явлений адаптации животных к токсическому действию ГЭ-АЛК в условиях дозовозрастающего воздействия токсиканта.

Исследование явлений функциональной кумуляции с использованием методической схемы Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича показало, что ежедневное введение ГЭ-АЛК в дозе 1760 мг/кг (кратной 1/5 от DL_{50ac}) привело к гибели 7 из 10 особей на 3–11-е сут эксперимента. В условиях введения ГЭ-АЛК в дозе 880 мг/кг (кратной 1/10 от DL_{50ac}) отмечен единичный случай гибели животного на 8-е сут опыта. В то же время не отмечено летальных исходов в контрольной группе и группах, получавших ГЭ-АЛК в дозах 440 и 110 мг/кг. Следовательно, в условиях ежедневного внутрижелудочного введения ГЭ-АЛК в дозе 1/5 от DL_{50ac} величина среднесмертельной дозы ($DL_{50subchr}$) составляет 14000 мг/кг, а значение коэффициента кумуляции K_{cum} равно 1,6.

Во время изучения токсических свойств ГЭ-АЛК в условиях эпикутанного воздействия после однократных аппликаций проявлений интоксикации и гибели животных зарегистрировано не было. В пересчете на массу тела подопытных животных экспозиционная доза ГЭ-АЛК составила 800 мг/кг, что является максимально возможной величиной для условий данного эксперимента. Следовательно, средняя смертельная доза при однократном нанесении на кожу животных превышает значения, принятые в качестве классификационных при отнесении веществ к 3-му классу — веществам умеренно опасным. Белые крысы, подвергнутые однократному эпикутанному воздействию ГЭ-АЛК, демонстрировали прирост массы тела на уровне 129% от значений контрольных животных, однако отличия не являются статистически значимыми. Макроскопически при аутопсии не зафиксировано существенных признаков токсического влияния препарата: состояние внутренних органов у подопытных и контрольных крыс, а также величины массы ряда их органов не имели существенных различий.

В условиях осуществления ингаляционной затравки (максимально достижимая концентрация мелкодисперстного аэрозоля дезинтеграции препарата составила 72,2 мг/м^3) и в последующие 14 сут наблюдения после воздействия ГЭ-АЛК гибель животных и признаки интоксикации отсутствовали. Мыши были подвижны, у них сохранялся нормальный уровень спонтанной двигательной активности. Животные охотно потребляли корм и воду, у них не регистрировались изменение скорости и глубины дыхания, а также цвета кожи и видимых слизистых оболочек. К окончанию эксперимента прирост массы тела животных, подвергнутых однократному ингаляционному воздействию ГЭ-АЛК, не имел достоверных отличий по сравнению с контролем. Следовательно, в агравированных условиях моделирования острого ингаляционного отравления достигнута максимально возможная концентрация водного аэрозоля дезинтеграции ГЭ-АЛК, равная 72,2 мг/м^3. Исходя из физических свойств, ГЭ-АЛК способен загрязнять воздушную среду только в виде аэрозоля дезинтеграции. В соответствии с методическими указаниями [7] достигнутый уровень воздействия препарата не может быть использован в качестве квалификационного гигиенического критерия для установления класса опасности ГЭ-АЛК при ингаляционном пути поступления.

В процессе изучения местно-раздражающего действия ГЭ-АЛК не выявлены признаки гиперемии и визуально значимые изменения статуса кожных покровов подопытных животных. При эпикутанном воздействии ГЭ-АЛК визуально на коже опытных и контрольных животных в течение всего периода наблюдения эритематозных проявлений не зарегистрировано (0 баллов при оценке степени выраженности эритемы), не зафиксировано также нарастания инструментально измеряемой толщины кожной складки животных по сравнению с фоном (градация интенсивности — отсутствие реакции, оценка отека в баллах — 0 баллов). Поверхность кожи в местах аппликаций была аналогична таковой у контроля, кожный покров не имел уплотнений, шелушений и инородных образований. Таким образом, суммарная количественная оценка степени индукции эритемы и отека для контроля и опыта при воздействии ГЭ-АЛК составляет по 0 баллов. Следовательно, в условиях, принятых для оценки кожно-раздражающего действия при тестировании на лабораторных животных [6], ГЭ-АЛК не способен к индукции выраженных местно-раздражающих свойств.

Инстилляция ГЭ-АЛК в нижний конъюнктивальный свод правого глаза в течение 1 ч у кроликов приводит к обильному слезотечению, умеренному покраснению сосудов конъюнктивы и отеку век. В результате чего наблюдались проявления блефароспазма (глаз закрыт полностью). Симптомы повреждения слизистых оболочек глаза сохранялись в течение последующих 9 дней наблюдения. Результаты изучения представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Количественная оценка ирритативного действия ГЭ-АЛК на слизистые оболочки глаз кроликов

Симптомы повреждения	Характеристика выраженности симптомов	Оценка, баллы
Гиперемия конъюнктивы	Сосуды инъецированы на протяжении 9 сут наблюдения	1
Отек век	Блефароспазм в течение 24 ч после воздействия, отек век исчезает на 5-е сут наблюдения	4
Выделения из глаза	Количество выделений увлажняет веки и окружающие ткани в 1-е сут после воздействия, выделения из глаза регистрируются на протяжении 5 сут наблюдения	3

Итоговая классификационная оценка повреждающего действия ГЭ-АЛК по суммации баллов интенсивности каждого из симптомов раздражающего действия на слизистые оболочки глаз (в сумме 8 баллов) позволяет отнести данное соединение к 3-му классу — химическим соединениям, обладающими выраженными ирритативными свойствами [6]. Вызываемый однократной инстилляцией ГЭ-АЛК местный воспалительный процесс патофизиологически характеризуется как серозный блефароконъюнктивит.

Выявление аллергизирующих свойств ГЭ-АЛК проводили на 7-е сут опыта после экспериментальной сенсибилизации в тесте опухания лапы на белых мышах (ТОЛМ). Результатами исследований установлено, что препарат не вызывает развития у белых мышей гиперчувствительности замедленного типа (таблица 3). Так, абсолютная величина отека лапы у опытных животных статистически значимо не отличалась от контрольных значений. В связи с тем, что среднегрупповой показатель отека у опытных и контрольных животных в абсолютных единицах не превышал 0,1 мм (0 баллов в опыте и контроле), количественную оценку теста опухания лапы мышей в относительных единицах (ТОЛМ, в баллах) не проводили.

Таблица 3. — Величина отека лапы при исследовании сенсибилизирующего действия ГЭ-АЛК в тесте опухания лапы у мышей, M (±95%ДИ)

Показатели индукции гиперчуствительности замедленного типа	Группы	
	контроль	опыт
Величина толщины лапы мыши до введения разрешающей дозы, мм	1,31 (1,26–1,36)	1,36 (1,32–1,39)
Величина толщины лапы мыши через 24 ч после введения разрешающей дозы, мм	1,33 (1,27–1,38)	1,39 (1,35–1,42)
Среднегрупповой показатель ТОЛМ в абсолютных единицах, 10^{-2} мм	1,6 (0,7–2,5)	2,8 (1,7–3,9)

Следовательно, ГЭ-АЛК не обладает сенсибилизирующей способностью при однократном внутрикожном введении, т. е. не индуцирует аллергологически значимых проявлений в условиях моделирования гиперчувствительности замедленного типа у белых мышей.

В соответствии с поставленной целью проведена токсиколого-гигиеническая оценка ГЭ-АЛК и обоснованы гигиенические нормативы. На первом этапе комплексного нормирования на основании полученных экспериментальных данных установлена максимально допустимая суточная доза (ДСД), сопоставление которой с суммарной величиной загрязнения объектов среды обитания человека позволит оценить уровень загрязнения ГЭ-АЛК как приемлемый и/или недопустимый для состояния здоровья населения. При определении значения ДСД исходили из величины подпороговой дозы, установленной по результатам хронического эксперимента продолжительностью 6 мес. на белых крысах, с учетом коэффициента запаса. Подпороговая доза ГЭ-АЛК составляет 11 мг/кг (установлена по лимитирующим показателям вредности функционирования центральной нервной системы: изменение поведенческих показателей и суммационно-порогового показателя) с коэффициентом запаса 100. Исходя из этих данных, на 1 кг массы человека допускается 0,11 мг ГЭ-АЛК, или с учетом средней массы 50 кг, максимально допустимое поступление ДСП (суммарное количество препарата, поступающее из разных сред) для человека не должно превышать 5,5 мг/сут.

Расчет нормативов допустимого содержания ГЭ-АЛК в объектах окружающей среды проводился с использованием физических констант (молекулярный вес 251,75 г/ммоль, температура плавления 97°С) и основных токсикометрических параметров.

При обосновании норматива ГЭ-АЛК в воде водоема принимали во внимание его физические свойства и величину ДСД (таблица 4). Нормативная величина разработана расчетным методом. Для прогноза предельно допустимой концентрации применяли уравнения, отражающие корреляционные связи между этой величиной, установленными токсикологическими параметрами (DL_{50ac}), нормативами в других объектах окружающей среды (воздух рабочей зоны), физическими константами. Подпороговая (максимальная недействующая) концентрация действующего вещества препарата в воде определялась по формуле:

$$МНК = ДСД \times A \times M / 100 \times N, \quad (1)$$

где МНК — максимально недействующая концентрация в воде;

ДСД — допустимая суточная доза для человека, мг/кг;

А — доля препарата, поступающая в организм с водой;

М — масса тела человека, кг;

N — норма водопотребления человека в течение сут, л.

Таблица 4. — Результаты расчетов величин ОДУ ГЭ-АЛК в воде водоемов

№ формулы по МУ № 1943-78	Используемый показатель	Формула и расчеты
(37)	$T_{пл.}$	lg ОДУ = – 0,45 + 0,007 $t_{пл}$ (ОДУ = 1,7)
(40)	$ЛД_{50}$	lg ОДУ = – 4,76 + 1,39 lg LD_{50} (ОДУ = 1,2)
(42)	$ПДК_{в.р.з.}$	lg ОДУ = 0,61 lg $ОБУВ_{в.р.з.}$ – 1,0 (ОДУ = 0,1)

Минимальное расчетное значение ОДУ ГЭ-АЛК — вещества, имеющего санитарно-токсикологический признак вредности, — составило 0,1 мг/дм^3. Результаты органолептических исследований воды, содержащей ГЭ-АЛК на уровне минимального расчетного значения, показали, что запах при 20 и 60°С отсутствует.

Расчетная МНК для ГЭ-АЛК составила 0,4 мг/дм^3. На основании сопоставления и сравнительной оценки прогнозного значения ОДУ, выводов по результатам органолептических исследований ориентировочно допустимая концентрация ГЭ-АЛК в воде водоемов установлена по санитарно-токсикологическому критерию вредности на уровне 0,1 мг/дм^3. МНК при этом в 4 раза превышает норматив, что свидетельствует в пользу надежности последнего. При данной величине норматива в организм человека с водой может поступить 0,3 мг ГЭ-АЛК, что составит 5,5% от допустимого суточного поступления для человека.

Важнейшим элементом комплексного гигиенического нормирования является разработка предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) действующих веществ пестицидов в воздухе рабочей зоны в условиях производства и сельскохозяйственного применения, в т. ч. расчетным методом. Прогнозные значения ОБУВ ГЭ-АЛК рассчитывали по формулам, предложенным для всех групп пестицидов (таблица 5).

Таблица 5. — Результаты расчетов величин ОБУВ ГЭ-АЛК в воздухе рабочей зоны

№ формулы по МУ № 118-0010	Используемый показатель	Формула и расчеты
(10)	$ЛД_{50}$	lg $ОБУВ_{в.р.з.}$ = 0,63 lg LD_{50} – 1,75 + f ($ОБУВ_{в.р.з.}$ = 2,14)
(70)	$ЛД_{50}$	lg $ОБУВ_{в.р.з.}$ = 0,58 lg LD_{50} – 1,96 ($ОБУВ_{в.р.з.}$ = 1,1)
(83)	$ЛД_{50}$	lg $ОБУВ_{в.р.з.}$ = 0,2 lg LD_{50} – 0,81 ($ОБУВ_{в.р.з.}$ = 0,8)

Результаты анализа полученных значений показали, что наиболее низкое расчетное значение норматива — 0,8 мг/м^3. Исходя из этого, целесообразно принять ОБУВ ГЭ-АЛК в воздухе рабочей зоны, равный 0,8 мг/м^3 (пары + аэрозоль).

Обоснование ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) ГЭ-АЛК в атмосферном воздухе населенных мест проводили по расчетам, учитывающим молекулярную массу, основные параметры токсичности и величину ОБУВв.р.з. (таблица 6).

Таблица 6. — Результаты расчетов величин ОБУВ ГЭ-АЛК в атмосферном воздухе

№ формулы по МУ 11-7-2-97	Используемый показатель	Формула и расчеты
Расчет прогнозируемых величин ОБУВ по параметрам токсичности		
(47)	$ЛД_{50}$	lg ОБУВ с.с. ат.в. = – 6,0 + 1,5 lg LD_{50} ОБУВ с.с. ат.в. = 0,16
(49)	ОБУВ в.р.з.	lg ОБУВ с.с. ат.в. = – 1,77 + 0,62 lg ОБУВ в.р.з. ОБУВ с.с. ат.в. = 0,01
Расчет прогнозируемых величин ОБУВ органического вещества по его молекулярной массе		
(51)	М.м.	lg ОБУВ с.с. ат.в. = – 8,0 lg М.м. + 17,75 + К ОБУВ с.с. ат.в. = 0,03

ОБУВ ГЭ-АЛК в атмосферном воздухе установлен на уровне расчетного значения — 0,01 мг/м^3 (преимущественное агрегатное состояние пары + аэрозоль). При данной величине ОБУВ в организм человека с атмосферным воздухом может поступить 0,2 мг ГЭ-АЛК, что составит 3,6% от допустимого суточного поступления.

Расчет ориентировочно допустимой концентрации (ОДК) ГЭ-АЛК в почве проводили по установленной величине допустимой суточной дозы (таблица 7).

Таблица 7. — Результаты расчетов величин ОДК ГЭ-АЛК в почве

№ формулы по МУ № 127-0010	Используемый показатель	Формула и расчеты
(10)	ДСД	ОДК = 0,739 + 0,161 lg ДСД (ОДК = 0,3)
(11)	ДСД	ОДК = 0,151 + 2,482 √ ДСД (ОДК = 2,5)
(12)	ДСД	ОДК = 0,225 + 13,67 • ДСД (ОДК = 2,4)

Полученное минимальное расчетное значение составило 0,3 мг/кг, что позволяет рекомендовать эту величину в качестве ОДК ГЭ-АЛК в почве. По формуле рассчитана концентрация ГЭ-АЛК в почве, которая прогнозируется при максимальной норме расхода препаративной формы:

$$C = P \times K / 200 = 0{,}045, \quad (2)$$

где P — максимальная норма расхода препарата, л/га;
K — концентрация ГЭ-АЛК в препарате, %.

Следовательно, рассчитанное значение ОДК ГЭ-АЛК в почве 0,3 мг/кг в 6,7 раза выше содержания, прогнозируемого при максимальной норме расхода препарата (1,5 л/га), что свидетельствует о невозможности превышения гигиенического норматива при соблюдении нормы расхода препарата.

Заключение. Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении среднесмертельная доза DL_{50ac} ГЭ-АЛК для мышей (самцы) составляет 3000 мг/кг, для крыс (самки) — 7800 мг/кг (3-й класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76). В тесте «субхронической токсичности» по схеме Lim et al. показана способность животных к адаптации к введению нарастающих количеств изучаемого соединения (K_{cum} = 6,1). При использовании метода Кагана и Станкевича кумулятивный эффект развивался только на фоне поступления массивных доз ГЭ-АЛК и уменьшался при снижении величины ежедневно вводимой дозы (вещество I типа кумулятивного действия). Согласно гигиенической классификации Л.И. Медведя ГЭ-АЛК относится к веществам с выраженной степенью кумуляции (K_{cum}=1,6). Экспериментально установленные закономерности проявления токсических свойств ГЭ-АЛК свидетельствуют, что при использовании принятых методических схем проведения опытов препарат не способен к индукции признаков раздражения кожных покровов и не обладает трансдермальной и ингаляционной токсичностью. ГЭ-АЛК относится к химическим соединениям, обладающим выраженным ирритативным действием (3-й класс), вызывая при однократной инстилляции серозный блефароконъюнктивит. ГЭ-АЛК не индуцирует аллергологически значимых проявлений при моделировании гиперчувствительности замедленного типа у белых мышей.

По результатам токсиколого-гигиенической оценки обоснован ряд гигиенических регламентов в среде обитания человека: ориентировочно безопасный уровень воздействия в воздухе рабочей зоны (ОБУВв.р.з.) — 0,8 мг/м^3, ориентировочно безопасный уровень воздействия в атмосферном воздухе (ОБУВс.с.) — 0,01 мг/м^3, ориентировочно допустимый уровень в воде водоемов (ОДУ в воде) — 0,1 мг/дм^3, ориентировочно допустимая концентрация в почве (ОДК в почве) — 0,3 мг/кг, а также допустимая суточная доза (вДСД, мг/кг м.т. человека) — 0,1 мг/кг.

Литература

1. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю): утв. решением Комиссии таможенного союза 28.05.2010 № 299. Гл. II, разд. 15: Требования к пестицидам и агрохимикатам.

2. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 28.03.2008 № 56. — Введ. 01.05.2008. — Минск, 2008. — 35 с.

3. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. — Рига: Изд-во Акад. наук Латв. ССР, 1959. — 115 с.

4. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / R.K. Lim [et al.] // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. — 1961. — Vol. 130, Mar 1. — P. 336–353.

5. Каган, Ю.С. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю.С. Каган, В.В. Станкевич // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. — Уфа, 1964. — С. 48–49.

6. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция: утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 14.12.04. — Минск, 2004. — 43 с.

7. Гигиенические нормативы 1.1.9-23-2002. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов: утв. постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 31.12.2002 № 149.

SCIENTIFIC BASIS OF HYGIENIC REGULATIONS OF HEXYL ESTER CONTENT OF 5-AMINOLEVULINIC ACID IN THE OBJECTS OF HUMAN ENVIRONMENT

Vlasenko E.K., Stelmakh V.A., Ilyukova I.I., Kremko L.M., Grynchak V.A.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Toxicological parameters of prospective domestic plant growth regulator — hexyl ester of 5-aminolevulinic acid in an experiment on laboratory animals in different modes and routes of exposure have been studied. It was found that after a single intragastric administration of test substance refers to III class of danger according to State Standard 12.1.007-76, and it has a strong irritative action. It is not able to induce signs of the skin irritation and has no transdermal and inhalation toxicity. It does not induce significant allergic manifestations in the simulation of delayed type hypersensitivity in white mice. A number of hygiene regulations in the human environment were justified based on the results of toxicological and hygienic assessment.

Keywords: hexyl ester of 5-aminolevulinic acid, toxicity, hygienic rules.

Поступила 15.06.2015

СТАДИЯ КОМПЕНСАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИРОВАННЫМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ: ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Глинская Т.Н.[1], Зиновкина В.Ю.[2]

[1]Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Республика Беларусь;

[2]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. С позиций промышленной токсикологии и экологической безопасности представляет интерес изучение особенностей хронической интоксикации хлорированными углеводородами и эффективности эфферентных методов, применяемых при хронической интоксикации с целью предупреждения наступления терминальной стадии.

Ключевые слова: четыреххлористый углерод, хроническая интоксикация, стадия компенсации, функциональные нарушения, эфферентная терапия.

Введение. Хроническое воздействие хлорированными углеводородами в полулетальных и более низких дозах, как правило, не приводит к тотальной гибели экспериментальных животных, а сопровождается у большинства особей развитием хронической интоксикации с патогенетически обусловленным хроническим токсическим поражением печени. Длительное отравление может привести к срыву достигнутых компенсаторных возможностей, появлению и прогрессированию цирротических изменений в пораженном органе. В последующем стадия компенсации сменяется стадией декомпенсации, которая ведет к смертельному исходу. Использование эфферентных методов на фоне продолжающейся интоксикации позволяет снизить токсическую нагрузку и отсрочить наступление стадии декомпенсации. Интерес, как с позиций промышленной токсикологии, так и экологической безопасности, представляет изучение эффективности эфферентных методов, применяемых в течение стадии компенсации хронической интоксикации хлорированными углеводородами.

Цель исследования — изучение в условиях эксперимента особенностей функциональных нарушений и эффективности эфферентного метода детоксикации — энтеросорбции — в период стадии компенсации хронического токсического поражения печени хлорированным углеводородом (четыреххлористый углерод — CCl_4).

Материалы и методы. Эксперимент проведен на белых беспородных крысах-самцах с соблюдением правил работы с использованием экспериментальных животных. Моделирование хронического токсического поражения печени осуществлялось подкожным введением масляного раствора CCL_4 по стандартной методике в течение 10 недель в дозе 0,24 г CCL_4/100 г массы [1].

Для энтеросорбции использовался углеволокнистый сорбент ваулен на основе гидратированной целлюлозы в виде 2,5% водной взвеси в разовой дозе 250 мг/кг. Курс энтеросорбции составил 7 дней.

Опытные группы включали: а) животных с моделированным хроническим токсическим поражением печени в сроке 10 недель без лечения и с курсом энтеросорбции; б) животных с более ранним сроком токсического поражения печени (26 сут) без энтеросорбции и с ней. Контролем служили здоровые интактные животные. Изучали выживаемость экспериментальных животных, активность аминотрансфераз в сыворотке крови колориметрическим дефинилгидразиновым методом, содержание веществ группы «средних молекул», степень токсичности сыворотки крови, содержание малонового диальдегида в ткани печени как вторичного продукта активации перекисного окисления липидов [1].

Учитывая важную роль лизосом гепатоцитов в процессах повреждения и репарации, определяли доступную, неседиментируемую и общую активность лизосомальных гидролаз (кислые нуклеазы, катепсин Д, бета-Д-галактозидаза) ткани печени, а также активность перечисленных лизосомальных гидролаз в плазме крови [1].

Статистическая обработка материалы проводилась с использованием критерия t Стьюдента, критерия Фишера, и критерия U (Вилкоксона–Манна–Уитни).

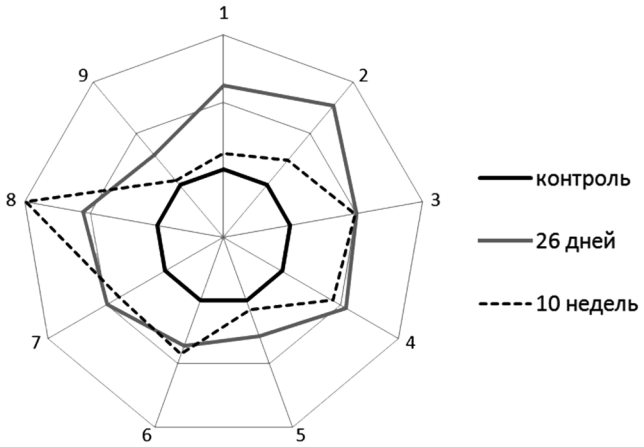
Результаты и их обсуждение. В условиях хронического эксперимента, начиная с девятой недели введения токсического агента, наблюдалось улучшение общего состояния экспериментальных животных по сравнению с предшествующим периодом (26 сут), что совпадало с многочисленными литературными данными [2, 3].

Развитие компенсаторно-приспособительных реакций на фоне продолжающегося поступления в организм токсического агента проявляется усилением детоксикационных процессов, снижением степени цитолиза в печени, улучшением функционального состояния лизосомальной системы.

Если в сроке эксперимента 26 дней содержание средних молекул в сыворотке крови превышало значение интактного контроля в 2,2 раза ($p<0,05$); показатель токсичности крови — в 2,5 раза ($p<0,05$); активность аланинаминотрасферазы — в 2,0 раза ($p<0,05$); отношение активности аланинаминотрасферазы к активности аспартатаминотрасферазы — в 2,1 раза ($p<0,05$), то на 10-й неделе эксперимента уровень тех же показателей по отношению к здоровому контролю было существенно ниже (рисунок 1).

В сроке 10-недельного моделируемого процесса содержание средних молекул в сыворотке крови превышало контрольные значения в 1,2 раза ($p<0,05$); показатель токсичности крови — в 1,5 раза ($p<0,05$); активность аланинаминотрасферазы — в 1,9 раза ($p<0,05$), отношение активности аланинаминотрасферазы к активности аспартатаминотрасферазы — в 1,9 раза ($p>0,05$).

Стадийные изменения касались и активности лизосомальных гидролаз в плазме крови. Так, в сроке эксперимента 26 дней активность лизосомальных гидролаз в плазме крови достоверно ($p<0,05$) превышала значения интактного контроля: для катепсина Д — в 2,1 раза, кислой рибонуклеазы — в 2,0 раза, кислой дезоксирибонуклеазы — в 1,7 раза, бета-Д-галактозидазы — в 1,6 раза. В сроке эксперимента 10 недель происходил дальнейший рост активности катепсина Д — в 3,0 раза по отношению к здоровому контролю ($p<0,05$), что, вероятно, связано с активным участием фермента в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, и снижение активности бета-Д-галактозидазы до практически контрольного значения (108,9%), что отражает торможение процессов лизиса галактозосодержащих гликолипидов и гликопротеидов на фоне развития компенсаторных реакций. Активность кислых нуклеаз превышала контрольные значения в 1,8 раза ($p<0,05$), практически не отличаясь от аналогичных значений на предыдущем этапе хронического эксперимента.



1 — содержание средних молекул в сыворотке крови; 2. — токсичность крови; 3 — активность аланинаминотрасферазы в сыворотке крови; 4 — отношение активности аланинаминотрасферазы к активности аспартатаминотрасферазы; 5 — содержание малонового диальдегида в ткани печени; 6 — активность кислой дезоксирибонуклеазы в плазме крови; 7 — активность кислой рибонуклеазы в плазме крови; 8 — активность катепсина Д в плазме крови; 9 — активность бета-Д-галактозидазы в плазме крови

Рисунок 1. — Показатели токсемии и активность лизосомальных гидролаз плазмы крови в условиях эксперимента при хронической интоксикации четыреххлористым углеродом (CCL_4) в сроки 26 дней и 10 недель (стадия компенсации), % к значениям интактного контроля

Содержание малонового диальдегида в ткани печени экспериментальных животных превышало аналогичное значение интактного контроля соответственно на 56,8% ($p<0,05$) при сроке эксперимента 26 дней и на 14,5% при сроке эксперимента 10 недель, что свидетельствует о частичном подавлении одного из звеньев перекисного окисления липидов в период стадии компенсации. Динамика активности лизосомальных гидролаз в ткани печени животных в ходе хронической интоксикации, вызванной четыреххлористым углеродом, приведена в таблице. При исследовании тканевых лизосомальных гидролаз было выявлено, что к 26 сут эксперимента активность ферментов выросла по отношению к интактному контролю для неседиментируемой и доступной активности кислой дезоксирибонуклеазы практически в 3,0 раза ($p<0,05$); для неседиментируемой и доступной активности кислой рибонуклеазы, неседиментируемой активности бета-Д-галактозидазы — в 1,8 раза ($p<0,05$); для неседиментируемой активности катепсина Д — в 1,4 раза ($p<0,05$), для доступной активности катепсина Д и бета-Д-галактозидазы — в 1,3 раза.

Таблица — Активность кислых гидролаз (M±m) ткани печени крыс в различные сроки хронической интоксикации CCl_4 и под влиянием энтеросорбции

Кислая гидролаза, единица активности, вид активности	Сроки хронической интоксикации CCl_4				
	контроль (n = 17)	26 дней		10 недель	
		без лечения (n = 26)	с курсом энтеросорбции (n = 24)	без лечения (n = 11)	с курсом энтеросорбции (n = 11)
Кислая дезоксирибонуклеаза, ОЕ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	15,9±1,1	48,6±3,5*	26,1±3,1#	78,6±4,2*, <	58,1±5,1
Доступная активность (ДА)	24,3±2,2	73,0±4,7*	25,6±2,9#	156,9±12,4*, <	118,1±9,7#
Общая активность (ОА)	69,2±4,2	84,4±6,4	62,9±7,3#	265,3±12,16*, <	213,0±14,5#
НА/ОА,%	23,0±4,1	57,6±2,9*	41,5±5,4#	29,6±5,7<	27,3±4,4
Кислая рибонуклеаза, ОЕ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	81,7±7,5	241,6±17,8*	209,1±14,6	153,3±8,0*, <	124,6±8,2
Доступная активность (ДА)	105,7±9,5	193,4±16,1*	142,9±13,6#	228,5±21,2*	182,8±9,9
Общая активность (ОА)	342,9±26,2	376,7±18,5	340,3±20,1	566,7±30,2*, <	483,9±21,85
НА/ОА,%	23,8±5,4	64,1±6,2*	61,4±9,1	27,1±5,1<	25,7±3,5
Катепсин Д, нМ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	0,0131±0,0009	0,0177±0,0017*	0,0106±0,0008#	0,1022±0,0117*, <	0,0720±0,0049#
Доступная активность (ДА)	0,0163±0,0015	0,0212±0,0016*	0,0185±0,0011	0,1089±0,0095*, <	0,0839±0,0098
Общая активность (ОА)	0,0512±0,0064	0,0554±0,0090	0,0711±0,0084	0,2939±0,0110*, <	0,2663±0,0209
НА/ОА,%	25,6±2,4	31,9±2,8	14,9±1,6#	34,8±4,2	27,0±4,0

Окончание таблицы

Кислая гидролаза, единица активности, вид активности	Сроки хронической интоксикации CCl_4				
	контроль (n = 17)	26 дней		10 недель	
		без лечения (n = 26)	с курсом энтеросорбции (n = 24)	без лечения (n = 11)	с курсом энтеросорбции (n = 11)
Бета-Д-галактозидаза, нМ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	20,0±2,0	33,4±2,9*	23,7±2,6#	40,1±2,8*	29,9±3,6
Доступная активность (ДА)	35,2±2,1	47,2±3,1*	23,8±2,4#	134,9±6,9*, <	85,7±10,4#
Общая активность (ОА)	87,3±4,3	118,4±5,6*	123,8±6,3	200,2±10,2*, <	158,7±11,6#
НА/ОА,%	22,9±1,8	28,2±2,0	19,1±1,8#	20,0±3,2	18,8±3,1

Примечания:
1 — * — Достоверность различий с контролем (p<0,05).
2 — < — Достоверность различий с предшествующим сроком хронической интоксикации CCl_4.
3 — # — Достоверность различий с группой животных без лечения.

Такая направленность изменений отражает выраженность реакций повреждения на начальных этапах эксперимента (срок 26 дней). При этом общая активность изучаемых гидролаз возрастала незначительно.

Состояние мембран лизосом, учитываемое по отношению неседиментируемой активности к общей активности гидролаз, характеризовалось резким повышением проницаемости для всех изучаемых ферментов и ростом соотношения: для кислой дезоксирибонуклеазы — в 2,5 раза (p<0,05), кислой рибонуклеазы — в 1,7 раза (p<0,05), катепсина Д — в 1,3 раза (p<0,05). Подобная реакция свидетельствует также о значительной степени повреждения лизосомальных мембран.

Что касается 10-недельного срока эксперимента, то развитие компенсаторных реакций на данной стадии патологического процесса сопровождалось улучшением функционального состояния лизосомальной системы печени и уменьшением степени проницаемости лизосомальных мембран, активизацией синтетических процессов, о чем свидетельствовал рост общей активности гидролаз и сохранение высокой неседиментируемой и доступной активности ферментов, оптимизация значений отношения неседиметируемой активности к общей активности изучаемых гидролаз.

По сравнению с группой интактного контроля регистрировались следующие изменения изучаемых показателей. Уровень общей активности гидролаз вырос по отношению к интактному контролю для катепсина Д — в 1,37 раза (p<0,05); кислой дезоксирибонуклеазы — в 2,8 раза (p<0,05), бета-Д-галактозидазы — в 1,47 раза (p<0,05). Степень превышения значений контроля для неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы составила 3,9 раза (p<0,05), доступной активности кислой дезоксирибонуклеазы — 3,2 раза (p<0,05), неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы — 1,9 раза (p<0,05), неседиментируемой активности бета-Д-галактозидазы и катепсина Д — 1,8 раза (p<0,05), доступной активности бета-Д-галактозидазы — 1,7 раза (p<0,05). Проницаемость мембран лизосом, оцениваемая по отношению неседиметируемой активности к общей активности, характеризовалась снижением показателя для кислой дезоксирибонуклеазы до 143,0% контроля (p<0,05), для катепсина Д — до 126,5% (p<0,05), для бета-Д-галактозидазы — до 122,4% (p<0,05). Такая динамика свидетельствует об увеличении стабильности лизосомальных мембран на стадии компенсации патологического процесса (хронической интоксикации хлорированным углеводородом).

Курсовая энтеросорбция (7 дней) на данном этапе моделируемого хронического токсического поражения печени (10 недель) сопровождалась заметным терапевтическим эффектом, хотя и менее выраженным, чем при энтеросорбции в сроке токсического поражения 26 дней (при оценке по степени снижения по сравнению с нелечеными животными).

На фоне курса энтеросорбции в сроке хронического токсического поражения печени 10 недель содержание средних молекул в сыворотке крови достигало 110,0% значения контроля (в сроке 26 дней — 148,0%); показатель токсичности крови — 118,0% (в сроке 26 дней — 138,0%); активность аланинаминотрасферазы — 128,0% (в сроке 26 дней — 136,0%); отношение активности аланинаминотрасферазы к активности аспартатаминотрасферазы — 140,0% (в сроке 26 дней — 146,0%). Результаты представлены на рисунках 2 и 3.

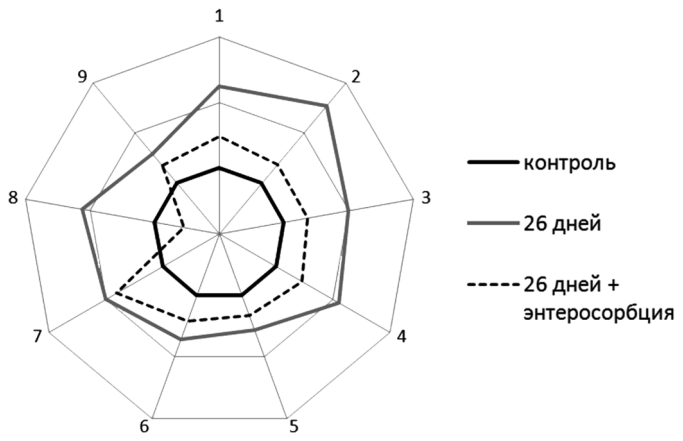
По сравнению с досорбционным уровнем (10 недель) показатели уменьшились соответственно на 20,0% (содержание средних молекул); на 23,6% (показатель токсичности крови); на 28,6% (активность аланинаминотрасферазы); на 31,2% (отношение активности аланинаминотрасферазы к активности аспартатаминотрасферазы).

Активность лизосомальных гидролаз в плазме крови после курса энтеросорбции достоверно снизилась только для катепсина Д (в 1,4 раза).

Активность тканевых гидролаз на фоне эфферентной терапии характеризовалась снижением уровней неседиментируемой и доступной активности в 1,3–1,6 раза. Доступная активность бета-Д-галактозидазы уменьшилась в 1,6 раза (p<0,05), неседиментируемая активность катепсина Д и кислой дезоксирибонуклеазы снизилась в 1,4 раза (p<0,05), неседиментируемая активность бета-Д-галактозидазы, доступная активность катепсина Д и кислой дезоксирибонуклеазы — в 1,3 раза (p<0,05).

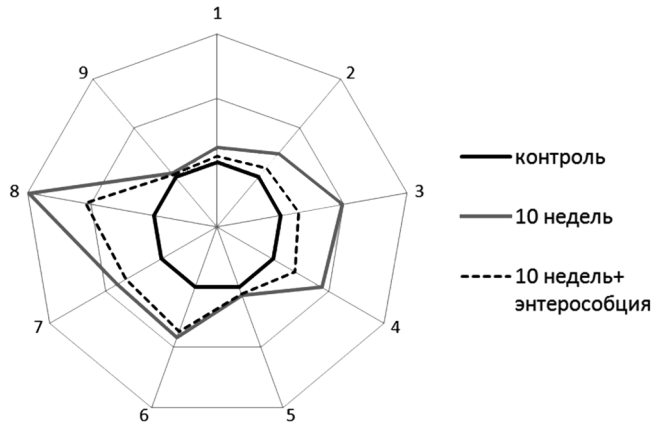
Значения общей активности гидролаз не имели достоверных изменений с досорбционным уровнем за исключением общей активности бета-Д-галактозидазы, которая уменьшилась в 1,3 раза (p<0,05).

Изменения соотношения неседиментируемой активности к общей активности лизосомальных гидролаз на фоне энтеросорбции сопровождались снижением значений показателя, что является косвенным признаком увеличения стабильности лизосомальных мембран.



1 — содержание средних молекул в сыворотке крови; 2 — токсичность крови; 3 — активность аланинаминотрасферазы в сыворотке крови; 4 — отношение активности аланинаминотрасферазы к активности аспартатаминотрасферазы; 5 — содержание малонового диальдегида в ткани печени; 6 — активность кислой дезоксирибонуклеазы в плазме крови; 7 — активность кислой рибонуклеазы в плазме крови; 8 — активность катепсина Д в плазме крови; 9 — активность бета-Д-галактозидазы в плазме крови

Рисунок 2. — Показатели токсемии и активность лизосомальных гидролаз плазмы крови в условиях эксперимента при хронической интоксикации четыреххлористым углеродом (CCL_4) в срок 26 дней и под влиянием энтеросорбции, % к значениям интактного контроля



1 — содержание средних молекул в сыворотке крови; 2. — токсичность крови; 3 — активность аланинаминотрасферазы в сыворотке крови; 4 — отношение активности аланинаминотрасферазы к активности аспартатаминотрасферазы; 5 — содержание малонового диальдегида в ткани печени; 6 — активность кислой дезоксирибонуклеазы в плазме крови; 7 — активность кислой рибонуклеазы в плазме крови; 8 — активность катепсина Д в плазме крови; 9 — активность бета-Д-галактозидазы в плазме крови

Рисунок 3. — Показатели токсемии и активность лизосомальных гидролаз плазмы крови в условиях эксперимента при хронической интоксикации четыреххлористым углеродом (CCL_4) в сроке 10 недель и под влиянием энтеросорбции, % к значениям интактного контроля

Заключение. Таким образом, энтеросорбция на стадии компенсации хронической интоксикации четыреххлористым углеродом хотя и оказывает умеренный по степени выраженности эффект, тем не менее позволяет снизить токсическую нагрузку, улучшить показатели эндотоксемии, снизить степень выраженности цитолитических процессов и перекисного окисления липидов, улучшить функциональное состояние лизосомальной системы печени экспериментальных животных, в т. ч. за счет повышения стабильности лизосомальных мембран и более активного включения лизосом в процессы синтеза, о чем свидетельствуют более высокие значения общей активности гидролаз. Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Стадия компенсации при хронической интоксикации четыреххлористым углеродом имела место на 10-й неделе эксперимента и характеризовалась, несмотря на продолжающееся поступление в организм токсического агента, определенным усилением детоксикационных процессов, снижением степени цитолиза в печени, улучшением функционального состояния ее лизосомальной системы, торможением процессов перекисного окисления липидов по сравнению с предшествующим этапом эксперимента, соответствующим стадии повреждения.

2. Детоксикационные мероприятия (курсовой энтеросорбции) в период стадии компенсации хронической интоксикации четыреххлористым углеродом оказывают умеренный терапевтический эффект (по сравнению с эффектом, регистрируемым на более раннем этапе моделируемой патологии — 26 дней).

3. Эффект эфферентной терапии на стадии компенсации проявляется дополнительным улучшением со стороны показателей эндотоксемии, цитолиза, перекисного окисления липидов в ткани печени, снижением степени гиперферментемии и улучшением функционального состояния лизосомальной системы печени (рост общей активности гидролаз, повышение стабильности мембран лизосом для большинства изучаемых ферментов). Такое действие курсовой энтеросорбции позволяет стабилизировать течение моделируемой патологии и отсрочить наступление стадии декомпенсации.

Литература

1. Хронические поражения печени холестатической и токсической природы (Патогенетические аспекты) / А.А. Кривчик [и др.]; под общ. ред. А.А. Кривчик, Ф.И. Висмонта. — Минск, 2004. — 184 с.

2. Влияние сезонных биоритмов на перекисное окисление липидов у крыс с интоксикацией тетрахлорметаном / С.В. Скупневский [и др.] // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 11, ч. 5. — С. 843–846.

3. Функционально-метаболические показатели печени взрослых и старых крыс в условиях интоксикации тетрахлорметаном / В.Н. Чернов [и др.] // Family Health m the XXI Century Oncology – XXI Century: Materials of XI Intern. Sci. Conf. & II Intern. Sci. Oncolog. Conf., 24.04.2007–02.052007, Netherlands-Germany-France. — Пермь: Изд-во «ПОНИЦАА», 2007. — С. 294–297.

THE STAGE OF COMPENSATION IN CHRONIC CHLORINATED HYDROCARBONS INTOXICATION: PARTICULARITIES OF FUNCTIONAL DISORDERS AND THE EFFICIENCY OF DETOXICATION THERAPY

Glinskaya T.N.[1], Zinovkina V.Yu.[2]

[1]State Institution "Republican Scientific & Practical Center for Transfusiology & Medical Biotechnologies", Minsk, Republic of Belarus;

[2]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

From the standpoint of industrial toxicology and environmental safety it is interested to study the particularities of chronic intoxication with chlorinated hydrocarbons and the efficiency of the efferent methods used in chronic intoxication in order to prevent the onset of decompensate stage. The purpose of the research is the study of the particularities of functional disorders during the stage of compensation in chronic liver toxicity caused by chlorinated hydrocarbon (carbon tetrachloride — CCl_4) in experimental conditions and the study of the efficiency of efferent detoxication method — enterosorption.

Keywords: carbon tetrachloride, chronic intoxication, the stage of compensation, functional disorders, efferent therapy.

Поступила 19.06.2015

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЛИСЬ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КАНЦЕРОГЕННЫХ НИТРОЗАМИНОВ В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕСЯЦЕВ

Григоренко Л.Е., Спасская Ю.С., Молдавская Н.Б., Баленко Н.В., Соверткова Л.С.

Государственное учреждение «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

Реферат. Изучены показатели неспецифической резистентности организма животных при воздействии предшественников нитрозаминов — нитрита натрия и тетрациклина.

Показано, что изолированное поступление нитрита натрия в дозах 20 и 100 мг/кг приводит к снижению количества естественных киллеров, увеличению процента нейтрофилов только в конце 3-го мес.

Комбинированное действие нитрита натрия в дозах 20, 50 и 100 мг/кг и тетрациклина в дозе 20 мг/кг вызывало более существенные изменения показателей неспецифического иммунитета на ранних сроках, и их спектр расширялся к концу 3-го мес. Кроме уменьшения количества естественных киллеров установлено повышение числа нейтрофилов, в т. ч. сегментоядерных, на фоне снижения их функциональной активности, развитие гиперчувствительности замедленного типа.

Ключевые слова: показатели иммунитета, нитрит натрия, тетрациклин, экспериментальные животные.

Введение. Одной из важнейших проблем на сегодняшний день остается решение вопросов формирования онкологической патологии, обусловленной факторами окружающей среды. Данные, представленные в современной научной литературе, свидетельствуют, что вопрос влияния канцерогенноопасных факторов окружающей среды в различных дозах на иммунную систему с помощью изучения состояния отдельных звеньев иммунитета и неспецифических факторов защиты организма представляет большой интерес для широкого круга специалистов, которые разрабатывают мероприятия по профилактике рака [1, 3].

Процесс диагностики нарушений функций иммунной системы — это факторный системный анализ всех имеющихся изменений с целью выделения первично поврежденного звена функциональной системы, ее вторичных системных последствий и компенсаторных перестроек [4]. Как известно, первыми участниками непосредственной защиты организма при поступлении чужеродных агентов являются факторы неспецифической защиты, запуская механизм дальнейших иммунологических реакций, определяющих исход борьбы. Таким образом, неспецифическая резистентность является основой для иммунного ответа организма на определенное внешнее воздействие, что делает актуальными исследования состояния показателей иммунитета, а изучение отдельных конкретных эффектов поможет специалистам приблизиться к пониманию комплексного и системного характера влияния среды на иммунитет.

Цель исследования — изучение состояния показателей неспецифической резистентности организма животных при воздействии предшественников нитрозаминов — нитрита натрия и тетрациклина.

Материалы и методы. Исследования проводились на 49 белых беспородных крысах, которые в течение 3 мес. подвергались изолированному и комбинированному влиянию нитрита натрия (НН) в дозах 20, 50 и 100 мг/кг и тетрациклина (ТЦ) в дозе 20 мг/кг. Выбор доз для эксперимента базируется, прежде всего, на создании условий, которые приводят к образованию канцерогенных нитрозаминов в живом организме по данным исследований, представленных в литературе [3]. С другой стороны, учитывались реальные уровни этих веществ в окружающей среде, которые могут попадать в организм. Вещества поступали в организм животных перорально в виде примесей к стандартному рациону. Крысы были поделены на 7 групп: 1-я группа — интактные животные; 2А группа получала НН в дозе 20 мг/кг; 2Б группа — НН в дозе 100 мг/кг; 3-я группа — ТЦ в дозе 20 мг/кг; 4-я группа — НН в дозе 20 мг/кг и ТЦ в дозе 20 мг/кг; 5-я группа — НН в дозе 50 мг/кг и ТЦ в дозе 20 мг/кг; 6-я группа — НН в дозе 100 мг/кг и ТЦ в дозе 20 мг/кг.

Постановка иммунологических тестов осуществлялась через 7 дней, 1 и 3 мес. после воздействия веществ. При выборе методов придерживались рекомендаций ВОЗ и Минздрава Украины по изучению иммунотоксического действия химических соединений [5]. В работе были использованы следующие методы: определение содержания естественных киллеров, эозинофилов, моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов, в т. ч. палочко- и сегментоядерных; реакция фагоцитоза; реакция торможения распластывания макрофагов. Расчет и анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых в медико-биологических исследованиях статистических методов (t-критерия Стьюдента).

Результаты и их обсуждение. Среди показателей врожденного иммунитета одно из центральных мест принадлежит макрофагам. Они принимают участие в иммунном ответе на всех его этапах: от осуществления немедленной защитной реакции до вступления в действие специфических механизмов иммунитета, участия в процессинге и презентации антигена, выполнения эффекторных функций в результате активации цитокинами. Среди эффекторных функций особенно важны противоопухолевая и бактерицидная формы активности. Зная, что основным механизмом защиты против опухолевых клеток является формирование реакции гиперчувствительности клеточного типа, нами была изучена возможность развития реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) под воздействием различных доз нитрита натрия и тетрациклина.

При постановке реакции торможения распластывания макрофагов не было выявлено уменьшения функциональной активности клеток под влиянием сывороток крови животных всех исследуемых групп (таблица 1). Величины индекса торможения составляли 0,82–0,88, что свидетельствует об отсутствии развития ГЗТ.

Таблица 1. — Результаты торможения распластывания макрофагов у крыс через 7 дней после воздействия тетрациклином и нитритом натрия

Группа животных	Индекс торможения распластывания макрофагов*
1-я (контроль)	–
2А	0,80
2Б	0,82
3-я	0,80
4-я	0,88
5-я	0,82
6-я	0,83
Примечание — * — Индекс торможения <0,8 — реакция положительная.	

Исследование состояния наибольшей популяции гранулоцитов (нейтрофилов) у подопытных животных через 1 мес. показало снижение их количества и функциональной активности в 4 и 6-й группах (таблица 2). По сравнению с контролем у животных 4-й группы наблюдалось уменьшение абсолютного количества нейтрофилов (соответственно $(3,50\pm0,30)\times10^9$/л и $(2,15\pm0,27)\times10^9$/л, $p<0,05$), активных фагоцитов (соответственно $(3,19\pm0,26)\times10^9$/л и $(2,02\pm0,25)\times10^9$/л, $p<0,05$). Снижение абсолютного количества фагоцитирующих клеток по сравнению с интактным контролем наблюдалось и у животных 6-й группы (соответственно $(2,38\pm0,14)\times10^9$/л и $(3,19\pm0,26)\times10^9$/л, $p<0,05$).

Определение реакции гиперчувствительности замедленного типа через 1 мес. после изолированного приема ксенобиотиков позволило установить, что сыворотки крови животных 2А, 2Б и 3-й групп в присутствии антигена *in vitro* не вызывали снижения функциональной активности макрофагов (их способности к распластыванию) по сравнению с контролем. Однако индекс торможения распластывания клеток-мишеней в группах, получавших комбинированно нитрит натрия в дозах 20, 50 и 100 мг/кг и тетрациклин в дозе 20 мг/кг, был меньше 0,8 и составил в 4 и 5-й группах 0,79, а в 6-й — 0,78, что свидетельствовало о развитии слабой ГЗТ.

Результаты исследований, полученные через 3 мес. после изолированного и комбинированного влияния на крыс тетрациклином и нитритом натрия, свидетельствуют, что при увеличении срока воздействия наблюдается большая динамика изменений показателей неспецифической резистентности, а также регистрируются они и у животных, которые получали меньшие дозы изученных веществ.

Так, у крыс 2А группы, которые перорально получали нитрит натрия в дозе 20 мг/кг, наблюдалось увеличение содержания сегментоядерных нейтрофилов (19,14±0,74%) и общего количества нейтрофилов (23,14±0,55%) по сравнению с контролем (соответственно 15,29±0,52 и 18,86±0,46%, $p<0,05$) (таблица 3).

Анализ изменений у животных 2Б группы, получавших перорально самую высокую дозу НН (100 мг/кг), позволил установить достоверное снижение числа естественных киллеров (1,29±0,18 против 2,14±0,26% в контроле), повыше-

ние нейтрофильных гранулоцитов (в 2Б группе — 24,86±1,06%, в 1-й группе — 18,86±0,46%), в т. ч. сегментоядерных (20,86±1,25%), у интактных животных — 15,29±0,52%.

Таблица 2. — Показатели неспецифической резистентости крыс через 1 мес. после воздействия тетрациклином и нитритом натрия

Группа животных	Естественные киллеры, %	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	Нейтрофилы		Количество фагоцитирующих клеток	
						%	$\times 10^9$/л	%	$\times 10^9$/л
1-я контроль	1,00±0,22	2,86±0,40	14,86±1,58	2,57±0,30	1,00±0,01	17,71±1,36	3,50±0,30	91,43±1,65	3,19±0,26
2А	0,86±0,14	3,57±0,37	16,57±1,49	3,00±0,44	0,86±0,14	20,14±1,32	3,66±0,22	91,14±0,96	3,34±0,22
2Б	0,86±0,26	3,00±0,49	15,43±1,15	2,86±0,46	1,00±0,01	18,43±1,34	3,32±0,50	93,29±0,97	3,11±0,48
3-я	1,00±0,22	3,00±0,49	17,00±1,53	2,71±0,29	1,00±0,01	20,00±1,72	2,63±0,22	93,29±0,99	2,45±0,21
4-я	0,71±0,18	3,14±0,26	15,43±0,90	2,29±0,42	1,00±0,01	18,57±0,84	*2,15±0,27	93,86±0,91	*2,02±0,25
5-я	1,00±0,22	3,43±0,37	16,57±1,32	2,43±0,30	1,00±0,01	20,00±1,23	2,71±0,21	91,29±0,84	2,48±0,19
6-я	0,86±0,26	3,86±0,34	16,86±0,88	3,14±0,26	1,00±0,01	20,71±0,81	2,72±0,19	88,00±1,59	*2,38±0,14
Примечание — * —Указаны достоверные различия по сравнению с 1-й контрольной группой (p<0,05).									

Таблица 3. — Показатели неспецифической резистентости крыс через 3 мес. после воздействия тетрациклином и нитритом натрия

Группа животных	Естественные киллеры, %	Палочкоядерные нейтрофилы,%	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	Нейтрофилы		Количество фагоцитирующих клеток	
						%	$\times 10^9$/л	%	$\times 10^9$/л
1-я контроль	2,14±0,26	3,57±0,30	15,29±0,52	2,29±0,29	1,14±0,14	18,86±0,46	4,27±0,54	85,00±0,58	3,65±0,48
2А	*1,29±0,18	4,00±0,31	*19,14±0,74	3,00±0,44	1,14±0,14	*23,14±0,55	3,71±0,47	82,86±0,91	3,07±0,40
2Б	*1,29±0,18	4,00±0,31	*20,86±1,25	3,14±0,34	1,00±0,001	*24,86±1,06	3,17±0,35	82,29±1,57	2,59±0,28
3-я	1,57±0,20	3,86±0,34	*18,43±0,65	2,0±0,22	1,0±0,001	*22,29±0,61	*2,14±0,29	*90,0±0,69	*1,93±0,27
4-я	*1,29±0,18	3,29±0,29	*21,57±1,25	2,71±0,42	1,0±0,001	*24,86±1,08	*2,50±0,22	*77,0±1,0	*1,92±0,18
5-я	1,29±0,29	*4,71±0,29	*20,86±0,74	3,00±0,49	1,0±0,001	*25,43±0,78	*2,28±0,25	*82,57±0,84	*1,88±0,21
6-я	*1,14±0,14	4,25±0,48	*24,43±1,11	2,86±0,34	1,0±0,001	*28,29±0,97	*2,60±0,26	*79,57±1,65	*2,07±0,22
Примечание — * — Указаны достоверные различия по сравнению с 1-й контрольной группой (p<0,05).									

При изучении состояния нейтрофильных гранулоцитов у крыс 3-й группы, получавших изолированно тетрациклин в дозе 20 мг/кг, наблюдалось достоверное уменьшение их абсолютного числа — (2,14±0,29)×10^9/л, в контроле — (4,27±0,54)×10^9/л. Однако относительное количество нейтрофилов (22,29±0,61%), в т. ч. СЯН (18,43±65%), и их фагоцитарная активность (90,0±0,69%) достоверно были выше, чем у интактных животных (соответственно 18,86±0,46; 15,29±0,52 и 85,00±0,58%).

Также установлено, что продление срока экспозиции до 3 мес. приводило к нарастанию изменений среди показателей неспецифических факторов защиты организма и у животных 4-й группы, которые подвергались комбинированному воздействию нитритом натрия (20 мг/кг) и тетрациклином (20 мг/кг). У них наблюдалось снижение количества естественных киллеров — 1,29±0,18%, в контроле — 2,14±0,26%, что может негативно повлиять на противоопухолевую защиту. В то же время у крыс этой группы выявлено уменьшение абсолютного числа ((2,50±0,22)×10^9/л) и увеличение процента нейтрофильных гранулоцитов (24,86±1,08%) по сравнению с животными 1-й группы (соответственно (4,27±0,54)×10^9/л и 18,86±0,46%, p<0,05). При этом фагоцитарная активность нейтрофилов была подавлена, о чем свидетельствует достоверно сниженное абсолютное ((1,92±0,18)×10^9/л) и относительное (77,0±1,0%) количество фагоцитов (у интактных крыс соответственно (3,65±0,48)×10^9/л и 85,00±0,58%).

Воздействие на животных тетрациклином (20 мг/кг) в комбинации с нитритом натрия (50 мг/кг) приводило к достоверному снижению абсолютного количества нейтрофилов и их функциональной активности (соответственно (2,28±0,25)×10^9/л и (1,88±0,21)×10^9/л) по сравнению с таковыми в контроле (соответственно (4,27±0,54)×10^9/л и (3,65±0,48)×10^9/л). При этом процент нейтрофилов у животных 5-й группы (25,43±0,78%), в т. ч. сегментоядерных (20,86±0,74%) и палочкоядерных (4,71±0,29%), был достоверно выше, чем у животных 1-й группы (соответственно 18,86±0,46; 15,29±0,52 и 3,57±0,30%).

У крыс 6-й группы, получавших в комбинации с тетрациклином дозу нитрита натрия (100 мг/кг), сдвиги в системе неспецифических факторов защиты организма характеризовались снижением количества естественных киллеров (1,14±0,14%, у интактных животных (2,14±0,26%), а также абсолютного числа нейтрофильных гранулоцитов ((2,60±0,26)×10^9/л, в контроле — (4,27±0,54)×10^9/л, p<0,05). Процент же нейтрофилов в 6-й группе (28,29±0,97%), в т. ч. СЯН (24,43±1,11%), был достоверно выше, чем в контроле (соответственно 18,86±0,46 и 15,29±0,52%), в то время как их фагоцитарная активность была снижена: в 6-й группе — 79,57±1,65%, в 1-й группе — 85,00±0,58%, p<0,05.

Определение гиперчувствительности замедленного типа после 3-го мес. перорального воздействия ксенобиотиков показало, что только сыворотки крови животных 6-й группы в присутствии антигена вызывали уменьшение функциональной активности макрофагов — их способности к распластыванию. Индекс торможения распластывания был ниже 0,79, что свидетельствует о развитии слабой гиперчувствительности замедленного типа.

Анализ динамики изменений показателей неспецифической резистентности организма животных, подвергавшихся изолированному воздействию нитрита натрия в дозах 20 и 100 мг/кг (2А и 2Б группы) в течение 3 мес. эксперимента, позволил выявить следующие особенности в зависимости от дозы химического соединения и срока действия. Так, у крыс этих опытных групп изменения регистрировались только в конце 3-го мес., а именно: снижение числа естественных киллеров и увеличение процента нейтрофилов, в т. ч. и сегментоядерных.

Несколько иная динамика иммунотоксических эффектов прослеживалась у животных, подвергавшихся комбинированному воздействию НН и ТЦ в различных дозах (4, 5 и 6-я группы) по сравнению с животными 2А и 2Б групп. Так, сопоставляя количество и характер отклонений, которые регистрировались уже через 1-й мес. в показателях неспецифической резистентности организма животных, потреблявших смесь химических соединений, можно отметить более существенные изменения, чем при их изолированном влиянии. В частности, в 4, 5 и 6-й группах через 1 мес. отмечалось снижение абсолютного количества нейтрофильных гранулоцитов и их фагоцитарной активности. Также регистрировалось развитие гиперчувствительности замедленного типа. К концу 3-го мес. к указанным выше изменениям присоединились еще и уменьшение числа естественных киллеров, повышение процента нейтрофилов, в т. ч. СЯН, тогда как фагоцитарная их активность оставалась подавленной, что, возможно, может указывать на нарушение дифференциации клеток в костном мозге, а также активацию гранулоцитарного ростка гемопоэза.

Таким образом, продление срока экспозиции предшественников нитрозаминов до 3-х мес. приводило к расширению спектра сдвигов в системе неспецифических факторов защиты организма по сравнению с 1 мес. воздействия. Результаты исследований показали, что характер и выраженность эффектов зависят от дозы и времени воздействия исследуемых веществ (нитрит натрия, тетрациклин).

Полученные нами результаты соответствуют современным представлениям о негативных последствиях хронического действия изученных соединений на организм и подтверждают результаты исследований относительно их неблагоприятного воздействия на врожденный неспецифический иммунитет [6]. Данные литературы показывают, что способность моноцитов, макрофагов, нейтрофилов стимулировать прогрессию опухолевого процесса прежде всего обусловлена их возможностью индуцировать воспаление. Несмотря на то, что определенный уровень интенсивности воспаления во многих случаях — реакция адаптации организма, в последнее время в литературе все чаще появляются данные, что воспаление является одним из важных факторов, способствующих прогрессии злокачественных новообразований [7]. Эпидемиологические данные, накопленные за два последних десятилетия, свидетельствуют, что хроническое воспаление, индуцированное биологическими, химическими и физическими факторами, способствует развитию по крайней мере 15% случаев всех форм рака. Микроокружение опухоли, которое формируется преимущественно клетками воспаления, рассматривается в качестве главного участника неопластического процесса, развития пролиферации, выживания и миграции необластных клеток [7].

Заключение. В результате исследований были установлены особенности состояния показателей неспецифической резистентности организма животных при воздействии предшественников нитрозаминов — нитрита натрия и тетрациклина — в зависимости от дозы и времени воздействия. Полученные данные позволили сделать следующие выводы:

1. Изолированное поступление нитрита натрия в дозах 20 и 100 мг/кг в организм лабораторных животных приводит к снижению числа естественных киллеров и увеличению количества нейтрофилов, в т. ч. и сегментоядерных, только в конце 3-го мес.

2. Воздействие смеси химических соединений (нитрит натрия в дозах 20, 50 и 100 мг/кг и тетрациклин в дозе 20 мг/кг) на организм в более ранние сроки (через 1 мес.) вызывает снижение абсолютного количества нейтрофильных гранулоцитов и их фагоцитарной активности, развитие гиперчувствительности замедленного типа по сравнению с их изолированным влиянием. Через 3 мес. определялось расширение спектра сдвигов в системе неспецифических факторов защиты организма за счет уменьшения числа естественных киллеров, повышения процента нейтрофилов, в т. ч. сегментоядерных, на фоне снижения их функциональной активности.

Литература

1. Гранов, А.М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // Вопр. онкологии. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 401–409.

2. Malmberg, K.J. Effective immunotherapy against cancer: A question of overcoming immune suppression and immune escape / K.J. Malmberg // Cancer Immunol. Immunother. — 2004. — Vol. 53. — P. 879–892.

3. Експериментальне вивчення кількісних параметрів синтезу канцерогенних N-нітрозамінів із їх хімічних попередників / І.О. Черниченко та ін. // Гігієна населених місць: зб. наук. праць. — Київ, 2005. — Вип. 45. — С. 169–174.

4. Борисов, А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы / А.Г. Борисов // Мед. иммуннология. — 2013. —Т. 15, № 1. — С. 45–50.

5. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: метод. рекомендації / Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України; розроб. М.Г. Проданчук та інш. // Зб. норм. док. з охорони здоров'я. — К., 2003. — № 8 (31). — С. 149–168.

6. Мальцева, В.Н. Общие закономерности в изменениях функциональной активности нейтрофилов при росте in vivo опухолей разной иммуногенности / В.Н. Мальцева, Н.В. Авхачева, В.Г. Сафронова // Иммунология. — 2009. — № 2. — С. 116–119.

7. Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — Киев: Наук. думка, 2005. ——791с.

INDICATORS OF CONGENITAL NONSPECIFIC IMMUNITY EXPERIMENTAL ANIMALS ARE EXPOSED TO PRECURSORS OF CANCIROGENIC NITROSAMINES WITHIN 3 MONTHS

Grigorenko L.E., Spasska Y.S., Moldovska N.B., Balenko N.V., Sovertkova L.S.
State Institution "A.N. Marzeyev Institute for Hygiene & Medical Ecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The aim of the work was to study the state of nonspecific resistance of animals under the influence of precursors of nitrosamines — sodium nitrite and tetracycline.

The expose shown that isolated entry of the sodium nitrite dose (20, 100 mg/kg) leads to the development to reduce the number of the natural killer cells and increasing numbers of neutrophils only at the end of the 3rd month.

Combined effects of the sodium nitrate in dose (20, 50, 100 mg/kg) and tetracycline in dose (20 mg/kg) was causing a significant changes in the indices of nonspecific immunity in the early stages, and their range expanded by the end of the 3rd month. Besides reducing the number of the natural killer cells, were found an increasing in the number of neutrophils, including segmented, on the background to decline their functional activity, development of delayed-type hypersensitivity.

Keywords: indicators of innate immunity, sodium nitrite, tetracycline, experimental animals.

Поступила 12.06.2015

ДОПУСТИМОЕ СУТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ПЕСТИЦИДОВ С ПРОДУКТАМИ ПИТАНИЯ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ НА ЧЕЛОВЕКА

Клочкова О.П.
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Среди большого разнообразия факторов, формирующих потенциальный риск воздействия пестицидов на человека, одним из основных является поступление остаточных количеств пестицидов в организм человека с продуктами питания. С целью установления возможности применения пестицидов на широком спектре сельскохозяйственных культур проведен расчет допустимого суточного поступления фунгицида Луна Транквилити, КС в организм человека.

Ключевые слова: средства защиты растений (пестициды), фунгициды, допустимое суточное поступление остаточных количеств пестицидов.

Введение. Высокий уровень развития сельского хозяйства в Республике Беларусь, растущие потребности населения в разнообразных продуктах питания связаны со значительными объемами применяемых средств защиты растений (пестицидов) в сельском хозяйстве и животноводстве.

Существуют особенности распределения пестицидов в сырье: в овощах, фруктах и ягодах пестициды в основном концентрируются в кожуре и на ее поверхности, проникая в сам плод в очень малых количествах; у цитрусовых, бананов, груш и яблок при очищении происходит максимальное (от 50 до 100%) освобождение растения от пестицидов. Особенно рекомендуется очищение от кожуры таких овощных культур, как картофель, огурцы и помидоры, а также удаление наружных листьев капусты и других листовых овощей. Во многих странах яблоки, прежде чем положить на хранение, покрывают слоем воска с добавлением фунгицидов. Это покрытие позволяет долго сохранять окраску фруктов и значительно повышает срок их хранения [1, 2].

При больших объемах и разнообразии применяемых средств защиты растений одновременно растет и расширяется устойчивость к ним вредителей и сорной растительности. Таким образом, на смену старым, проверенным и эффективным в прошлые годы пестицидам, приходят новые химические композиции с расширенным спектром воздействия. Появление новых действующих веществ в мире пестицидов всегда привлекает внимание производителей сельскохозяйственной продукции, которые в максимально короткое время находят их широкое применение на практике.

Поступление остаточных количеств пестицидов в организм человека с продуктами питания, а также посредством других объектов окружающей среды, является одним из факторов риска воздействия пестицидов на человека.

Цель исследования — расчет допустимого суточного поступления остаточных количеств фунгицида Луна Транквилити, КС в организм человека при расширении сферы применения на томатах и сливах.

Материалы и методы. Расчет допустимого суточного поступления остаточных количеств фунгицида Луна Транквилити, КС в организм человека с продуктами питания проведен на основании данных изучения остаточных количеств действующих веществ фунгицида флуопирама и пириметанила в сельскохозяйственной продукции с учетом разработанных гигиенических нормативов, а также в соответствии с общепринятыми в токсикологической практике методами [3, 4].

Результаты и их обсуждение. Расчет допустимого суточного поступления действующих веществ фунгицида Луна Транквилити, КС проводился в связи с предполагаемым расширением сферы его применения на томатах и сливах. При расчете использовались наибольшие значения по результатам определения остаточных количеств действующих веществ фунгицида в сельскохозяйственной продукции, также учитывался предел обнаружения.

Допустимая суточная доза флуопирама составляет 0,012 мг/кг массы тела в день, или 0,72 мг/чел./сут (допустимое суточное поступление — далее ДСП). Принято считать, что с пищевым рационом в организм человека может поступить до 70% остатков пестицидов, обнаруживающихся во всех средах. Тогда расчетное безопасное поступление флуопирама с пищевыми продуктами составит 0,504 мг/чел./сут.

Среднесуточное потребление слив составляет 0,07 кг/сут. Если предположить, что в сливах будут присутствовать остаточные количества флуопирама на уровне 0,7 мг/кг, их фактическое поступление в организм человека может составить 0,049 мг, что соответствует 6,8% от ДСП и 9,72% от расчетного безопасного допустимого поступления с пищевыми продуктами (0,504 мг/чел./сут).

Среднесуточное потребление томатов составляет 0,12 кг/сут. Если предположить, что в томатах будут присутствовать остаточные количества флуопирама на уровне 0,9 мг/кг, их фактическое поступление в организм человека может составить 0,108 мг, или 15% от ДСП и 21,4% от расчетного безопасного допустимого поступления с пищевыми продуктами (0,504 мг/чел./сут).

Фунгицид первоначально был рекомендован к применению на яблоках, среднесуточное потребление которых составляет 0,125 кг/сут. Если предположить, что в яблоках будут присутствовать остаточные количества флуопирама на уровне 0,5 мг/кг, их фактическое поступление в организм человека может составить 0,0625 мг, или 8,68% от ДСП и 12,4% от расчетного безопасного допустимого поступления с пищевыми продуктами (0,504 мг/чел./сут).

Всего с продуктами питания может поступить 0,2195 мг/кг флуопирама, что составит 30,48% от ДСП. Предельно допустимая концентрация флуопирама в воде водоемов составляет 0.001 мг/дм^3, ориентировочный безопасный уровень воздействия флуопирама в атмосферном воздухе рассчитан на уровне 0,0001 мг/м^3. Установлено, что с водой и атмосферным воздухом флуопирам может поступить в количестве 0,003 (0,42% от ДСП) и 0,00002 мг/кг (0,003% от ДСП) соответственно.

Таким образом, возможное суточное поступление флуопирама в организм человека с пищевыми продуктами (яблоки, сливы, томаты), водой, воздухом при принятых максимально допустимых уровнях остаточных количеств для яблок 0,5 мг/кг, плодовых косточковых (слив) 0,7 мг/кг, томатов 0,9 мг/кг составит 0,2225 мг, или 30,9% от ДСП флуопирама для человека со средней массой 60 кг.

Фунгицид включает в свой состав два действующих вещества. Таким образом, допустимое суточное поступление остаточных количеств в организм человека должно быть рассчитано и для второго действующего вещества.

Допустимая суточная доза пириметанила составляет 0,2 мг/кг массы тела в день, либо 12,0 мг/чел./сут (ДСП для пириметанила).

Учитывая тот факт, что с пищевым рационом в организм человека может поступить до 70% остатков пестицидов, обнаруживающихся во всех средах, расчетное безопасное поступление пириметанила с пищевыми продуктами составит 8,4 мг/чел./сут.

В сутки норма потребления слив для человека является 0,07 кг. Если предположить, что в сливах будут присутствовать остаточные количества пириметанила на уровне 4,0 мг/кг, их фактическое поступление в организм человека может составить 0,28 мг, или 2,3% от ДСП и 3,3% от расчетного безопасного допустимого поступления с пищевыми продуктами (8,4 мг/чел./сут).

Среднесуточное потребление томатов составляет 0,12 кг/сут. Если предположить, что в томатах будут присутствовать остаточные количества пириметанила на уровне 0,7 мг/кг, их фактическое поступление в организм человека может составить 0,084 мг, что соответствует 0,7% от ДСП и 1,0% от расчетного безопасного допустимого поступления с пищевыми продуктами (8,4 мг/чел./сут).

Среднесуточное потребление яблок составляет 0,125 кг/сут. Если предположить, что в яблоках будут присутствовать остаточные количества пириметанила на уровне 7,0 мг/кг, их фактическое поступление в организм человека может составить 0,875 мг, или 7,3% от ДСП и 10,42% от расчетного безопасного допустимого поступления с пищевыми продуктами (8,4 мг/чел./сут).

Всего с продуктами питания может поступить 1,24 мг/кг пириметанила, что составит 10,3% от ДСП. Ориентировочный допустимый уровень пириметанила в воде составляет 0,01 мг/дм^3, ориентировочный безопасный уровень воздействия пириметанила в атмосферном воздухе установлен на уровне 1,4 мг/м^3. Рассчитано, что с водой и атмосферным воздухом пириметанил может поступить в организм человека в количестве 0,03 (0,25% от ДСП) и 0,28 мг/кг (2,3% от ДСП) соответственно.

Таким образом, возможное суточное поступление пириметанила в организм человека с пищевыми продуктами (яблоки, сливы, томаты), водой, воздухом при принятых максимально допустимых уровнях остаточных количеств для слив 4,0 мг/кг, томатов 0,7 мг/кг составит 1,55 мг, или 12,9% от ДСП пириметанила для человека со средней массой 60 кг.

Суточное поступление остаточных количеств фунгицида Луна Транквилити, КС в организм человека при его применении на яблоках, сливах, томатах с учетом разработанных гигиенических нормативов является допустимым и не повлечет за собой ухудшения состояния здоровья населения.

Заключение. Фрукты, овощи, соки и многие другие продукты питания являются для человека источником необходимых для жизнедеятельности организма витаминов, микро- и макроэлементов, питательных веществ. Нельзя допустить, чтобы наравне с полезными элементами в организм человека попадали токсичные соединения, в т. ч. и пестициды.

Поступление остаточных количеств пестицидов в организм человека с продуктами питания, а также посредством других объектов окружающей среды, является одним из факторов риска их воздействия на человека. Расчет допустимого суточного поступления пестицидов в организм человека на этапе расширения сферы применения средств защиты растений на новые культуры позволяет установить фактическое количество пестицидов, которое может попасть в организм человека, а также провести необходимые корректирующие мероприятия по спектру сельскохозяйственных культур, на которых может применяться новый пестицид.

Допустимое суточное поступление для конкретного активного действующего вещества пестицида рассчитывается с учетом допустимой суточной дозы, максимально допустимого уровня остаточных количеств в продукции, а также других гигиенических нормативов, величина которых зависит, в первую очередь, от токсикологических свойств веществ.

Таким образом, научно обоснованное применение пестицидов на строго ограниченном спектре культур с расчетом допустимого суточного поступления позволит снизить вклад такого фактора риска воздействия на человека, как воздействие остаточных количеств пестицидов посредством продуктов питания.

Литература

1. Говорушко, С.М. Экологическое сопровождение хозяйственной деятельности / С.М. Говорушко. — Владивосток: Дальнаука, 2003. — 271 с.

2. Криштопенко, С.В. Парадоксальная токсичность / С.В. Криштопенко, М.С. Тихов, Е.Б. Попова. — Н.Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 2001. — 164 с.
3. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю): утв. решением Комиссии таможенного союза 28.05.2010 № 299.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — Киев, 1988.

ACCEPTABLE DAILY INTAKE OF PESTICIDE RESIDUES FROM FOOD AS ONE OF THE RISK FACTORS OF THE IMPACT OF PESTICIDES ON HUMAN

Klochkova O.P.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

One of the main factors shaping the potential risk impact of pesticides on humans is the receipt of residual quantities of pesticides in the human body with food. With the aim of establishing the possibilities of application of pesticides on a wide range of crops was calculated acceptable daily income of fungicide Luna Tranquility, SC in the human body.
Keywords: plant protection products (pesticides), fungicides, acceptable daily intake of pesticide residues.

Поступила 16.06.2015

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Клочкова О.П.
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В ходе токсикологических исследований установлено, что поверхностно-активное вещество (адъювант) «Спрей-Ейд» по параметрам острой пероральной и дермальной токсичности относится к малоопасным веществам, обладает слабым раздражающим действием на кожные покровы лабораторных животных (1-й класс опасности).
Ключевые слова: средства защиты растений (пестициды), адъювант.

Введение. Одновременно с интенсификацией агропроизводства и широким внедрением механизированных технологий выращивания и уборки сельскохозяйственных культур растут объемы использования химических препаратов для защиты растений. Однако применение пестицидов в больших объемах способствует загрязнению ими как выращенной продукции, так и окружающей среды, накоплению токсинов в растениях, почве, водоемах и приводит к материальному ущербу. Поэтому при применении пестицидов необходимо использовать те препараты, которые имеют высокую эффективность действия и минимальное воздействие на окружающую среду. В системе применения химических средств защиты растений определяющим является их грамотное внесение и экономическая эффективность самого процесса применения пестицидов. Качество внесения пестицидов определяют по степени густоты покрытия каплями листья растений, дисперсностью распила, сносом препарата ветром, равномерностью внесения рабочего раствора на обрабатываемую площадь.

Одним из факторов эффективного действия пестицидов является качество опрыскивания. В результате научных исследований установлено, что в зависимости от способа выполнения опрыскивания количество препарата, который попадает на растения и проявляет свою защитное действие, колеблется от 10 до 90%, а остальное наносит вред окружающей среде и приводит к излишним затратам средств на химическую защиту.

Существует ряд природных и биологических факторов, которые влияют на эффективность рабочего раствора пестицидов, а именно: сток капель с листьев, смывание их дождем, поверхностное натяжение капель, испарение воды из рабочего раствора при высокой температуре и низкой влажности, наличие кутикулы на листьях, а также качество воды и др. Меньшие размеры капель обеспечивают лучшее покрытие рабочим раствором поверхности растений и проникновение в клетки листьев. Одновременно с уменьшением размера капель снижается степень оседания препарата на поверхности листьев, т. е. возрастает его снос ветром и испарения в атмосферу, уменьшает эффективность использования препарата [1].

Комплексные токсиколого-гигиенические исследования средств защиты растений (пестицидов) являются обязательными и проводятся на этапах предварительных и поисковых изысканий производителями, а также специалистами профильных лабораторий исследовательских центров при проверке соответствия пестицидов требованиям технических нормативных правовых актов.

Токсикологические исследования любого рода вспомогательной химической продукции, которая применяется совместно с пестицидами при их внесении на поля, также должны быть обязательными. Если по токсикологическим параметрам вспомогательное вещество окажется более токсичным и опасным, чем основной пестицид, вред от данной совместной обработки сельскохозяйственных культур может превышать пользу.

Крайне необходимым являются не только исследования по изучению параметров острой токсичности, но и экспертиза материалов по оценке отдаленных эффектов, поведению в объектах окружающей среды и метаболизму в организме теплокровных животных.

Совместное применение различных химических веществ при обработке сельскохозяйственных культур может оказывать влияние на накопление остаточных количеств пестицидов в продуктах питания, а также на скорость осаждения пестицидов в воздухе, задержке на кожных покровах и слизистых оболочках работников, задействованных в сельском хозяйстве, что потребует, в свою очередь, разработки корректирующих и профилактических мероприятий.

Цель исследования — токсикологические исследования применяемого совместно с пестицидами поверхностно-активного вещества (адъюванта) «Спрей-Ейд» для установления параметров острого токсического действия.

Материалы и методы. В токсикологических экспериментах на молодых половозрелых белых крысах-самцах с массой тела 200–220 г проведены исследования поверхностно-активного вещества (адъюванта) «Спрей-Ейд» при однократном внутрижелудочном введении, при однократном нанесении на кожные покровы лабораторных животных в соответствии с общепринятыми в токсикологической практике методами [3]. Исследования на животных проведены с соблюдением принципов биоэтики.

При установлении параметров острой пероральной токсичности каждую дозу адъюванта испытывали на 6 животных при внутрижелудочном введении с последующим наблюдением в течение 14 сут. Обязательно учитывали характер симптомов интоксикации, количество погибших животных, срок их гибели.

При оценке воздействия на кожные покровы лабораторных животных адъювант наносили однократно в дозе 20 мг/см^2 на выстриженные участки кожи спины белых крыс площадью 16 см^2 при экспозиции 4 ч.

Для определения среднесмертельной дозы при накожном пути поступления адъювант наносили на выстриженные участки спины белых крыс размером 4×5 см в дозе 2500 мг/кг веса животного.

Оценка полученных результатов по установлению среднесмертельных доз при внутрижелудочном и накожном путях поступления проведена в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.007-76 [2], выраженность кожно-раздражающего действия при их однократном местном воздействии — согласно инструкции 1.1.11-12-35-2004 [3].

Результаты и их обсуждение. При изучении острой пероральной токсичности использовали поверхностно-активное веществ (адъювант) «Спрей-Ейд» в нативном виде в дозах 1000; 1500; 2500 и 5000 мг/кг. Были зафиксированы следующие проявлениями острой интоксикации: заторможенность, снижение реакции на внешние раздражители, угнетение общей активности. В процессе наблюдения гибели животных не наблюдалось.

Среднесмертельная доза (DL_{50}) при внутрижелудочном введении адъюванта «Спрей-Ейд» составила более 5000 мг/кг. Это позволяет отнести данное вещество при введении в желудок к малоопасным соединениям (4-й класс опасности) [2].

При однократном воздействии поверхностно-активного вещества «Спрей-Ейд» на кожные покровы лабораторных животных выявлено слабое кожно-раздражающее действие (среднегрупповой балл выраженности отека и эритемы — 0,6; 1-й класс опасности) [3].

Среднесмертельная доза (DL_{50}) при нанесении на кожу адъюванта «Спрей-Ейд» составила более 2500 мг/кг (4-й класс опасности) [3].

Заключение. Изученное поверхностно-активное вещество (адъювант) «Спрей-Ейд» по параметрам острой пероральной и дермальной токсичности относится к 4-му классу опасности в соответствии с классификацией ГОСТ 12.1.007-76 [2], обладает слабым раздражающим действием на кожные покровы лабораторных животных (1-й класс опасности согласно требованиям инструкции 1.1.11-12-35-2004 [3]).

Адъювант «Спрей-Ейд» может применяться в качестве вспомогательного вещества совместно с пестицидами при обработке сельскохозяйственных культур с обязательным использованием индивидуальных средств защиты кожных покровов.

Литература

1. Поверхностно-активные вещества [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://sovxoz.com/. — Дата доступа: 17.06.2015.

2. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

3. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131. — Минск, 2004. — 43 с.

TOXICOLOGICAL STUDIES OF AUXILIARY SUBSTANCES USED IN AGRICULTURE

Klochkova O.P.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

In the course of toxicological studies found that a surfactant (adjuvant) "Spray-Aid" on the parameters of acute oral and dermal toxicity refers to low-hazardous substances, slightly irritating to the skin of laboratory animals (1st class of danger).

Keywords: plant protection products (pesticides), surfactant.

Поступила 18.06.2015

БЕЛКОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА И СТИРОЛА

Колеснёва Е.В., Богданов Р.В., Ушков А.А., Соболь Ю.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучено изолированное и комбинированное влияние формальдегида и стирола на количественный и качественный состав белковых фракций сыворотки крови крыс при ингаляционном воздействии в течение 60 дней. Как формальдегид, так и стирол в изучаемых концентрациях не вызывали достоверных изменений состава белковых фракций сыворотки крови лабораторных животных. Комбинированное действие формальдегида и стирола приводило к снижению альбумин-глобулинового коэффициента. При этом наблюдалось увеличение общего белка в сыворотке крови крыс за счет повышения содержания фракции α_1-глобулинов.

Ключевые слова: крысы, белковые фракции сыворотки крови, альбумин, глобулины, формальдегид, стирол.

Введение. В настоящее время в жилищном строительстве, в отделке квартир и при создании интерьеров широко используются полимерные материалы. Однако с гигиенической точки зрения материалы на основе полимеров являются источником выделения в окружающую среду низкомолекулярных соединений, входящих в их состав, которые способны оказывать негативное влияние на организм. Среди таких мигрирующих соединений ведущими являются формальдегид и стирол. Очевидно, что воздействию формальдегида и стирола подвергаются также работники строительной, химической, нефтехимической отрасли, занятые в производстве полимерных, лакокрасочных материалов.

Многочисленные экспериментальные исследования биологического действия формальдегида и стирола свидетельствуют об их потенциальной опасности для организма. Данные низкомолекулярные мономеры способны оказывать общетоксическое действие на живые организмы, обладают раздражающим, аллергенным и канцерогенным эффектом, вызывают нейродегенеративные и пищеварительные расстройства [1, 2].

С учетом того, что в современных условиях человек ежедневно подвергается комплексному воздействию многочисленных ксенобиотиков, особый интерес для гигиены представляет изучение комбинированного действия химических веществ на организм. Известно, что белковые компоненты крови выполняют многочисленные функции: участвуют в поддержании гомеостаза, транспортируют ионы и органические вещества, обеспечивают иммунную защиту организма, обладают ферментативной и гормональной активностью. В связи с этим исследования белковой картины сыворотки (плазмы) крови являются одним из наиболее распространенных биохимических анализов, позволяющих оценить физиологическое состояние организма. Одним из методов исследования количественного соотношения фракций общего белка сыворотки крови является гель-электрофорез, который позволяет определить белковые фракции в виде полос различной ширины с характерным, специфичным для каждого типа белка местоположением в геле. Для определения доли каждой фракции в общем количестве белка денситометрически оценивают интенсивность полос.

Обычно методом электрофореза выделяют 5–6 стандартных фракций: 1 — альбумины и 4–5 фракций глобулинов (α_1-, α_2-, β- и γ-глобулины, иногда отдельно выделяют фракции β_1- и β_2-глобулинов). Фракция альбуминов однородна, в норме составляет до 60% от общего количества белка.

Глобулиновые фракции по составу более разнообразны. Фракция α_1-глобулинов включает в себя такие белки острой фазы, как α_1-антитрипсин, α-кислый гликопротеин, α_1-липопротеины, протромбин и транспортные белки: тироксинсвязывающий глобулин, транкортин. Во фракцию α_2-глобулинов входят α_2-макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин, аполипопротеин В, участвующие в развитии инфекционных и воспалительных реакций, транспорте липидов. Основными компонентами фракции β-глобулинов являются трансферрин (белок-переносчик железа), гемопексин (связывает гем, предотвращая его выведение почками и потерю железа), компоненты комплемента (участвующие в реакциях иммунитета), бета-липопротеины (участвуют в транспорте холестерина и фосфолипидов) и часть иммуноглобулинов. Фракция γ-глобулинов состоит из иммуноглобулинов, (IgG, IgA, IgM, IgE), функционально представляющих собой антитела, обеспечивающие гуморальный иммунитет.

Различные острые и хронические воспалительные процессы и опухолевые заболевания сопровождаются изменением нормального соотношения белковых фракций. Отсутствие какой-либо полосы может указывать на дефицит белка, что наблюдается при иммунодефицитах или недостаточности альфа-1-антитрипсина. Избыток какого-либо белка сопровождается увеличением интенсивности соответствующей полосы [3, 4].

Цель исследования — оценка влияния изолированного и комбинированного действия формальдегида и стирола на состав белковых фракций сыворотки крови лабораторных животных.

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на лабораторных половозрелых нелинейных крысах (Rattus rattus L.) (n = 24), которые в течение 60 дней подвергались ингаляционной затравке формальдегидом, стиролом и их комбинацией. В опыте использовали концентрации изучаемых веществ на уровне порога их хронического действия: формальдегид — 5,1±0,3 мг/м^3 (1-я группа, n = 6), стирол — 50,2±1,9 мг/м^3 (2-я группа, n = 6); 3-я группа (n = 6) животных подвергалась затравке смесью формальдегида и стирола в указанных концентрациях. Контрольную группу (n = 6) составили крысы, содержащиеся в стандартных условиях и не подвергавшиеся ингаляционному воздействию. Эксперименты осуществляли с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986).

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку крови животных, которую получали по общепринятой методике. Концентрацию белка в сыворотке крови определяли с использованием набора реагентов для определения концентрации общего белка биуретовым методом «Общий белок-Витал» (фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн», РФ) согласно протоколу фирмы-изготовителя. Качественный и количественный состав белковых фракций сыворотки крови оценивали методом гель-электрофореза в нативных условиях согласно методике Ciftci G. et al. [5] с незначительными модификациями. Образцы сыворотки крови в буфере, содержащем 0,062 М Трис-HCl, 10% (объем/объем) глицерин и 0,0002% (вес/объем) бромфенолового синего, разделяли с использованием 7,5% вертикальных полиакриламидных гелей толщиной 1 мм при силе тока 20 мА/гель. Визуализацию белковых полос в гелях осуществляли методом окрашивания *Coomassie Brilliant Blue* R-250 (40% (объем/объем) метанола/5% (объем/объем) уксусной кислоты/0,1% (вес/объем) Coomassie R-250). Для анализа окрашенные гели сканировали при помощи системы гель-документации ChemiDoc MP Systems (фирмы «Bio-Rad», США) и статистически анализировали с использованием компьютерной программы «Image Lab» (фирмы «Bio-Rad», США).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Достоверность различий определяли параметрическим методом с использованием t-критерия Стьюдента и считали их достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы было обнаружено, что в образцах сыворотки крови крыс 3-й группы, подвергавшихся обработке комбинацией формальдегида и стирола, количество общего белка (81,98±2,65 г/л) достоверно отличалось от образцов контрольной группы крыс, тогда как данный показатель в 1 и 2-й группах животных не отличался

от контроля, который составил 73,07±1,22 г/л (таблица 1). Такое изменение уровня содержания общего белка сыворотки крови может быть обусловлено изменением как количественного, так и качественного состава белков крови и имеет важное клинико-диагностическое значение.

Таблица 1. — Показатели белкового состава крови крыс при ингаляционном воздействии формальдегида, стирола и их комбинации

Группы	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Альбумин/глобулины
Контрольная группа	73,07±1,22	40,26±3,30	1,23±0,15
1-я группа (формальдегид)	74,57±5,27	42,13±3,95	1,3±0,21
2-я группа (стирол)	72,83±4,31	40,27±2,03	1,24±0,09
3-я группа (формальдегид + стирол)	81,98±2,65*	43,12±2,54	1,11±0,07*
Примечание — * — Статистически значимые различия по отношению к контрольной группе при $p<0,05$.			

Для анализа количественного и качественного состава основных фракций белка крови были получены протеинограммы образцов сыворотки крови. В ходе работы были подобраны условия для разделения основных фракций крови методом гель-электрофореза в полиакриламидном геле, что позволило четко визуализировать 5 основных фракций: фракцию альбуминов и 4 фракции глобулинов — α_1, α_2, β, γ, а также дополнительную фракцию преальбуминов. Результаты количественного анализа протеинограмм представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Процентное содержание белковых фракций в сыворотке крови крыс при ингаляционном воздействии формальдегида, стирола и их комбинации

Группы	Преальбумин, %	Альбумин, %	Глобулины, %			
			α_1	α_2	β	γ
Контрольная группа	2,33±0,31	55,1±4,5	9,23±3,03	10,8±2,3	10,63±2,9	11,91±2,28
1-я группа (формальдегид)	2,17±0,91	56,5±5,3	8,72±1,38	13,18±3,19	9,11±1,32	10,32±1,86
2-я группа (стирол)	2,03±0,99	55,3±2,8	9,25±2,73	11,92±3,75	9,7±1,82	11,8±3,3
3-я группа (формальдегид + стирол)	2,03±0,63	52,6±3,1	13,93±1,35*	8,96±2,44	9,61±4,34	9,87±4,28
Примечание — * — Статистически значимые различия по отношению к контрольной группе при $p<0,05$.						

Исходя из относительного количества альбумина, определенного денситометрически, на протеинограммах образцов сыворотки крови крыс (таблица 2), было рассчитано его абсолютное содержание (таблица 1). Как видно из представленных результатов, содержание альбумина в контрольной группе животных составило 40,26±3,30 г/л. Достоверных отличий по данному показателю в экспериментальных группах не наблюдалось. В то же время у крыс 3-й группы, подвергавшихся воздействию комбинации формальдегида и стирола, наблюдалось достоверное снижение альбумин-глобулинового коэффициента ($p<0,05$), который составил 1,11±0,7 (1,23±0,15 — в контрольной группе). Полученные результаты согласуются с данными Ивановой с соавт. (2013), которые продемонстрировали, что введение крысам CCl4, вызывающего острое токсическое повреждение печени, также приводило к снижению АГК [6].

Необходимо отметить, что АГК представляет собой отношение количества альбуминов к количеству глобулинов в биологических жидкостях и рассматривается как интегральная оценка протеинограмм. В крови величина АГК в норме относительно постоянна [4]. Снижение АГК характерно для многих патологических состояний и может быть связано как с увеличением абсолютного количества глобулинов (при острых и хронических воспалительных процессах), так и с уменьшением абсолютного количества альбуминов (при циррозе печени, гепатите и других заболеваниях печени). Например, CCl4-индуцированное снижение АГК было обусловлено изменением фракций глобулинов (увеличение содержания α_1-, β_1- и γ-фракции) [6].

В нашей работе, учитывая отсутствие различий по содержанию альбуминов, изменение величины АГК объясняется, по-видимому, повышением уровня содержания глобулинов в сыворотке крови крыс.

Как видно из таблицы 2, в 3-й группе крыс наблюдалось достоверное увеличение содержания фракции α_1-глобулинов. Увеличение данного показателя наблюдается при острых воспалительных процессах, повреждении и распаде тканей.

Заключение. Изолированное ингаляционное воздействие формальдегида и стирола на организм крыс в течение 60 дней не вызывало значимых изменений изученных белковых показателей сыворотки крови животных. Тогда как комбинация вышеуказанных веществ приводила к увеличению содержанию общего белка сыворотки крови, снижению альбумин-глобулинового коэффициента и повышению содержания фракции α_1-глобулинов. Представленные результаты свидетельствуют о том, что в механизме комбинированного действия исследуемых ксенобиотиков имеют место новые особенности, не свойственные им при раздельном действии. Это может быть обусловлено процессами кумуляции формальдегида и стирола, что и приводит к нарушению метаболизма в организме.

Литература

1. Ucmakli, E. The effect of formaldehyde intoxication on the inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide level in the liver tissue of rats / E. Ucmakli, F. Armutcu, A. Ozturk // Turk. J. Med. Sci. — 2013. — Vol. 43. — P. 52–56.

2. The effects of styrene on lung cells in female mice and rats / A.O. Gamer [et al.] // Food and Chem. Toxicol. — 2004. — Vol. 42. — P. 1655–1667.
3. Биохимия человека: в 2-х т. / Р. Марри [и др.]. — М: Мир, 1993. — Т. 1. — 384 с.
4. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. / В.С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 463 с.
5. Age-related changes in haptoglobin phenotypes, some non-enzymatic antioxidants and electrophoretic profiles of serum proteins in rats / G. Ciftci [et al.] // Turk. J. Biochem. — 2012. — Vol. 37, № 4. — P. 457–462.
6. Изучение гепатопротекторного действия растительного экстракта коры березы при экспериментальном гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом / В.В. Иванова [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 3. — С. 277–279.

BLOOD SERUM PROTEIN PROFILE OF RATS UNDER COMBINED ACTION OF FORMALDEHYDE AND STYRENE

Kolesneva E.V., Bogdanov R.V., Ushkov A.A., Sobol Y.A.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The isolated and combined effects of formaldehyde and styrene on the quantitative and qualitative composition of blood serum protein fractions of rats after inhalation exposure for 60 days have been investigated. Both formaldehyde and styrene in the studied concentrations did not cause significant changes in blood serum protein fractions of laboratory animals. The combined effect of formaldehyde and styrene decreased the albumin-globulin ratio. It was due to elevated blood serum total protein content caused by increase in α_1-globulin fraction.

Keywords: rats, blood serum protein fractions, albumin, globulins, formaldehyde, styrene.

Поступила 19.06.2015

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Коноплянко В.А., Клебанов Р.Д.
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучение особенностей функционирования оксидантно-антиоксидантной системы организма и системы сердца при гипотиреозе в эксперименте выявило дистрофические нарушения, сопровождающиеся дисфункцией сердечно-сосудистой системы, снижение функциональных резервов кислородзависимой биоцидности нейтрофилов, снижение уровня глутатиона, формирование эндотоксикоза. Снижается число сердечных сокращений в покое, нагрузка изопропилнорадреналином приводит к ишемическим явлениям в миокарде, нарушению ритма сердечных сокращений, снижению хронотропного ответа по сравнению с интактными животными.

Ключевые слова: гипотиреоз, оксидантно-антиоксидантная система, стресс.

Введение. Отдаленные последствия радиоактивного загрязнения территории Республики Беларусь продолжают проявляться спустя практически тридцать лет после аварии на Чернобыльской АЭС. Далеко не всегда возможно выявить причины развития какой-либо патологии у пациентов, как старших, так и младших возрастных групп. Так, ряд авторов показывает ежегодный рост нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, жителей экологически неблагоприятных районов, а также лиц, подвергавшихся терапевтическому воздействию ионизирующей радиации низкой интенсивности [1]. С одной стороны, в последние десятилетия кардиоваскулярные расстройства стабильно занимают ведущее положение среди основных причин, как смертности населения, так и заболеваний, приводящих к временной утрате трудоспособности. С другой стороны, этиология этого явления на сегодняшний день остается невыясненной. Возможная связь сердечно-сосудистых патологий и влияние ионизирующего излучения на функцию щитовидной железы до сих пор не установлена. Как правило, прямой зависимости между уровнем радиационного поражения щитовидной железы и частотой выявления исследуемых заболеваний не обнаруживается. Можно предположить, что подобная зависимость нивелируется функционированием неспецифических компенсаторно-приспособительных механизмов, имеющих широкий спектр индивидуальной изменчивости. Прежде всего, стоит учитывать защитные возможности оксидантно-антиоксидантной системы как одного из звеньев противодействия образованию свободных радикалов. Сердце как орган-мишень тиреоидных гормонов подвержено патологическим изменениям, как при гипо-, так и гиперфункции щитовидной железы. Механизм тиреоидобусловленных изменений сердечно-сосудистой системы многофакторный и включает в себя ряд метаболических нарушений. Изменения липидного спектра крови, интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активности антиоксидантной системы, функционального резерва нейтрофилов могут приводить к повреждающему действию стресса на уровне сердечно-сосудистой системы. Формированию целостного восприятия модулирующего влияния гормонов щитовидной железы на кардиоваскулярную деятельность в норме и при патологии могут способствовать исследования, в которых тиреоидный статус организма рассматривался бы параллельно с другими факторами регуляции взаимодействия органов и их систем между собой.

Цель исследования — изучение особенностей функционирования оксидантно-антиоксидантной системы организма и системы сердца при гипотиреозе в эксперименте.

Материалы и методы. Экспериментальная часть работы выполнена на крысах-самцах породы Вистар-Кайота (№ 30) с соблюдением требований «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986).

Животным выполнялась тиреоидэктомия в условиях общего наркоза путем интроперитонеального введения калипсола и ксилазина в дозах 60 и 7,5 мг/кг соответственно. Медикаментозный сон при правильном введении наступал через 2–3 мин после введения и продолжался 110±5 мин.

Тиреоидэктомия была выполнена по следующей методике. Визуальный контроль оперативного вмешательства проводили с помощью дополнительной оптики +Х10. Доступ к щитовидной железе осуществлялся через разрез кожи в области шеи длиной до 3 см. Обнажалась щитовидная железа, обе ее доли отпрепарировались, после чего на артерии накладывались зажимы типа «Москит» и через 2 мин наступал тромбоз щитовидных артерий. Далее с помощью ножниц доли отсекались. Рана послойно зашивалась.

Для подтверждения правильности выполнения методики удаленные препараты отправляли на срочное гистологическое исследование. В дальнейшем в динамике изучали концентрацию Т3, Т4 и ТТГ в периферической крови. Кислородзависимую биоцидность нейтрофилов оценивали с помощью спонтанного НСТ-теста (сНСТ-тест) в модификации Д.Н. Маянского. Результат выражали в процентах диформазан-положительных нейтрофилов от общего числа подсчитанных клеток. Для определения функционального резерва нейтрофилов использовали индуцированный НСТ-тест (зНСТ-тест). В среду инкубации дополнительно добавляли суспензию зимозана (конечное разведение 10 мкг/100 мкл). Результат выражали в процентах диформазан-положительных нейтрофилов на 100 нейтрофилов и в единицах индекса стимуляции, который рассчитывали отношением значений зНСТ-теста к сНСТ-тесту. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) *in vivo* судили по параллельному определению концентраций гидроперекисей липидов (диеновых конъюгат, ДК) и одного из вторичных продуктов липопероксидации — малонового диальдегида (МДА). Антиоксидантную активность неферментного компонента антиоксидантной системы α-токоферола проводили с помощью фотометрирования хромогенного комплексного соединения Fe^{2+}, образующегося при взаимодействии α-токоферола с $FeCl_3$ и ортофенотролина. Антиоксидантную активность, обусловленную наличием ферментативных систем обезвреживания перекисей и свободных радикалов, определяли по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Стресс-имитирующую нагрузку моделировали путем введения изопропилнорадреналина [2]. В условиях медикаментозного сна животное фиксировали в положении на спине. Выполняли электрокардиографическое исследование электрической активности миокарда крысы в I стандартном отведении. После чего моделировали стрессовую нагрузку внутримышечным введением 1%-го раствора изопропилнорадреналина в дозе 3 мкг/кг. Затем повторяли регистрацию ЧСС. В дальнейшем измерения проводили каждые 3 мин в течение 30 мин. По окончании измерений электроды кардиографа извлекали, возможные повреждения кожных покровов обрабатывали антисептиком. Для выхода из наркоза животное помещали в теплое, сухое помещение со свободным доступом к воде.

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро–Уилка (W) для небольшой выборки (n<30). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли парный критерий Стьюдента для независимых выборок, данные считали достоверными при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Для функционального подтверждения корректности тиреоидэктомии были выполнены исследования содержания тиреоидных гормонов у крыс экспериментальной группы в периферической крови (таблица 1). Выявлено снижение концентрации Т3 с 1,85±0,15 до 1,1±0,18 нмоль/л (p<0,05), и Т4 с 71,2±7,6 до 13,1±1,3 нмоль/л (p<0,001) у тиреоидэктомированных животных по сравнению с интактными.

Таблица 1. — Показатели Т3, Т4 и ТТГ у крыс в норме и при гипотиреозе

Показатель	Т3, нмоль/л	Т4, нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
Норма	1,85±0,15	71,2±7,6	8,4±0,14
Гипотиреоз	1,1±0,18	13,1±1,3	15,2±2,2

Снижение содержания тиреоидных гормонов в крови экспериментальной группы животных закономерно сопровождается практически двукратным увеличением концентрации ТТГ с 8,4±0,14 до 15,2±2,2 мМЕ/л при p<0,001. Полученные нами данные в целом согласуются с данными литературы [3]. Таким образом, изменение гормонального статуса у крыс после тиреоидэктомии соответствуют клиническому протеканию гипотиреоза и может служить критерием, показывающим правильность выполнения хирургического вмешательства.

Формирование гипотиреоидного статуса у экспериментальной группы крыс (таблица 2) сопровождалось значительным повышением интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Так, ДК увеличился с 1,56±0,21 до 8,46±0,74 Е/мл при p<0,001; МДА — с 5,36±0,15 до 8,33±0,11 мкмоль/г при p<0,001. В свою очередь параллельно происходило снижение активности антиоксидантных ферментов: СОД снизилась с 0,12±0,15 до 0,03±0,004 Е/мг при p<0,001; активность каталазы снизилась с 28,7±1,8 до 19,6±1,5 мкат/л при p<0,05; α-токоферол с 3,25±0,29 до 2,02±0,11 мкмоль/л при p<0,01; восстановленный глутатион с 9,6±0,15 до 6,67±0,22 мг% при p<0,001.

Иначе говоря, развитие гипотиреоидного статуса сопряжено с процессами расходования резервов антиоксидантной системы, которое происходит на фоне вторичной активации перекисного окисления липидов [4, 5].

Таблица 2. — Показатели оксидантно-антиоксидантной системы у крыс в норме и при гипотиреозе

Показатель	ДК, Е/мл	МДА, мкмоль/г	СОД, Е/мг	Каталаза, мкат/л	α-токоферол, мкмоль/л	Глутатион, мг%
Норма	1,56±0,21	5,36±0,15	0,12±0,005	28,7±1,8	3,25±0,29	9,6±0,15
Гипотиреоз	8,46±0,74*	3,33±0,11*	0,03±0,004*	19,6±1,5*	2,02±0,11*	6,67±0,22*
Примечание — * — Разница между изначальным и изучаемым показателем достоверна (p<0,05).						

При этом значительно повышаются маркеры эндогенной интоксикации. Так, например, молекулы средней массы (МСМ) повысились с 0,21±0,01 до 0,36±0,03 Е/мл при p<0,01 (таблица 3).

Таблица 3. — Показатели НСТ-тесты и МСМ у крыс в норме и при гипотиреозе

Показатель	сНСТ-тест	зНСТ-тест	Индекс стимуляции	МСМ, Е/мл
Норма	13,87±1,35	25,92±2,44	1,8±0,08	0,21±0,01
Гипотиреоз	17,9±2,97*	28,43±1,97	1,59±0,09*	0,36±0,03*
Примечание — * — Разница между изначальным и изучаемым показателем достоверна (p<0,05).				

Развитие гипотиреоза сопровождалось увеличением содержания активных нейтрофилов в периферической крови. Так, показатели сНСТ-теста повысились с 13,87±0,35 до 17,9±2,97 (p<0,05). В меньшей степени изменился показатель индуцированного НСТ-теста (p<0,05), при этом индекс стимуляции снизился с 1,8±0,08 до 1,59±0,09 (p<0,05), что, возможно, связано со снижением функционального резерва нейтрофилов.

Анализ ЭКГ у группы животных с экспериментальным гипотиреозом выявляет некоторые отличия таковой у интактных животных. Частота сердечных сокращений составила 250±15 уд./мин, что значительно ниже таковой в контроле — 485±43 уд./мин (p≤0,05). Ритм синусный, правильный. Моделирование стрессовой нагрузки введением катехоламинов не сопровождалось существенным изменением ЧСС (p≥0,05). Обращает на себя внимание факт трансформации ритма. Уже к 3-й мин стресс-имитирующей нагрузки у животных экспериментальной группы отмечается появление двухфазных зубцов P, различная амплитуда зубцов R, выпадение отдельных комплексов QRS, аритмия (рисунок 1).

Рисунок 1. — Изменение ЭКГ экспериментальных животных при действии изопропилнорадреналина

Скорость достижения максимальных значений описываемого параметра деятельности сердца для этих животных существенно отличалась. Если у интактных крыс изопропилнораденалин способствовал формированию положительного хронотропного ответа через 1–2 мин, то у животных с экспериментальным гипотиреозом ответ формировался значительно дольше — 12–18 мин. Выраженность хронотропного ответа, которую мы оценивали по величине абсолютного прироста значений ЧСС, также была различной и составила для интактных животных 40±15 уд./мин, а для экспериментальной группы — 30±10 уд./мин (p≥0,05). К окончанию наблюдений через 18–21 мин после стресс-имитирующей нагрузки у обследованных животных ЧСС составила до 300±18 уд./мин (p≤0,05), ритм снова стал регулярным (рисунок 2).

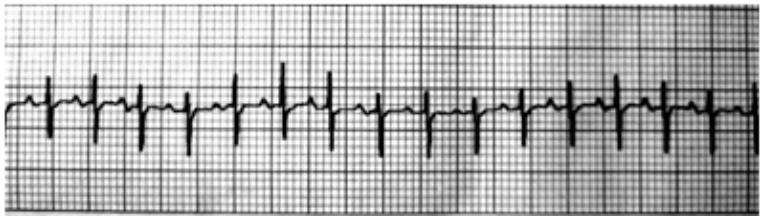


Рисунок 2. — ЭКГ экспериментальных животных к окончанию эксперимента

Заключение. Метаболические изменения в миокарде при гипотиреозе приводят к дистрофическим нарушениям, сопровождающимся дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Развивается снижение функциональных резервов кислородзависимой биоцидности нейтрофилов на фоне повышения метаболических оксидативных процессов (ДК, МДА), сопровождающееся снижением уровня глутатиона. Формируются процессы эндотоксикоза, сопровождающиеся повышением МСМ. Все вышеперечисленные процессы происходят на фоне повышения концентрации ТТГ и снижения Т3, Т4. У крыс в послеоперационном гипотиреозе значительно снижается число сердечных сокращений в покое, стресс-имитирующая нагрузка приводит к ишемическим явлениям в миокарде, нарушению ритма сердца и снижению ответа сердечной мышцы по сравнению с интактными животными.

Литература

1. Буланова, К.Я. Радиация и Чернобыль: Кардиомиоциты и регуляция их функций / К.Я. Буланова, Л.М. Лобанок, Е.Ф. Конопля. — Минск: Белорус. наука, 2008. — 297 с.

2. Гринь, В.К. Патофизиологические аспекты сократительной функции сердца после различных вариантов клеточной кардиомиопластики при инфаркте миокарда в эксперименте / В.К. Гринь, В.Ю. Михайличенко, В.А. Коноплянко // Вестн. неотложной и восстановительной медицины. — 2009. — Т.10, № 4. — С. 464–468.

3. Особенности проявления оксидативного стресса при гипотиреозе разной степени тяжести в эксперименте / Ю.Я. Крюк [и др.] // Патологія. — 2011. — Т. 8, № 2. — С. 62–65.

4. Динамика морфологических изменений, показателей антиоксидантной защиты и активности процессов перекисного окисления липидов при экспериментальном гипотиреозе / Д.И. Шакенов, [и др.] // Вестн. Южно-казахстанской мед. акад. — Шымкент, 2005. — № 3. — С. 74–76.

5. Вохминцева, Л.В. Кислородзависимая биоцидность нейтрофилов у крыс с воспалением в пародонте, протекающим на фоне гипотиреоза / Л.В. Вохминцева, С.С. Рымарь // Вестн. ВолГМУ. — 2009. — Вып. 3. — С. 63–66.

PATHOPHYSIOLOGICAL PROCESSES ASSOCIATED WITH HYPOTHYROIDISM EXPERIMENT

Konoplyanko V.A., Klebanov R.D.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The study of the function of the oxidant-antioxidant system of the body and the heart of hypothyroidism in the experiment revealed degenerative disorders, accompanied by dysfunction of the cardiovascular system, decreased functional reserves of oxygen dependent neutrophils biocidity, decreased levels of glutathione and the formation of endotoxemia. The heart rate at rest, reduced is the load by izopropilnoradrenalinum leads to ischemic myocardial events, and of heart rate, breach decrease in chronotropic response compared with intact animals.

Keywords: hypothyroidism, oxidant-antioxidant system, stress.

Поступила 19.06.2015

ВОЗМОЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА

Корда А.В.[1], Киселев П.А.[2], Кардаш О.Ф.[1]

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;

[2]Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучен антиоксидантный потенциал изолированного миокарда крысы после 3-часовой консервации в условиях гипотермии на модели ферментативно выделенных кардиомиоцитов с использованием набора реагентов «ОксиСтат» (ИБОХ, РБ). По результатам спектрофотометрического анализа установлено, что общий антиоксидантный потенциал миокарда при гипотермической консервации в Кустодиоле в 2,6 раза выше, чем при консервации в тех же условиях в растворе Кребса–Хенселейта. Определена методика оценки антиоксидантного потенциала кардиомиоцитов.

Ключевые слова: кардиомиоциты, антиоксидативный потенциал, эксперимент.

Введение. Антиоксидантная активность (АОА) является одной из важнейших характеристик тканей живого организма. В основе методов оценки общей антиоксидантной активности, как правило, лежат реакции взаимодействия с долгоживущими свободными радикалами (СР), которые служат прототипом свободных радикалов, образующихся в живой клетке.

Взаимодействие антиоксидантов с СР и активными кислородными соединениями (O^{2-}, H_2O_2, OH' и др.) в водных средах сопровождается передачей электрона и, следовательно, имеет окислительно-восстановительную природу. Окислительно-восстановительные методы могут базироваться на различных типах детектирования и характеризуются высокой чувствительностью, быстротой процедуры анализа, относительно невысокой стоимостью необходимого оборудования и реактивов, а значит и анализа в целом. В этой ситуации наиболее доступным источником информации может служить измерение спектральных параметров системы реагент/антиоксидант, например, оптического поглощения.

Институтом биоорганической химии созданы наборы реагентов для определения антирадикальной активности биологических жидкостей. Их клиническая апробация показала, что значения коэффициента вариации составляют 5–6%, а показатели линейности — 85–115%. Кроме того, показана сопоставимость результатов исследований при помощи набора «ОксиСтат» с данными, полученными при фотосенсибилизированной хемилюминесценции на аппарате «Photochem» (Германия) и близкой по типу детектирования тест-системой «Randox» (кіт «Total antioxidant Status», Великобритания). Диагностическая точность новых наборов позволяет использовать их в различных областях медицины: кардиологии, онкологии, урологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, педиатрии, гинекологии, дерматовенерологии, неврологии, психиатрии, пульмонологии [1].

Цель исследования — определение возможности использования набора реагентов «ОксиСтат» производства ИБОХ (РБ) в исследовании антирадикальной активности ферментативно выделенных кардиомиоцитов экспериментальных животных.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 12 половозрелых самцах крыс Wistar массой 250–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными [2]. Животные были рандомизированы в 2 группы: 1 — контрольная группа (К-Х, n = 6); 2 — опытная группа (Кустодиол, n = 6).

После анестезии крыс 10%-м раствором тиопентала натрия в дозе 100 мкл/кг проводился забор сердца с предварительным его отмыванием *in vivo* консервирующим раствором Кустодиол в опытной группе и холодным раствором Кребса–Хенселейта без кальция в группе К-Х. Сердца консервировались в тех же растворах при температуре 1–4°С в течение 3 ч. Ферментативное выделение кардиомиоцитов проводилось с использованием бычьего сывороточного альбумина и коллагеназы тип IV. Инкубация длилась в течение 45 мин. Экстракт отфильтровывали, центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об. и готовили по 4 образца каждого сердца для измерений с различными вариантами разведения (таблица 1).

Таблица 1. — Подгруппы сравнения при исследовании эффективной концентрации препарата выделенных кардиомиоцитов крысы

Подгруппа	Состав пробы
КД1	Выделенные кардиомиоциты, разведенные в 1 мл дистиллированной воды
КС1	Выделенные кардиомиоциты, разведенные в 1 мл супернатанта
С	Супернатант
С1	Супернатант, разведенный 1:1 дистиллированной водой

Антиоксидантную активность определяли по способности препарата выделенных кардиомиоцитов ингибировать радикал 2,2-азино-бис-[3-этилбенз-тиазолин-6-сульфокислоты]-диаммонийная соль ($АБТС^+$) *in vitro* с 3 по 10-ю мин инкубации с помощью набора реагентов «ОксиСтат». Реагенты готовили согласно инструкции к данному набору. Принцип работы: при взаимодействии антиоксидантов образца (препарат выделенных кардиомиоцитов) с метастабильным катион-радикалом $АБТС^+$ наблюдается уменьшение оптической плотности раствора катион-радикала в диапазоне длин волн 600–800 нм пропорционально концентрации и активности антиоксиданта. Готовили три пробы одного образца, оптическую плотность каждой пробы измеряли при длине волны 735 нм, высчитывали среднее значение и принимали за показатель оптической плотности катион-радикала после инкубации с 20 мкл препарата выделенных кардиомиоцитов.

Антиоксидантную активность рассчитывали по формуле:

$$АОА\ (\%) = [(ОП(к) - ОП(п)) / ОП(к)] \times 100\%, \quad (1)$$

где ОП(к) — оптическая плотность контроля;

ОП(п) — оптическая плотность пробы.

Величина АОА более 10% свидетельствовала о наличии антиоксидантной активности.

Результаты и их обсуждение. В подгруппах КД1 обеих групп К-Х и Кустодиол измерить оптическую плотность оказалось невозможным, что говорит о непригодности использования данного типа разведения кардиомиоцитов в исследовании антиоксидантного потенциала. Тогда как препараты подгрупп КС1, С и С1 обеих групп обладали антиоксидантной активностью, о чем свидетельствовало уменьшение оптической плотности реагента за счет связывания окрашенных $АБТС^+$ радикалов (таблица 2).

Таблица 2. — Изменение оптической плотности исследуемых образцов в динамике при консервации в растворе Кребса–Хенселейта и Кустодиола (λ = 735 нм)

Раствор	Группа	Контроль	Стандарт	Значение оптической плотности							
				время фиксации результата, мин							
				3	4	5	6	7	8	9	10
Кустодиол	С	0,60±0,02	0,40±0,02	0,28	0,27	0,24	0,22	0,20	0,18	0,17	0,16
				0,22	0,21	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15
				0,24	0,22	0,17	0,16	0,15	0,13	0,12	0,11
				0,24	0,22	0,20	0,18	0,17	0,15	0,13	0,12
				0,25	0,22	0,20	0,17	0,16	0,14	0,13	0,11
				0,24	0,23	0,21	0,17	0,15	0,14	0,12	0,11
	КС1	0,60±0,02	0,35±0,02	0,24	0,19	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11
				0,21	0,19	0,17	0,15	0,13	0,12	0,12	0,11
				0,25	0,22	0,20	0,18	0,16	0,15	0,14	0,13
				0,24	0,20	0,17	0,14	0,13	0,12	0,11	0,11
				0,24	0,23	0,20	0,19	0,17	0,15	0,14	0,10
				0,28	0,26	0,25	0,23	0,22	0,20	0,18	0,16
	С1	0,60±0,02	0,35±0,02	0,28	0,26	0,24	0,23	0,22	0,20	0,19	0,17
				0,28	0,27	0,24	0,22	0,21	0,20	0,17	0,15
				0,28	0,26	0,24	0,22	0,20	0,18	0,16	0,15
				0,24	0,22	0,21	0,19	0,17	0,15	0,13	0,11
				0,22	0,21	0,20	0,19	0,17	0,16	0,14	0,13
				0,23	0,20	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,12
Кребс–Хенселейт	С	0,60±0,02	0,40±0,02	0,48	0,45	0,44	0,43	0,42	0,38	0,37	0,37
				0,52	0,51	0,50	0,49	0,48	0,48	0,47	0,47
				0,48	0,46	0,45	0,44	0,42	0,40	0,39	0,38
				0,48	0,47	0,46	0,45	0,44	0,43	0,41	0,40
				0,50	0,49	0,47	0,46	0,45	0,44	0,43	0,42
				0,46	0,45	0,44	0,43	0,42	0,41	0,40	0,40

Окончание таблицы 2

Раствор	Группа	Контроль	Стандарт	Значение оптической плотности							
				Время фиксации результата, мин							
				3	4	5	6	7	8	9	10
Кребс–Хенселейт	КС1	0,60±0,02	0,35±0,02	0,50 0,48 0,52 0,55 0,46 0,48	0,48 0,47 0,50 0,54 0,45 0,47	0,47 0,46 0,48 0,53 0,44 0,46	0,46 0,44 0,46 0,52 0,43 0,45	0,45 0,41 0,45 0,50 0,42 0,44	0,44 0,40 0,44 0,50 0,41 0,42	0,43 0,40 0,43 0,49 0,41 0,41	0,42 0,39 0,42 0,48 0,40 0,40
	С1	0,60±0,02	0,40±0,02	0,50 0,56 0,56 0,48 0,46 0,46	0,49 0,55 0,55 0,47 0,45 0,45	0,47 0,54 0,54 0,46 0,44 0,44	0,46 0,53 0,52 0,45 0,43 0,42	0,44 0,50 0,51 0,44 0,42 0,41	0,43 0,50 0,51 0,43 0,41 0,41	0,41 0,49 0,50 0,42 0,41 0,40	0,40 0,48 0,49 0,41 0,40 0,39

Достоверных отличий между антиоксидантной активностью в подгруппах как К-Х, так и Кустодиол выявлено не было (таблица 3), что свидетельствует об эффективности трех способов разведения кардиомиоцитов в определении АОА миокарда.

Таблица 3. — Антиоксидантный потенциал исследуемых образцов в подгруппах контрольной и опытной групп через 10 мин инкубации (λ = 735 нм). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал)

Группа/подгруппа		Me (25;75)	Достоверность
		АОА, (%)	Манн–Уитни
Кустодиол	С	80,83 [75,0; 81,67]	P(C-КС1) = 0,493295 P(C-C1) = 0,323643 P(C1-КС1) = 0,140921
	КС1	81,67 [78,33; 81,67]	
	С1	76,67 [75,0; 80,0]	
Кребс–Хенселейт	С	33,33 [30,0; 36,67]	P(C-КС1) = 0,411654 P(C-C1) = 0,869813 P(C1-КС1) = 0,328066
	КС1	31,67 [30,0; 33,33]	
	С1	32,50 [20,0; 33,33]	
Примечание — * — p<0,05 критерий Манна–Уитни.			

Исследуемые препараты выделенных кардиомиоцитов группы Кустодиол достоверно отличаются (p<0,05) от группы контроля (таблица 4).

Таблица 4. — Антиоксидантный потенциал исследуемых образцов контрольной группы и группы Кустодиол (λ = 735 нм). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал)

Группа	АОА, %	Достоверность
	Me (25;75)	Манн–Уитни
Кустодиол 3 мин	60,0 [53,33–60,0]	$*P_{1–2}<0,05$
Кребс–Хенсселейт 3 мин	20,0 [13,33–20,0]	
Кустодиол 10 мин	80,0 [75,0–81,67]	$*P_{3–4}<0,05$
Кребс–Хенсселейт 10 мин	33,33 [30,0–33,33]	
Примечание — * — p<0,05 критерий Манна–Уитни.		

Полученные экспериментальным путем данные показали, что общий антиоксидантный потенциал миокарда при гипотермической консервации в Кустодиоле в 2,6 раза выше, чем при консервации в тех же условиях в растворе Кребса–Хенселейта (рисунок).

Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и мембраноповреждающее действие свободных радикалов рассматриваются в качестве ведущих звеньев патогенеза гипоксических состояний [3]. Поэтому для оценки жизнеспособности трансплантата донорского сердца в настоящее время используются различные подходы, основной акцент в которых делается на исследование изменения митохондриального мембранного потенциала, определение состояния ДНК, уровня свободных радикалов, высвобождения из клеток специфических ферментов, уровня АТФ, оценку редокс-потенциала в клетке, деградацию сократительных филаментов миокардиоцитов. Активация свободнорадикальных процессов происходит параллельно со снижением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), что ограничивает способность клеток инактивировать активные кислородные радикалы. В качестве мишеней, подверженных воздействию активных кислородных радикалов, выступают липиды и аминокислоты, особенно аро-

матические и SH-содержащие [4]. Для ослабления патологических последствий ишемии и реперфузии одной из наиболее действенных мер является введение экзогенных соединений, ингибирующих либо сами активные кислородные радикалы, либо источники их генерации. Для улучшения защитных свойств в растворы могут добавляться такие дополнительные агенты, как глюкоза, маннитол, анестетики, аминокислоты, ингибиторы свободных радикалов кислорода, блокаторы кальциевых каналов и др. Консервация сердца в растворе Кустодиол приводит к повышению устойчивости тканей миокарда к гипоксии. Как показало наше исследование, Кустодиол обладает высокой антиоксидантной активностью (78,3%).

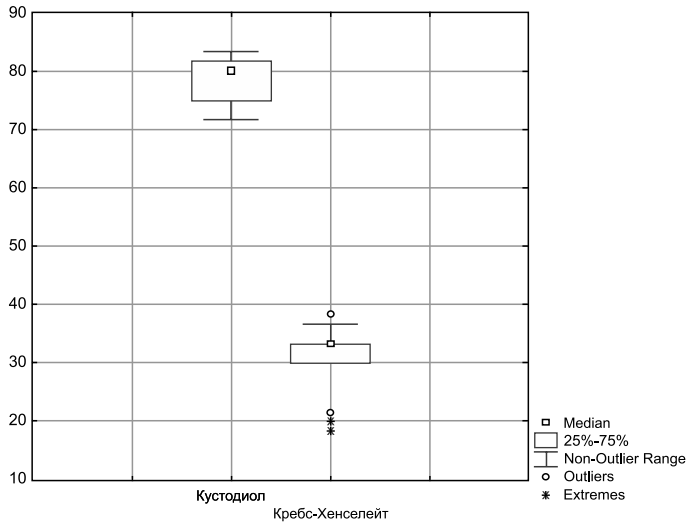


Рисунок — Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала (%) препаратов кардиомиоцитов после 3-часовой консервации в Кустодиоле и растворе Кребса–Хенселейта через 10 мин инкубации с АБТС$^+$

Исследования на свежевыделенных клетках сердца крысы позволили получить физиологически активные кардиомиоциты и предложить систему, моделирующую экспериментальный окислительный стресс миокарда на целом органе *ex vivo*. Считается, что моделью максимально приближенной к условиям *in vivo* является органотипическая культура клеток. Данная модель представляет собой трехмерную среду, физически и биохимически наиболее сходную с живыми тканями. К преимуществам данного метода относятся: максимальная сохранность цитоархитектоники и межклеточных взаимоотношений; отсутствие клеточного влияния культуральной среды. В исследованиях на органотипических культурах сетчатки было выявлено, что жизнеспособность клеток составляет не более 70% от общего числа [5]. Для получения органотипической культуры миокард необходимо разделить на эксплантаты (фрагменты величиной 1 мм^3). Преимуществом использования методики сохранности целого органа является естественная жизнеспособность исходного материала, исключение вмешательств в нативную микроструктуру миокарда как органа, а не как ткани. Данная методика легка в применении и не требует трудоемкой подготовки.

Модель ферментативного выделения кардиомиоцитов нами была выбрана исходя из преимуществ перед другими методиками. В исследованиях Yang, Zander, Mehta [6] было показано, что при выделении клеток с использованием коллагеназы, гиалуронидазы, трипсина жизнеспособность клеток гораздо выше, чем при механическом выделении (70–80%). Ферментативное выделение позволяет эффективно разделять миокард на отдельные нормальные по структуре и жизнеспособные клетки. Известно, что ферментативно выделенные клетки сердца представляют собой гетерогенную популяцию, состоящую из кардиомиоцитов, сердечных фибробластов, эпителиальных, соединительных, гладкомышечных и нервных клеток. Согласованная работа всех клеток определяет жизнеспособность миокарда, исходя из этих условий, мы не обогащали пул клеток сердца кардиомиоцитами путем устранения немышечных клеток посевом на стеклянную поверхность. К тому же отмывание сердца раствором Кребса–Хенселейта на сокращающемся сердце позволяет удалить из миокарда практически все клетки крови (99%) [7].

Анализ антирадикальной активности тканей животных сопряжен с определенными методическими сложностями. В настоящее время нет достаточно данных о методах получения проб из тканей животного происхождения для эффективного использования в электрохимических исследованиях. Выбранный нами способ ферментативного выделения кардиомиоцитов, как показало исследование, отличается высокой степенью сохранности жизнеспособности клеток. С помощью тест-системы «Оксистат» проведено количественное определение антиоксидантной активности препаратов кардиомиоцитов крысы. Определена методика подготовки образцов миокарда для определения АОА. Показано, что АОА кардиомиоцитов аллографта сердца крысы, прошедшего гипотермическую консервацию в растворе Кребса–Хенселейта, на порядок ниже, чем при консервации в Кустодиоле. Данное отличие объясняется повышением противоишемической эффективности консервирующего раствора при включении в его состав биологически активных веществ.

Заключение. Определена методика подготовки образцов миокарда для определения АОА. Продемонстрирована эффективность использования модели ферментативно выделенных кардиомиоцитов для изучения АОА миокарда с помощью набора реагентов «ОксиСтат» производства ИБОХ (РБ). Определена антиоксидантная активность миокарда крысы после гипотермической консервации в растворе Кребса–Хенселейта. Экспериментальным путем выявлено, что включение аминокислот в состав консервирующего раствора для трансплантанта сердца повышает его антирадикальные свойства. Моделирование ишемического повреждения консервацией целого органа *ex vivo* с целью изучения АОА миокарда отвечает всем критериям, необходимым для изучения экспериментального окислительного стресса, а также является более простой по сравнению с органотипической культурой клеток.

Литература

1. Новые лабораторно-диагностические тест-системы / П.А. Киселев [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси: реценз. науч.-практ. ежегодник / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, ГУ РНМБ. — 2014. — Вып. 19. — С. 115–118.
2. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Eur. — 1986. — № 123. — P. 51.
3. Зенков, Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, У.Б. Менщикова. — М.: МАИК «Наука-Интерпериодика», 2001. — 343 с.
4. Oxygen derived free radicals and postischemic myocardial reperfusion: therapeutic implication / V.J. Richard [et al.] // Richard. Fundam. Clin. Pharmacol. — 1990. — Vol. 4. — P. 85–103.
5. Влияние нейротрофического фактора мозга — BDNF на органотипические культуры сетчатки / Н.А. Гаврилова [и др.] // Офтальмохирургия. — 2009. — № 1. — С. 44–47.
6. Yang, B.C. Hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in cultured adult rat myocytes and the protective effect of platelets and transforming growth factor-beta (1) / B.C. Yang, D.S. Zander, J.L. Mehta // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 291. — P. 733–738.
7. Корда, А.В. Оценка жизнеспособности миокарда методом выделения кардиомиоцитов / А.В. Корда, М.В. Анисович, О.Ф Кардаш // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: тез. X междунар. конф. — Минск, 2012.

POSSIBILITY OF DETERMINING THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ISOLATED MYOCARDIUM

Korda A.V.[1], Kiselev P.A.[2], Kardash O.F.[1]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;

[2]State Scientific Institution "Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences", Minsk, Republic of Belarus

The antioxidant capacity of the isolated rat myocardium after a 3-hour hypothermic preservation on the model of enzymatically isolated cardiomyocytes with a reagent kit "Oksistat" (IBOCH, Belarus) has been studied. According to the results of the spectrophotometric analysis it was revealed the total antioxidant capacity of the myocardium at hypothermic preservation with Custodiol was 2.6 times higher than with the Krebs–Henseleit solution preservation under the same conditions. The method for estimating antioxidant potential of cardiomyocytes with reagent kit "Oksistat" (IBOCH, Belarus) was determined.

Keywords: cardiomyocytes, antioxidant capacity, experiment.

Поступила 22.06.2015

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ КРЫС

Кузнецова Т.Е.

Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В поджелудочной железе крыс после введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг различными способами (однократно и дробно) наблюдались отек периваскулярного и перидуктального пространства, фиброз, стаз в микрососудистом русле, появление полиморфноклеточного инфильтрата в интерстициальном пространстве. Изменения в паренхиме экзокринной части органа, вероятно, носили вторичный характер и являлись реакцией на нарастающую гипоксию при экспериментальной кардиомиопатии, вызванной введением препарата доксорубицин.

Ключевые слова: доксорубицин, поджелудочная железа, ацинарные клетки.

Введение. Антрациклиновые антибиотики (доксорубицин и др.) являются неотъемлемой частью химиотерапии злокачественных новообразований, применение которой часто сопровождается побочными реакциями. Использование этих лекарственных препаратов зачастую сопровождается возникновением тяжелых осложнений, одним из которых является повреждение сердца [1]. Это, вероятно, обусловлено дисфункцией эндотелия, которая сопровождается снижением продукции монооксида азота и повышением выработки эндотелина-1 — одного из самых мощных вазоконстрикторов. Кроме этого, антрациклины вызывают увеличение концентрации в сыворотке крови холестерина и триглицеридов, повышение атерогенного индекса липидов, что также может вызывать структурную и функциональную перестройку сосудов [2]. Противоопухолевые препараты, в первую очередь, повреждают быстро обновляющиеся клетки пищеварительного тракта, костного мозга, волосяных фолликулов. Нарастание тканевых нарушений приводит к функциональной недостаточности органов пищеварительной системы, в частности печени и поджелудочной железы. В литературе описано гепатотоксическое действие антибиотиков антрациклинового ряда, а также их влияние на состояние желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем практически не изученным осталась реакция на эти препараты со стороны такого значимого органа как поджелудочная железа — органа, который, благодаря выполнению внешне- и внутрисекреторной функций, принимает участие практически во всех физиологических процессах от пищеварения до процессов адаптации. В настоящее время панкреотоксичность доказана для более чем 70 лекарственных средств. При этом наблюдается тенденция к постоянному пополнению данного списка [3, 4]. Ряд лекарственных препаратов оказывают нежелательное воздействие на поджелудочную железу в результате вызываемой ими ишемии, гиперкальциемии, тромбоза сосудов поджелудочной железы или повышения вязкости панкреатического сока. Симптомы панкреатита при медикаментозном поражении поджелудочной железы могут развиваться отсрочено, даже после отмены данного лекарственного средства, вероятно, вследствие накопления его токсических метаболитов [5].

Знание патогенеза и механизмов побочного действия антрациклиновых антибиотиков на поджелудочную железу позволит разработать ряд методик, направленных на его предупреждение и раннее выявление.

Цель исследования — оценка побочного действия антибиотика доксорубицина на структурно-функциональное состояние экзокринной части поджелудочной железы при создании модели антрациклиновой кардиомиопатии.

Материалы и методы. Эксперименты поставлены на 45 беспородных белых крысах. При содержании животных и проведении экспериментальных моделей соблюдались положения, предусмотренные Европейской конвенцией о защите лабораторных животных, международные принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» о защите животных, использующихся для научных целей.

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы:

1-я группа — крысы, которым однократно вводили доксорубицин в дозе 15 мг/кг. Крыс снимали с опыта на 4-й день после инъекции (острая форма экспериментальной кардиомиопатии);

2-я группа — крысы, которым дробно внутрибрюшинно вводили доксорубицин в дозе 15 мг/кг в течение 2 недель. Крыс снимали с опыта на 4-й день после инъекции (подострая форма экспериментальной кардиомиопатии);

3-я группа — контрольная. Крысам вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Объектом исследования служила поджелудочная железа потомства крыс в разные возрастные периоды. По окончании эксперимента крысы выводились из опыта под легким эфирным наркозом.

Для светооптической микроскопии использовали рутинную окраску гематоксилином и эозином, с помощью которой оценивается общий план строения железы, наличие или отсутствие воспаления, повреждения и репарации клеток. Гранулы в панкреоцитах выявляли с помощью окраски паральдегид-фуксином. Для оценки степени склерозирования применяли окраску по Маллори.

Активность ферментов, характеризующих метаболическую активность экзокринных клеток поджелудочной железы (НАДФН-дегидрогеназу, сукцинат- и лактатдегидрогеназу) определяли в криостатных срезах тетразолиевым методом по методике Лойда [6], в основе которой лежит применение унифицированного основного раствора, к которому добавляются растворы соответствующего субстрата и кофермента.

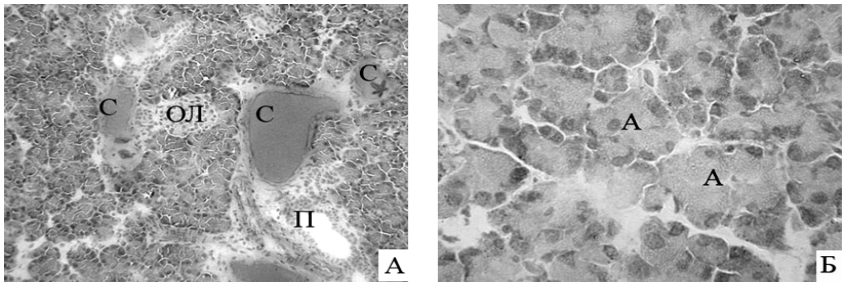
Исследование микропрепаратов, морфометрию и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа MPV-2 (производитель «Leitz», Германия), оснащенного цифровой фотокамерой Leica DC300F (производитель «Leitz», Швейцария). Оцифрованные изображения записывали на компьютер с помощью программы Leica IM 1000 (производитель «Leitz», Швейцария) и затем обрабатывали с помощью программы Image J (National Institutes of Health, США). Активность определяемых ферментов оценивали по оптической плотности продукта реакции в цитоплазме, выражая результаты в условных единицах оптической плотности. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6 (Statsoft Inc., США). Полученные данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки (M±m). О достоверности различий судили по t-критерию Стьюдента.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки средней части поджелудочной железы заливали в араллдит по общепринятой схеме, изложенной в руководстве Н.Н. Боголепова. Срезы готовили на ультратоме марки LKB, контрастировали цитратом свинца. Электронные микрофотографии изготавливались при использовании просвечивающего электронного микроскопа JEM 100 CX (производитель «JEOL», Япония).

Результаты и их обсуждение.

1-я серия — острая форма кардиомиопатии. При изучении гистологических препаратов крыс экспериментальной группы после однократного введения доксорубицина установлено, что общий план строения поджелудочной железы сохранялся (рисунок 1А). Дольчатая структура органа была хорошо выражена. При этом на препаратах, окрашенных по Маллори, ацинусы имели более четкие границы за счет увеличения толщины коллагеновых волокон. Ядра ацинарных клеток имели шаровидную форму и были смещены к базальной мембране клетки (рисунок 1Б). Панкреатические островки были окружены тонкими коллагеновыми и эластическими волокнами, имели округлую форму. Островковые клетки визуально имели более светлую окраску по сравнению с клетками ацинусов. Границы между ними были нечеткими.

После введения доксорубицина наиболее выраженным изменением является полнокровие органа, проявляющееся в переполнении просвета сосудов форменными элементами крови (рисунок 1А). В возникновении стаза основное значение имеют изменения реологических свойств крови, представленные усиленной внутрикапиллярной агрегацией эритроцитов, что ведет к увеличению сопротивления току крови по капиллярам, замедлению его и остановке. Значение стаза определяется не только его длительностью, но и чувствительностью органа или ткани к кислородному голоданию. Стаз — явление обратимое. Необратимый стаз может привести к некробиозу и некрозу. Стаз в кровеносных сосудах поджелудочной железы характерен для начальной стадии развития острого панкреатита.



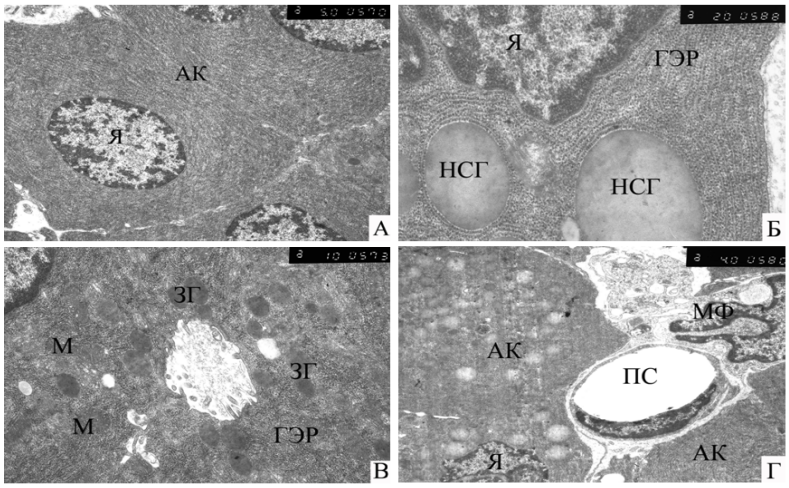
ОЛ — островок Лангерганса; А — ацинусы; С — сосуды; П — протоки. Окраска: гематоксилин-эозин (А), паральдегид-фуксин (Б). Увеличение: х100 (А), х400 (Б)

Рисунок 1. — Микрофото поджелудочной железы крыс экспериментальной группы после однократного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг

Анализ данных гистохимического исследования показал некоторое снижение активности определяемых ферментов углеводно-энергетического обмена в ответ на однократное введение доксорубицина в ацинарных клетках поджелудочной железы. Так, активность СДГ, являющейся мембраносвязанным, маркерным ферментом митохондрий, снижалась на 12,2% ($p<0,05$), активность НАДФН-диафоразы, характеризующей внемитохондриальные энергетические процессы, уменьшалась незначительно — на 5,5% ($p>0,05$). Также падала активность лактатдегидрогеназы, ключевого фермента гликолиза, — на 7,6% ($p>0,05$).

При электронно-микроскопическом исследовании поджелудочной железы крыс после однократного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг выявлено, что ацинарные клетки сохраняли полярность, их крупные ядра располагались преимущественно в базальной части клеток (рисунок 2А). На отдельных участках наблюдалось отсутствие четких границ между секреторными клетками, что можно связать с отеком паренхимы органа.

Ядра ацинарных клеток в основном сохраняли округлую форму, лишь в некоторых клетках обнаруживались неровности контура ядерной оболочки (рисунок 2Б). На мембранах эндоплазматического ретикулума сохранялось значительное количество рибосом. В большинстве клеток отмечалась атрофия комплекса Гольджи. В апикальной части выявлялось значительное расширение просветов ацинусов (рисунок 2В).



АК — ацинарные клетки; Я — ядро; НСГ — незрелые секреторные гранулы; ГЭР — гранулярный эндоплазматический ретикулум; ЗГ — гранулы зимогена; МФ — макрофаг. Увеличение: 5000 (А), 20000 (Б), 10000 (В), 4000 (Г)

Рисунок 2. — Ультраструктура экзокринной части поджелудочной железы крысы после однократного введения доксорубицина

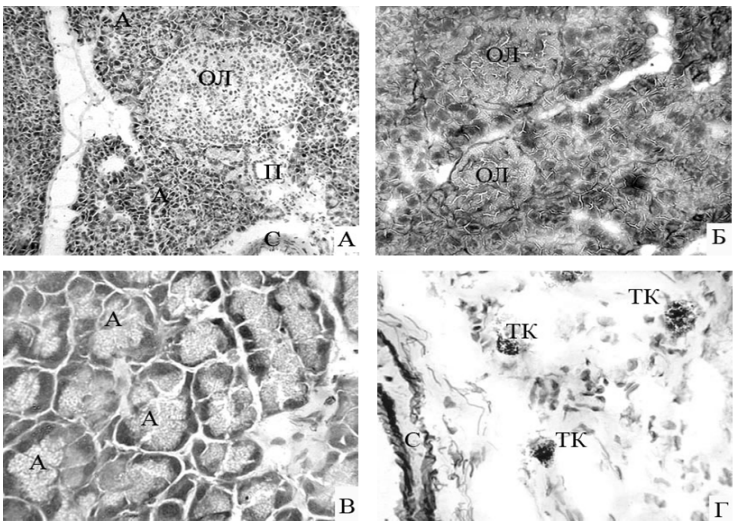
Митохондрии в ацинарных клетках крыс после воздействия доксорубицина отличались высокой электронной плотностью и имели нечеткие утолщенные кристы. Конденсация митохондрий чаще всего отражает нарастающую гипоксию клетки и согласуется с выявленным нами снижением активности сукцинатдегидрогеназы — митохондриального маркера. Уменьшалось количество зрелых гранул зимогена, преобладали незрелые формы секреторных гранул. В перикапилярном пространстве появлялись макрофаги (рисунок 2Г).

2-я серия — подострая форма кардиомиопатии. При изучении гистологических препаратов крыс экспериментальной группы после дробного введения доксорубицина установлено, что общий план строения поджелудочной железы сохранялся (рисунок 3А). Дольчатая структура органа была хорошо выражена. При этом на препаратах, окрашенных по Маллори, наблюдалось заметное увеличение толщины коллагеновых волокон. Выраженный фиброз также отмечался в островках Лангерганса. Строение железистой ткани не нарушено. Ядра ацинарных клеток имели шаровидную форму и были смещены к базальной мембране клетки (рисунок 3В). Клетки ацинусов призматической формы в апикальном отделе содержат небольшое количество ацинозной зернистости.

Среди экзокриноцитов в отдельных ацинусах лежат центрацинозные клетки. Островковые клетки, как в контроле, визуально имели более светлую окраску по сравнению с клетками ацинусов. Границы между ними были нечеткими.

В строме отмечены явления отека, утолщение коллагеновых волокон и появление множества тучных клеток, расположенных по ходу сосудов в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани (рисунок 3Г), диффузная, в ряде случаев — очаговая полиморфноклеточная инфильтрация.

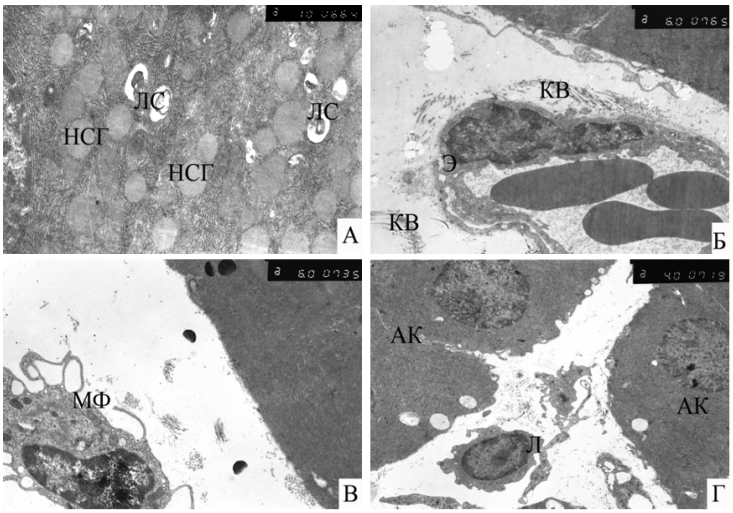
Анализ данных гистохимического исследования показал некоторое снижение активности определяемых ферментов аэробного дыхания в ацинарных клетках поджелудочной железы в ответ на дробное введение доксорубицина. Так, активность СДГ, являющейся мембраносвязанным, маркерным ферментом митохондрий, снижалась на 10,0% ($p>0,05$), значительно уменьшалась активность НАДФН-диафоразы, характеризующей внемитохондриальные энергетические процессы, — на 33,7% ($p<0,05$). Несколько возрастала активность лактатдегидрогеназы, ключевого фермента гликолиза, — на 5,4% ($p>0,05$).



ОЛ — островок Лангерганса; А — ацинусы; С — сосуды; П — протоки; ТК — тучные клетки.
Окраска: гематоксилин-эозин (А), по Маллори (Б), паральдегид-фуксином (В, Г). Увеличение: х100 (А, Б), х400 (В, Г)

Рисунок 3. — Микрофото поджелудочной железы крыс экспериментальной группы после дробного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг

При электронно-микроскопическом исследовании поджелудочной железы крыс после дробного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг выявлено, что ацинарные клетки преимущественно сохраняли характерную для них призматическую форму. Ядра, как правило, располагались в базальной части клетки, встречались ациноциты, содержащие два ядра. На мембранах эндоплазматического ретикулума сохранялось значительное количество рибосом. Немногочисленные митохондрии имели разнообразную форму, нечеткие утолщенные кристы и находились в основном в базальной и средней частях цитоплазмы ацинарных клеток. Так же, как и в предыдущей серии экспериментов, в большинстве клеток не наблюдался комплекс Гольджи, в ряде клеток преобладали незрелые формы секреторных гранул (рисунок 4А).



АК — ацинарные клетки; ЛС — ламеллярные структуры; КВ — коллагеновые волокна; МФ — макрофаг;
Л — лимфоцит; НСГ — незрелые секреторные гранулы; Э — эндотелиоцит. Увеличение: 10000 (А), 6 000 (Б, В), 4000 (Г)

Рисунок 4. — Ультраструктура экзокринной части поджелудочной железы крыс после дробного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг

Выявлялись вторичные лизосомы и ламеллярные структуры, состоящие из концентрических мембран разрушенных клеточных органелл (митохондрий, цистерн эндоплазматической сети) (рисунок 4А). Обнаруживались изменения в микроциркуляторном русле органа. В стенке сосудов развиваются деструктивные изменения (деформация ядер эндотелиоцитов, деструкция митохондрий, увеличение количества пиноцитозных пузырьков), а также перикапиллярный отек (рисунок 4Б). Вблизи сосудов выявлялись пучки коллагеновых волокон, лимфоциты и макрофаги (рисунок 4В, Г).

Заключение. Комплексное исследование морфологии (световая и электронная микроскопия), а также гистохимический анализ поджелудочной железы белой крысы после однократного и дробного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг позволили сделать следующие выводы:

1. В поджелудочной железе после однократного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг (острая форма экспериментальной кардиомиопатии) патоморфологические изменения более выражены в микроциркуляторной сосудистой системе и проявляются в переполнении просвета сосудов форменными элементами крови, что характерно для начальной стадии развития острого панкреатита. В межацинарной и междольковой строме отмечалось увеличение содержания коллагеновых волокон. Результаты гистохимических исследований выявили снижение активности окисления глюкозы в цикле Кребса в ацинарных клетках экзокринной части органа.

На ультраструктурном уровне отмечались атрофия комплекса Гольджи, выраженная конденсация митохондрий, преобладание незрелых форм секреторных гранул, расширение просветов ацинусов. Эти признаки наряду с уменьшением количества секреторных гранул свидетельствовали о снижении функциональной активности ацинарных клеток.

Все описанные изменения носят обратимый характер, однако, прогрессируя, могут вести к тяжелым дистрофическим нарушениям и гибели клеток.

2. После дробного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг (подострая форма экспериментальной кардиомиопатии) в поджелудочной железе наблюдались воспалительные изменения, которые характеризовались отеком стромы и диффузной, в ряде случаев — очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Анализ данных гистохимического исследования выявил значимое угнетение аэробного внемитохондриального образования энергии в экзокриноцитах поджелудочной железы экспериментальной группы животных.

Анализ ультраструктуры органа выявил выраженные изменения в строме органа: интерстициальный отек, увеличение числа коллагеновых волокон, деструктивные изменения эндотелиоцитов, появление клеток воспалительного ряда вблизи сосудов. Ультраструктура ацинарных клеток незначительно отличались от контрольной группы. У апикального полюса клетки обнаружено значительное число зимогеновых гранул, в ряде клеток — незрелых. Наблюдалась атрофия комплекса Гольджи, выраженная конденсация матрикса митохондрий, образование лизосом и ламеллярных структур.

Таким образом, в сериях эксперимента после однократного и дробного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг выявляются однонаправленные изменения в строме поджелудочной железы крыс: отек периваскулярного и перидуктального пространства, фиброз, стаз в микрососудистом русле, появление полиморфноклеточного инфильтрата в интерстициальном пространстве. Очевидно, эти структурные перестройки связаны с гипоксией, развивающейся при экспериментальной кардиомиопатии, вызванной введением препарата доксорубицин. Изменения в паренхиме экзокринной части органа, вероятно, носят вторичный характер и являются реакцией на нарастающую гипоксию.

Литература

1. Семенов, Д.Е. Особенности антрациклиновой модели кардиомиопатии: снижение синтеза белка, нарушение внутриклеточной регенерации и безнекротическая элиминация кардиомиоцитов / Д.Е. Семенов, Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2001. — Т. 131, № 5. — С. 594−600.

2. Капелько, В.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий / В.И. Капелько, М.И. Попович; Молд. НИИ профилакт. и клинич. медицины. — Кишинев: Штиинца, 1990. — 205 с.

3. Губергриц, Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христич. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.

4. EDIP Study group of the European Pharmacovigilance Research Group. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case control study on drug induced acute pancreatitis (EDIP) / I.A. Eland [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 41. — P. 1484−1490.

5. Trivedi, C.D. Drug-induced pancreatitis : an update / C.D. Trivedi, C.S. Pitchumoni // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39, № 8. — P. 709–716.

6. Лойда, З. Гистохимия ферментов / З. Лойда, Р. Госсрау, Т. Шиблер. — М.: Мир, 1982. — 270 с.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDIES OF THE TOXIC ACTION OF DOXORUBICIN RAT PANCREAS

Kuznetsova T.E.

State Scientific Institution "Institute of Physiology of National Academy of Sciences", Minsk, Republic of Belarus

In the pancreas of rats after administration of doxorubicin at a dose of 15 mg/kg in different ways (single and fractional) were observed edema of perivascular and periductal space, fibrosis, stasis microvascular appearance inflammatory infiltrate into the interstitial space. Changes in the parenchyma of the exocrine pancreas probably were secondary in nature and is a reaction to increasing hypoxia in experimental cardiomyopathy caused by the introduction of the drug doxorubicin.

Keywords: doxorubicin, pancreas, acinar cells.

Поступила 23.06.2015

ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕЗЛОРАТАДИНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Кузьминов Б.П., Зазуляк Т.С., Туркина В.А., Алёхина Т.А.

Львовский медицинский национальный университет им. Д. Галицкого, Львов, Украина

Реферат. Дезлоратадин — эффективный антигистаминный препарат, который успешно применяется при лечении аллергического сезонного ринита, крапивницы, атопического дерматита, бронхиальной астмы. Промышленное производство лекарственных препаратов на его основе на территории Украины обусловливает необходимость токсикологической оценки и разработки допустимого содержания дезлоратадина в воздухе рабочей зоны, что и стало целью данной работы.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, дезлоратадин, воздух рабочей зоны, гигиенический норматив, токсикологическая оценка.

Введение. На сегодняшний день примерно у 20% населения планеты диагностированы аллергические заболевания, что обусловливает рост спроса на антигистаминные препараты и увеличение объемов их производства на отечественных предприятиях.

Одним из эффективных антигистаминных препаратов третьего поколения является дезлоратадин — активный метаболит лоратадина. Его успешно применяют при лечении аллергического сезонного ринита, крапивницы, атопического дерматита, бронхиальной астмы. Эффективность и безопасность дезлоратадина доказана более чем на 54000 пациентов [1, 2].

Воздействие лекарственных препаратов в условиях производства отличается от их терапевтического влияния на организм человека. Для пациента строго обозначена доза вещества и способ его введения (перорально либо в виде инъекций), в то время как в условиях химико-фармацевтических предприятий препарат в виде аэрозоля дезинтеграции поступает в организм работающих ингаляционно и может попадать на незащищенные кожные покровы.

Таким образом, учитывая высокую биологическую активность дезлоратадина, его широкое использование во врачебной практике и промышленное производство на территории Украины, необходимость обоснования норматива допустимого содержания в воздухе рабочей зоны представляется актуальной.

Цель исследования — токсикологическая оценка дезлоратадина и разработка гигиенического норматива допустимого содержания его в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. Дезлоратадин — 4-(8-хлор-5,6 дигидро-11Н-бензо[5,6]циклогепта [1,2-в]пиридин-11-илиден)-1-пиперидин. Синонимы: эриус, кларамакс, кларинекс, неокларитин, эридез, лордес, фрибрис, эдем, трексил нео, аллергомакс. Фармакологическая группа: антигистаминные, противоаллергические, антиэксудативные, противозудные препараты. CAS № 100643-71-8. Эмпирическая формула: C19H19ClN2, молекулярная масса: 310,8. Дезлоратадин — это порошок белого или кремового цвета, частично растворимый в воде, растворимый в этаноле, метаноле, диметилсульфоксиде. Температура плавления: 155–160°С. Производитель: Cadila Healthcare Limited (Индия).

Источники загрязнения воздуха рабочей зоны: взвешивание субстанции для таблетирования, этап загрузки.

Исследования проведены в соответствии с методическими указаниями [3, 4].

В экспериментах использовали 4 вида лабораторных животных: нелинейные крысы, мыши, морские свинки и кролики, которые содержались в условиях вивария Львовского национального медицинского университета на стандартном пищевом рационе согласно правилам «надлежащей лабораторной практики» (GLP) и соблюдению общих этических принципов экспериментов на животных, принятых 1-м Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2000). Отбор животных и формирование экспериментальных групп проводились методом «случайных чисел».

Параметры токсичности дезлоратадина устанавливали при пероральном, перкутанном и интраназальном воздействии препарата на организм подопытных животных.

Кумулятивную активность оценивали по величине коэффициента кумуляции (K_{cum}), установленного в субхроническом эксперименте по методике Lim et al. [5].

Изучение иммунотоксического действия дезлоратадина проведено в соответствии с методическими рекомендациями [6].

Влияние на репродуктивную функцию исследовали с учетом гонадотоксического эффекта.

Для оценки токсичности дезлоратадина на альтернативных тест-системах использовали сперматозоиды быка и ветвистоусых рачков Daphnia magna Straus.

Полученные результаты сравнивали с показателями контрольной группы и величинами нормы у лабораторных животных.

Результаты и их обсуждение. Среднесмертельная доза (DL_{50}) дезлоратадина при пероральном введении для белых мышей-самок установлена на уровне 400 мг/кг, для белых мышей-самцов — 255 (121–534) мг/кг, белых крыс-самок — 625 мг/кг, белых крыс-самцов — 450 мг/кг (3-й класс опасности — вещества умеренно опасные, ГОСТ 12.1.007-76). В клинической картине острого перорального отравления наблюдалось кратковременное возбуждение, после чего наступали гиподинамия, атаксия, нарушение ритма и частоты дыхания (70/мин у крыс), сужение глазных щелей, отсутствие реакции на внешние раздражители.

Результаты патоморфологических исследований показали, что смерть животных наступила вследствие острой сердечной недостаточности с гиперемией и отеком легких.

Среднеэффективное время гибели белых мышей [ET_{50}] — 1,12 ч. Гибель крыс наблюдалась в течение 2 сут.

Коэффициенты видовой и половой чувствительности составили соответственно 1,76 и 1,56, что свидетельствует о слабовыраженной чувствительности лабораторных животных к действию дезлоратадина.

Десятикратное погружение хвостов белых мышей в насыщенный водный раствор препарата (время экспозиции 2 ч 5 раз в неделю) не вызвало гибели животных и признаков интоксикации. Изменений на коже после окончания эксперимента не наблюдалось.

Внесение 50 мг дезлоратадина в конъюктивальный мешок глаза кролика приводило к выраженному повреждающему действию: 4 балла по классификации A. Mayda и K. Chrusaielska (отек — 4 балла, гиперемия — 3 балла, выделения — 4 балла). Нормализация состояния проходила на 4-ю неделю наблюдений без медикаментозного лечения. Зафиксировано помутнение роговицы.

Субхроническое введение дезлоратадина в нарастающих дозах, начиная со 2-х сут, вызвало у животных следующие признаки интоксикации: возбужденное состояние, агрессия, появление «курлыкающих» звуков. В дальнейшем наблюдали повышенный диурез, вялость, спастическое дыхание, выделения из глаз. Коэффициент кумуляции препарата составляет 2,8, что указывает на невыраженные кумулятивные свойства дезлоратадина.

С целью определения порога острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) дезлоратадин вводили интраназально белым крысам в дозах от 7,5 до 70,9 мг, что в пересчете соответствовало концентрациям 15; 50 и 150 мг/м^3.

У подопытных животных, которых подвергали воздействию препарата в концентрации 150 мг/м^3, на 2-е сут эксперимента наблюдалось статистически достоверное снижения уровня гемоглобина, хлоридов в сыворотке крови, суммационно-порогового показателя (СПП), показателя «норкового рефлекса» и статистически достоверное увеличение уровня аланинтрансферазы (АЛТ). Остальные показатели в указанных диапазонах концентраций дезлоратадина существенно не отличались по сравнению с контролем.

В качестве Lim_{ac} принята величина 150,0 мг/м^3.

У морских свинок, сенсибилизированных дезлоратадином, достоверно увеличилась фагоцитарная активность (опыт — 19,38±0,50%; контроль — 14,63±0,60%, t = 6,12; P>0,05), однако значение фагоцитарного индекса находилось на уровне контрольной группы (опыт — 2,95±0,17%; контроль — 3,17±0,10%, t = 1,10; P>0,05). Анализ количественных параметров клеточного адаптивного иммунитета в группе сравнения показал наличие умеренно выраженных изменений субпопуляционной структуры Т-лимфоцитов. Отмечено повышение уровня Т-лимфоцитов ($СД_3$) в процентах и достоверное повышение уровня Т-хелперов ($СД_4$) в процентах у сенсибилизированных дезлоратадином морских свинок по сравнению с контрольной группой. Эти изменения в совокупности с повышением фагоцитарной активности можно расценивать как адаптивное реагирование иммунной системы на введение препарата и отсутствие токсического влияния дезлоратадина на клеточный иммунитет.

Полученные индексные показатели иммунного статуса сенсибилизированных животных не имели существенных различий по сравнению с контролем. Уровни циркулирующих иммунокомплексов и иммуноглобулинов в сыворотке крови морских свинок в группе сравнения достоверно не отличались от результатов контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии влияния дезлоратадина на гуморальный иммунитет.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что дезлоратадин не обладает иммунотоксическим эффектом.

Пероральное введение дезлоратадина крысам-самцам в дозах 1/100 DL_{50} (4,5 мг/кг) и 1/500 DL_{50} (0,9 мг/кг) вызвало статистически достоверное увеличение числа мертвых сперматозоидов на 73 (p<0,05) и 58% (p<0,05) соответственно по сравнению с контролем.

Воздействие препарата в дозе 1/100 DL_{50} (4,5 мг/кг) вызывало снижение общего количества сперматозоидов на 20% (p<0,05) наряду с уменьшением их подвижности на 25% (p<0,05) по сравнению с контрольными значениями.

При оценке токсичности дезлоратадина на выживаемость дафний использовались концентрации препарата: 0,57; 2,90; 5,70; 9,60 и 19,2 мг/л.

По смертности 50% и более тест-объектов установлено, что выбранные концентрации относятся к умеренно токсичным — 3-й класс токсичности (2,9 мг/л) и среднетоксичным — 4-й класс токсичности (5,7–19,2 мг/л). Среднесмертельные концентрации ($ЛК_{50}$) лоратадина для различной продолжительности биотестирования составили: $ЛК_{50}$ 24 ч — 5,5±2,1 мг/л; $ЛК_{50}$ 48 ч — 2,8±0,8 мг/л; $ЛК_{50}$ 72 ч — 2,2±1,3 мг/л; 96 ч — 1,8±0,3 мг/л.

Изучение цитотоксического действия дезлоратадина проведено на свежеполученных эякулятах быков, разведенных фосфатно-солевым буфером, в который добавляли препарат в дозах 1/500 DL_{50} (1,25 мг), 1/100 DL_{50} (6,25 мг) и DL_{50} (625 мг). Во всех исследуемых дозах дезлоратадин достоверно нарушал окислительные процессы спермы по сравнению с показателями контрольной группы.

Учитывая расчетные величины допустимого содержания препарата в воздухе рабочей зоны, установленные параметры токсичности и особенности биологического действия на организм, ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) дезлоратадина в воздухе рабочей зоны рекомендован на уровне 0,1 мг/м^3.

Заключение. По критериям острой пероральной токсичности дезлоратадин относится к веществам 3-го класса опасности (ГОСТ 12.1.007-76) со слабо выраженной половой и видовой чувствительностью, сильно выраженным раздражающим эффектом при попадании на слизистую оболочку глаза. Препарат не обладает кожно-резорбтивным и местнораздражающим действием при попадании на кожу, иммунотоксическим эффектом при внутрикожной сенсибилизации. В дозе 1/100 DL_{50} (4,5 мг/кг) оказывает влияние на функциональные показатели сперматогенеза белых крыс, проявляет умеренную либо среднюю (в зависимости от концентрации) токсичность на организменном уровне (жизнедеятельность дафний) и цитотоксическое действие, которое характеризуется сниженной интенсивностью окислительных процессов сперматозоидов быка. На основании экспериментальных данных и проведенных расчетов рекомендован ОБУВ дезлоратадина в воздухе рабочей зоны 0,1 мг/м^3.

Литература

1. Berger, W.E. The safety and efficacy of desloratadine for the managment of allergic disease / W.E. Berger // Drag Saf. — 2005. — № 28. — P. 1101–1118.

2. Петров, В.И. Клиническая эффективность терапии дезлоратадином у детей с персистирующей формой аллергического ринита и ее влияние на симптомы бронхиальной астмы / В.И. Петров, Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов // Саратов. науч.-мед. журн. — 2010. — № 1. — С. 73–76.

3. Обгрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць: метод. вказівки: МВ № 544; затв. МОЗ України 21.10.2005. — Київ, 2005. — 19 с.

4. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи: МУ № 2102-79; утв. МЗ СССР 01.11.1979. — М., 1980. — 22 с.

5. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / R.K. Lim [et al.] // Arch. Intern. Pharm. Ther. — 1961. — № 130. — P. 336–352.

6. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: метод. рекомендації: МР 8.1.4.104-2003; затв. МОЗ України 25.07.2003. — Київ., 2003. — 30 с.

RATIONALE TENTATIVELY SAFE LEVEL OF DESLORATADINE IN THE WORKING AREA AIR

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Turkina V.A., Alyokhina T.A.

Lviv National University of Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

Desloratadine is effective antihistamine, wich successfully used in the treatment of seasonal allergic rhinitis, urticaria, atopic dermatitis, bronchial asthma. Medications, with the active ingredient desloratadine, are produced by chemical and pharmaceutical

companies in Ukraine. It requires the necessitates toxicological evaluation and development of permissible content of desloratadine in the working area, which was the aim of this work

Keywords: antihistamines, desloratadine, the working area air, standard of hygiene, toxicological evaluation.

Поступила 06.07.2015

НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Лебедева А.М., Гиндюк Н.Т., Михнович Э.М.

Государственное учреждение «Брестский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Брест, Республика Беларусь

Реферат. Революция в биотехнологии и информатике сделала доступными новые технологии в токсикологии. В статье сделан обзор основных альтернативных методов, получивших развитие взамен или в дополнение основным классическим методам с использованием животных. Проблемным моментом в методах без использования животных остается правильный выбор и валидация альтернативного метода, разработка критериев оценки изменения регистрируемого параметра на тест-объектах и формирование выводов на их основе. Получение более полной информации о новых подходах в современной токсикологии позволяет эффективнее запустить механизмы перехода от традиционных моделей исследования на животных к новым технологиям в токсикологии.

Ключевые слова: альтернативные методы, клеточные тест-объекты.

За последние 150 лет химики синтезировали приблизительно 70 млн веществ. Большинство из них находятся в продуктах ежедневного использования и окружающей человека среде, но еще не оценены с точки зрения безопасности. В наше время изменения происходят не только в обращении химических веществ, но и в подходах по изучению степени безопасности и оценке риска их применения с точки зрения токсикологии.

Когда в 1898 г. немецкий химик Феликс Хоффман предложил в качестве нового успокоительного средства для кашля героин, который был даже выпущен и разрекламирован немецкой фармацевтической компанией Bayer AG в качестве эффективного лекарства под торговой маркой «героин», возникла необходимость регулирования безопасности лекарственных средств. В начале 30-х гг. разразился еще один скандал: в американском городе LashLure косметический продукт для окраски ресниц, содержащий анилин, вызвал необратимое помутнение роговицы у пяти женщин [1]. Это вызвало необходимость регулирования безопасности косметических средств для ее изготовления в США FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами). Сотрудник FDA Джон Дрэйз в 1944 г. разработал тест раздражения на слизистых кроликов (Draize-тест).

Необходимость оценки безопасности новых химических веществ приводит к тому, что лабораторные животные массово используются для моделирования патологических процессов и испытания лекарственных, косметических средств, сигарет, пищевых добавок, бытовой химии. Токсикология как наука, изучающая токсичные вещества, потенциальную опасность их воздействия на организмы и экосистемы, механизмы токсического действия, а также методы диагностики, профилактики и лечения болезней химической этиологии, получила возможность оценивать безопасность на экспериментальных живых моделях. В то же время травмирование и гибель животных в ходе исследований создали моральные проблемы, ранее не стоявшие перед человечеством, — гуманное отношение к лабораторным животным. В 1969 г. биолог-биохимик и ученый-гуманист Van Rensselaer Potter вводит в научный обиход термин «биоэтика» и определяет ее основные направления. Ранее в 1959 г. микробиолог R. Birch и зоолог W. Russel в Лондоне издали книгу общепризнанных принципов гуманного использования животных в исследовательских и образовательных целях «The principle of humane experimental technique», в которой была сформулирована концепция «трех R» (Refinement, Reduction, Replacement). Сегодня данный принцип является общепринятым мировым стандартом, позволившим получить новый научный опыт в области создания альтернатив и в значительной степени сократить количество используемых лабораторных животных.

Refinement — усовершенствование, т. е. гуманизация при подготовке и проведении эксперимента за счет использования обезболивающих и нетравматических методов.

Reduction — сокращение количества используемых животных без компромисса с научным результатом и качеством биомедицинского исследования и тестирования, а также без компромисса с благополучием животных.

Replacement — замена высокоорганизованных животных низкоорганизованными или использование альтернативных методов. Наибольшее распространение сегодня получили культуральные методы — использование культур клеток в качестве альтернативы организму животного. Их преимущество заключается в том, что они выявляют токсичность испытываемых препаратов на более глубоком, клеточном уровне. Считается, что методы культур клеток или тканей органов *in vitro* (под стеклом) по сравнению с методами *in vivo* (на живом) более дешевы и демонстративны.

Аргументы для перемещения от традиционных моделей исследования на животных к новым технологиям в токсикологии возникают из анализа таких проблем, как: необходимость оценки большого числа ранее непроверенных химических веществ и новых продуктов, продолжительностью и затратами текущих расходов на их исследования с использованием лабораторных животных. Так, за последние 30 лет только у 14 из 5000 новых промышленных химикатов был проверен канцерогенный потенциал, только у 3000 из 100000 химикатов оценена безопасность [1]. Ученые назвали это «токсикологическим невежеством» (toxic ignorance) (Roe D. et al., 1997). При этом тестирование на животных — трудоемкий и дорогостоящий процесс. Например, определение является ли вещество канцерогенным занимает четыре года и стоит приблизительно один миллион долларов.

Очевидным является то, что эти новые подходы не должны понижать стандарты оценки безопасности химических веществ. Поэтому в 1991 г. с этой целью был создан Европейский центр проверки альтернативных методов (ECVAM) в Испре (Италия), а также Интернациональный комитет центра по утверждению альтернативных методов (ICCVAM), Евро-

пейское сообщество токсикологов *in vitro* (ISTIV). Принято понятие альтернативного метода в токсикологии — метод, который может быть использован для замены, сокращения экспериментов на животных в биомедицинских исследованиях и тестировании для регламентирования химических веществ. Были утверждены приблизительно 50 альтернативных методов. Валидированы и внедрены в практику такие методы, как метод раздражающего действия на слизистую изолированного глаза быка (BCOP-метод), на хориоаллантоисную мембрану куриного эмбриона (HET-CAM-метод), метод изучения кожной адсорбции (резорбция) с использованием диффузной камеры Франца. В перечни альтернативных методов внесены методы по установлению фототоксичности, мутангенности и генотоксичности. Разрабатываются методы определения токсичность повторной дозы, оценки репродуктивной токсичности, карциногенности, токсикокинетика. В качестве первых методов исследований сенсибилизации без использования животных Европейской организацией экономического сотрудничества и развития (OECD) приняты методы DPRA и KeratinoSensTM для идентификации сенсибилизаторов кожи. Метод DPRA измеряет реактивность химического вещества к синтетическим пептидам, используемых в качестве моделей для клеточных белков. Метод KeratinoSensTM измеряет активацию защитных механизмов у человека, полученных на основе анализа кератиноцитов, наиболее распространенных клеток в коже. Эти методы прошли процесс проверки EURL ECVAM и рассмотрены OECD как руководящие принципы №№ 442c и 442d. Для оценки раздражения кожи приняты документы OECD 432, 430, 431, 439, 435, раздражения слизистой оболочки глаз — OECD 437 и OECD 438.

Среди новых технологий оценки безопасности заслуживают особого внимания альтернативные методы изучения токсичности на клеточном и молекулярном уровнях, которые заменяют классические парадигмы определения опасности химических веществ. В основе использования тестов на культуре клеток для определения токсичности лежит концепция т. н. «базовой цитотоксичности» (basal cytotoxicity), выдвинутая шведским ученым, цитологом, доктором Bjorn Ekwall в 1983 г.

Теория Bjorn Ekwall была подтверждена в ходе международного токсикологического проекта под названием Multicentre Evaluation of In Vitro Cytotoxicity Programm (MEIC, 1989-1999), в котором 50 отобранных химических веществ тестировались в 100 лабораториях во всем мире 60 различными тестами. Результаты проекта MEIC наглядно продемонстрировали возможность использования тестов *in vitro* для прогнозирования токсичности химических веществ (Ekwall, B., 1983). Проведя анализ результатов, Bjorn Ekwall выделил 3 типа токсичности.

Базовая (общая) цитотоксичность — неблагоприятное воздействие химических веществ на общие для всех клеток структуру и функции, необходимые для выживания клетки, деления, репликации ДНК и т. д. с одинаковой чувствительностью к действию вещества независимо от типа клеток.

Органоспецифическая цитотоксичность — влияние на структуры и функции, специфические для определенных клеток тканей и органов, например, в результате воздействия процессов биотрансформации, связывания со специфическими рецепторами.

Внеклеточная токсичность — токсичность в случае, когда исследуемое вещество непосредственно не влияет на клетку, но его действие критическое на уровне целостного организма и охватывает процессы, происходящие вне клеток (например, клеточная секреция). Все три типа цитотоксичности могут иметь место *in vivo*, поэтому должны учитываться в стратегии исследований *in vitro* [2].

К первичным культурам клеток человека относятся гепатоциты, эпителиоциты, кератиноциты, хондроциты. Первичные культуры клеток животных представлены гепатоцитами, клетками крови. Для оценки токсичности используют постоянные клеточные линии человека: клетки гепатомы человека — Hep G2; карциномы шейки матки — HeLa; клетки карциномы гортани — Hep2; лейкозные лейкоциты — HL-60; клетки немелкоклеточного рака легких — A-549, нейробластомы NB-1, эпителиальные клетки синовиальной жидкости — McCoy, остеосаркомы — Mg-63 и др. Среди постоянных клеточных линий животных в токсикологических исследованиях используют фибробласты мышей — L929, BALB 3T3; клетки гепатомы крыс — HTC; клетки опухоли Эрлиха мышей; клетки почек быка — MDBK и др. Из специализированных клеток можно выделить эритроциты периферической крови мышей BALB/c, мышечные клетки крысы. На сегодня также известны коммерческие органотипичные и реконструированные модели эпидермиса, такие как EPISKIN, EpiDerm, Full Thickness. На указанных моделях были выполнены опыты с изучением повреждающего действия большого количества химических веществ, в первую очередь косметических средств. Эти модели стандартизированы, зарегистрированы и внесены OECD в перечень инструкций по тестированию токсичности химических веществ.

Для исследования цитотоксичности химических веществ на культуре клеток рекомендованы следующие тесты [3]: определение количества жизнеспособных клеток с использованием трипанового синего; определение содержания общего белка как показателя прироста клеточной массы (тест с сульфородамином B), а также клеточной пролиферации; определение изменений активности дыхательных ферментов в тесте с метилтетразолием (MTT); оценка лизосомальной активности и интенсивности процессов активного мембранного переноса — по поглощению красителя нейтрального красного; оценка степени повреждения цитоплазматической мембраны — по выходу в среду инкубации фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Кроме выше перечисленных методов, довольно часто применяются следующие тесты (Еропкин М.Ю., 1997): определение нарушения регуляции ионного состава (pH среды); оценка нарушения процессов метаболизма (определение активности глутатион-S-трансферазы); определения содержания АТФ в клетках и инкубационной среде; оценка морфологических изменений клеток. Для изучения органотоксичности используют тесты, что и при определении общей токсичности, а также специфические маркеры: ферменты АЛТ, АСТ — для клеток печени; ЛДГ и тропонин — для клеток сердечной ткани; для фибробластов кожи — скорость синтеза коллагена; для иммунотоксичности — синтез интерлейкинов. По результатам вышеуказанных тестов определяют концентрацию исследуемого вещества, которая вызывает 50-процентное снижение того или иного показателя по отношению к контролю и обозначается как IC50, LC50, EC50 [4]. IC50 (Inhibitory concentration) — концентрация, подавляющая рост 50% клеток в культуре. LC50 (Letal concentration) — концентрация вещества, вызывающая гибель 50% клеток. EC50 (Effective concentration) — концентрация, вызывающая снижение функции у 50% клеток.

Тестирование на различных клеточных линиях предоставляет четкую информацию о потенциальных эффектах химических веществ и их специфическом действии [5]. На клеточном уровне можно выделить три основных механизма ток-

сического действия веществ: повреждение клеточных мембран, нарушение процессов метаболизма, нарушения регуляции состава и деления клеток, в т. ч. через воздействия на ДНК.

Генотоксичность обусловлена прямым и косвенным воздействиями на ДНК, к числу которых относят индукцию мутаций (генных, хромосомных, геномных, рекомбинационных), косвенные эффекты, связанные с мутагенезом («внеплановый» синтез ДНК), и повреждения ДНК с образованием ДНК-аддуктов, которые могут приводить к возникновению мутаций. Данные по корреляции между мутагенностью и канцерогенностью позволили Международному агентству по изучению рака (МАИР) рекомендовать применение тестов на мутагенность для выявления потенциальных канцерогенов. Так как ни один из генетических тестов не позволяет выявлять все генотоксические эффекты, то для их анализа применяют батареи тестов. Батарея включает ограниченное количество дополняющих друг друга валидированных тестов. Генотоксичность должна оцениваться *in vitro* и *in vivo* для определения соединений, вызывающих генетические повреждения как прямым, так и непрямым способом. Тесты должны позволять определять повреждения ДНК, а также нерепарированную долю этих повреждений в виде генных мутаций, хромосомных повреждений, рекомбинаций и числовых нарушений хромосом. МАИР рекомендует трехэтапную стратегию тестирования.

Первый этап включает три теста *in vitro*: тест на генные мутации у бактерий, причем показано, что большинство позитивных по этому тесту генотоксикантов являются канцерогенами; тест на генные мутации в клетках млекопитающих: тест на хромосомные аберрации в клетках млекопитающих.

Второй этап включает оценку генотоксичности в тест-системе *in vivo* для соединений, проявивших мутагенную активность в одном из тестов первого этапа. При этом рекомендуется оценивать хромосомные повреждения в клетках костного мозга или микроядра в клетках костного мозга или эритроцитах периферической крови. Для оценки повреждений ДНК предлагается применять метод ДНК-комет.

На третьем этапе при необходимости вещества, проявившие мутагенность *in vivo*, проверяются на половых клетках. На данном этапе могут быть сделаны определенные предположения относительно наследуемости индуцируемых данными мутагенами повреждений. Вещества, которые являются позитивными в данных тестах, считаются потенциальными мутагенами/канцерогенами. Отсутствие позитивных результатов в стандартной батарее из трех тестов, как правило, является основанием для утверждения о достаточном уровне безопасности химического вещества. В основном батарея из трех стандартных тестов является достаточной для оценки генотоксичности. Увеличение количества тестов, как правило, не приводит к повышению чувствительности в оценке потенциальных канцерогенов. Согласно руководству Европейского научного комитета по оценке по Косметике и непищевым продуктам (SCCNFP, известный ранее как SCC), для оценки генотоксичности, мутагенности и канцерогенности парфюмерно-косметической продукции, например, красок для волос, рекомендуется батарея из шести тестов *in vitro*.

В последнее время начали широко применяться методы тестирования на основе клеточных линий человека и животных. Однако клеточные линии, как правило, имеют множество генетических дефектов, что создает предпосылки для получения ложно-позитивных результатов. Существуют данные о том, что применение культур лимфоцитов человека является наиболее приемлемым подходом, позволяющим снизить вероятность ложно-позитивных результатов. Методами генетической инженерии создаются клеточные линии с инкорпорированными в них генами отсутствующих ферментов (Оганесян Г.Г., 2009).

На сегодня имеются определенные достижения использования культуры клеток при изучении хронической токсичности *in vitro*. Сроки исследования могут быть сокращены до 5 дней в отличие от длительных по времени классических методов [6]. Однако существует проблема поддержания культуры клеток для долгосрочного тестирования. Культуральной средой для исследования в хроническом эксперименте могут быть изолированные гепатоциты, жизненный цикл которых продлевают путем наслаивания клеток коллагена. Инкубация с исследуемым химическим веществом может быть как непрерывной, так и в виде нескольких повторных его введений в культуральную среду.

Работы английского ученого Barratt M.D. по использованию компьютерных методов QSARs, например, для тестирования сенсибилизации [7], открывают новые перспективы в оценке токсичности. За развитием альтернативных методов в токсикологии можно следить на сайтах, например, Европейской объединенной референтной лаборатории альтернативных методов исследований (EURL ECVAM) — http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu,и информационном сайте Университéта Джóнса Хóпкинса, США — http://altweb.jhsph.edu.

Сегодня в качестве моделей *in vitro* в практической альтернативной токсикологии в нашей республике используются системы различной биологической организации: микроорганизмы, водоросли, беспозвоночные, гидробионты, культуры клеток человека и животных. Среди простейших для исследования цитотоксичности и мутагенности химических соединений наиболее широко используются инфузории *Tetrahymena pyriformis*. С целью исследования интегральной токсичности и раздражающего действия используются такие тест-объекты, как лиофилизированная культура люминесцентных бактерий *E. coli*, кратковременная суспензионная культура сперматозоидов быка, эритроциты барана хориоаллантоисная оболочка куриного эмбриона.

Изучение токсичности химических веществ альтернативными методами имеет практическое значение для разработки подходов ускоренного изучения их токсических свойств. Полученная информация востребована при гигиеническом нормировании, при санитарно-эпидемиологических экспертизах для оценки соответствия продукции предусмотренным законодательством требованиям в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, выборе и обосновании применения средств профилактики. На текущий момент отдельные альтернативные методы, гармонизированные в Таможенном союзе, уже внедрены в лабораторную практику, в т. ч. и в практической токсикологии. Для расширения возможностей использования новых подходов в токсикологии необходимо последовательно решать задачи по накоплению данных об исследованиях *in vitro*, освоению и дальнейшему продвижение альтернативных методов определения показателей токсичности химических веществ и композиций.

Литература

1. Hartung, Thonas. From Alternative Methods to a New Regulatotry Toxicology / Thonas Hartung // Altex Proceeding. — 2 1/13. — 21 p. [Elektronic resourse]. — Mode of access: http://altweb.jhsph.edu/altex/proceedings/2_1/ Hartung1.pdf. — Date of access: 11.06.2015.
2. EDIT: a new international multicentre programmer to develop and evaluate batteries of *in vitro* tests for acute and chronic systemic toxicity / B. Ekwall [et al.] // ATLA. — 1999. — Vol. 27. — P. 339–349.
3. Дмитруха, Н.М. Застосування методу культури клітин в токсикологічному експерименті / Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко, М.Л. Марченко // Соврем. проблемы биоэтики. — Киев: Академпериодика, 2009. — С. 166–171.
4. Schuppli, C.A. The interpretation and application of the three Rs by animal ethics committee members / C.A. Schuppli, D. Fraser // ATLA. — 2005. — Vol. 33, № 5. — P. 487–500.
5. Garle, M.J. In vitro cytotoxicity tests for the prediction of acute toxicity *in vivo* / M.J. Garle, J.H. Fentem, J.R. Fry // Toxicology in vitro. — 1994. — Vol. 8. — P. 1303–1313.
6. Novel advanced *in vitro* methods for long-term toxicity testing / W. Pfaller [et al.] // ATLA. — 2001. — Vol. 29, № 4. — P. 393–426.
7. An Alternative Strategy to the Use of Guinea Pigs for the Identification of Skin Sensitization Hazard / D.A. Basketter [et al.]. — 1995. — Vol. 33, № 12. — P. 1051-1056.

NEW PARADIGMS EVALUATE THE TOXICITY OF CHEMICALS

Lebedeva A.M., Hindziuk N.T., Michnovich E.M.

State Institution "Brest Regional Centre of Hygiene, Epidemiology & Public Health", Brest, Republic of Belarus

The revolution in biotechnology and information technology has made available new technologies in toxicology. The article provides an overview of the main alternative methods that have grown instead of or in addition to the basic classical methods using animals. Problematic moments in the way without the use of animals is the right choice and validation of an alternative method, the development of criteria for evaluating changes recorded parameter to the test objects and forming conclusions based on them. Get more information on new approaches in modern toxicology enables effective mechanisms to launch the transition from traditional models of research on animals to new technologies in toxicology. Alternative methods for use in investigations is still one of the key issues in assessment of products chemical safety. The use of different alternative methods is analyzed.

Keywords: alternative methods of investigations, initegral toxicity, toxicity sign.

Поступила 25.06.2015

КЛАССИФИКАЦИЯ И МАРКИРОВКА ОПАСНОСТЕЙ ГИДРОКСИДА КАЛИЯ (ТВЕРДОГО ЧЕШУИРОВАННОГО 95%, ЖИДКОГО 54%), ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ (ЖИДКОГО С МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ АКТИВНОГО ХЛОРА 190 И 170 г/л), СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (35% РАСТВОРА)

Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Следует отметить, что сегодня в обиходе находится около 140 тыс. химических веществ. Однако не все они достаточно изучены, а поэтому нет точных данных об их влиянии на здоровье человека и воздействии на окружающую среду. Для разработки профилактических и превентивных мер необходима достоверная информация о свойствах химической продукции [1].

В настоящее время в странах существуют различные подходы к классификации и маркировке (например, в одной стране химикат признан канцерогеном, в другой — нет). В мире нет ни одной страны, которая могла бы самостоятельно осуществить классификацию и маркировку всех применяемых химических веществ. Для ликвидации этих пробелов и решения проблем обеспечения потребителей адекватной и доступной информацией об опасностях, присущих тем или иным химическим веществам, разработана согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (далее — СГС).

По результатам острых и подострых токсикологических экспериментов с учетом принципов идентификации и классификации опасностей, предусмотренных СГС, по параметрам острой внутрижелудочной токсичности гидроксид калия и соляная кислота относятся к 4-му классу опасности по СГС, гипохлорит натрия не классифицируется как обладающий острой токсичностью, в то же время гидроксид калия и соляная кислота по ГОСТ 12.1.007-76 относятся к 3-му классу опасности, гипохлорит натрия — к 4-му классу.

По параметрам острой ингаляционной токсичности гидроксид калия не классифицируется как обладающий острой токсичностью, соляная кислота и гипохлорит натрия относятся к 3-му классу опасности по СГС, в то же время гидроксид калия по ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4-му классу опасности, гипохлорит натрия и соляная кислота — ко 2-му классу (высоко опасные вещества). Соляная кислота и гидроксид калия, как едкая щелочь, относятся к 1В классу опасности по СГС и 5-му классу опасности по Инструкции 1.1.11-12-35-2004 — вещества, оказывающие чрезвычайно сильное раздражение. Гипохлорит натрия может вызвать химический ожог кожи, глаз и слизистых оболочек. Относится к 1С классу опасности по СГС и 4-му классу опасности по Инструкции 1.1.11-12-35-2004 — вещества, оказывающие резко выраженное раздражающее действие, не обладают кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов.

Ключевые слова: токсичность, среднесмертельная доза, кумулятивные свойства, ирритативное, кожно-раздражающее действие.

Введение. Несмотря на то, что во многих отношениях действующие в различных странах законы и правила схожи, между ними все же имеются достаточно существенные различия, в результате чего в различных странах маркировка одно-

го и того же изделия могут быть различными. В связи с различием в определениях видов опасности какое-либо вещество в одной стране может считаться воспламеняющимся, а в другой нет. Или может оказаться так, что в одной стране его считают канцерогенным, а в другой нет. Таким образом, требования относительно того, когда и каким образом указывать виды опасности на этикетке, в разных странах могут быть различными [2, 4, 5].

С учетом широких масштабов международной торговли химической продукцией и необходимости разработки национальных программ для обеспечения безопасности при использовании, перевозке и удалении (утилизации) химической продукции было решено, что основой для разработки таких программ может послужить подход к классификации опасности и маркировке, согласованный на международном уровне. После того как страны будут располагать последовательной и достоверной информацией о химической продукции, которую они импортируют или производят, можно будет создать общую инфраструктуру по контролю над воздействием химической продукции и защите населения и окружающей среды. Предложенная система классификации опасности и маркировки учитывает потенциальные воздействия любой потенциально опасной химической продукции при ее обращении, включая производство, хранение, перевозку, применение в производственных условиях, применение в быту и попадание в окружающую среду. Основная цель системы — обеспечить безопасность для здоровья людей, их имущества и окружающей среды. В действующих системах требования, относящиеся к химическим веществам, наиболее широко применяются в сфере производства и транспортировки. Следует отметить, что термин «химическая продукция» широко используется и включает в себя вещества, продукты, смеси веществ, препараты или любые другие определения, которые могут быть использованы в действующих системах для описания находящейся в обращении химической продукции. Любая система классификации и информирования об опасности (на производстве, при применении, при перевозках) начинается с оценки опасностей, сопряженных с использованием данного химического вещества или продукта. Способность этого вещества причинить вред зависит от присущих ему свойств, т. е. от его способности воздействовать на биологические процессы и его способности к горению, взрыву, коррозии. Эти свойства в первую очередь определяются в зависимости от результатов обзора имеющихся научных исследований.

Следует также отметить, что большинство развивающихся стран мира очень сильно зависят от химической продукции, которая порой обладает сомнительным качеством. Так, использование некачественных химических удобрений в сельском хозяйстве может привести к серьезным последствиям для потребителей, нанося серьезный ущерб здоровью людей. Страдает от чрезмерного использования химикатов и окружающая среда [6].

Цель исследования — токсиколого-гигиенические исследования гидроксида калия (твердого чешуированного 95%, жидкого 54%), гипохлорита натрия (жидкого с массовой концентрацией активного хлора 190 и 170 г/л, соляной кислоты (35% раствора) для идентификации и маркировки опасностей, подготовки паспортов безопасности химической продукции с целью предотвращения негативного влияния на здоровье населения.

В процессе исследования решались следующие задачи: изучить в экспериментах на лабораторных животных параметры острой токсичности в условиях однократного внутрижелудочного введения, оценить сенсибилизирующее, местнораздражающее действие на кожные покровы, ирритативное действие на слизистые оболочки, изучить кумулятивные свойства при повторном внутрижелудочном введении гидроксида калия (твердого чешуированного 95%, жидкого 54%), гипохлорита натрия (жидкого с массовой концентрацией активного хлора 190 и 170 г/л), соляной кислоты (35% раствора).

Материалы и методы. Материалом исследований являлись: гидроксид калия (твердый чешуированный 95%, жидкий 54%), гипохлорит натрия (жидкий с массовой концентрацией активного хлора 190 и 170 г/л), соляная кислота (35% раствор) производства ОАО «Беларуськалий».

Гипохлорит натрия марки А применяется в химической промышленности для обеззараживания питьевой воды и воды плавательных бассейнов, для дезинфекции отбеливания ткани, марки Б — в витаминной промышленности как окислитель.

Соляная кислота предназначена для корректировки pH, поверхностной обработки металлов, производства пластиков, производства химикатов для очистки воды, производства материалов в химической промышленности.

Калия гидроксид применяют для производства удобрений, синтетических каучуков, электролитов для аккумуляторов, реактивов, ксантогенатов, солей в медицинской, автомобильной, стекольной промышленности и других отраслях народного хозяйства.

Использовались общепринятые в лабораторной практике методы исследований: токсикологические, биохимические, гематологические. Эксперименты на животных осуществлялись с соблюдением правил биоэтики. Исследования проведены в соответствии с техническими нормативными правовыми актами, руководствами. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием компьютерной программы Statistica 6.

Токсичность при остром внутрижелудочном поступлении изучали в опытах на белых крысах путем однократного введения в желудок с помощью иглы-зонда калия гидроксида в дозах 200; 250; 316 и 398 мг/кг, соляной кислоты в дозах 634; 794; 1000 и 1260 мг/кг, гипохлорита натрия дозах 2500; 3160; 3980 и 5010 мг/кг. Динамику выживания и развития явлений интоксикации (раздражающий эффект слизистой рта, угнетение животных, адинамию и некоторые другие признаки отравления), а также гибель животных регистрировали в течение 14 сут.

Кумулятивные свойства изучены при 20-кратном дозомонотонном внутрижелудочном введении в дозе, составляющей 1/10 $ЛД_{50}$ (острая оральная токсичность). Животным контрольной группы внутрижелудочно вводили дистиллированную воду в эквивалентных объемах.

Результаты и их обсуждение. По параметрам острой внутрижелудочной токсичности гидроксид калия (DL_{50}, мг/кг — 320–400 (среднее — 355) и соляная кислота (DL_{50}, мг/кг — 790–1000 (среднее — 890) относятся к 4-му классу опасности по СГС [7], гипохлорит натрия (DL_{50}, мг/кг — более 5000) не классифицируется как обладающий острой токсичностью, в то же время гидроксид калия и соляная кислота по ГОСТ 12.1.007-76 [3] относятся к 3-му классу опасности, гипохлорит натрия — к 4-му классу.

Попадание гидроксида калия внутрь организма пероральным путем вызывает ожоги губ, слизистой полости рта, пищевода, желудка, слюнотечение, тошноту и рвоту, часто с кровью, боли во рту, за грудиной и в области живота, болезненность при глотании, явления коллапса. Развивается отек легких с летальным исходом.

Попадание гипохлорита натрия внутрь организма пероральным путем вызывает раздражение, боль, воспаление ротовой полости и по ходу пищевода, тошноту, рвоту, в тяжелых случаях — спутанность сознания, шок, кому.

При проглатывании соляная кислота вызывает ожог слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

По параметрам острой ингаляционной токсичности гидроксид калия (CL_{50}, мг/кг не достигается) не классифицируется как обладающий острой токсичностью, соляная кислота (CL_{50} — 3124) и гипохлорит натрия (CL_{50}, по хлору — 2900, 5 мин) относятся к 3-му классу опасности по СГС, в то же время гидроксид калия по ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4-му классу опасности, гипохлорит натрия и соляная кислота — ко 2-му классу.

Клиническая картина острого отравления гидроксидом калия и гипохлоритом натрия ингаляционным путем: кашель, стеснение в груди, насморк, слезотечение. При вдыхании паров соляной кислоты при концентрации 15 мг/м^3 поражаются слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз, появляется першение в горле, охриплость голоса, кашель, насморк, одышка, затрудняется дыхание; при концентрациях свыше 50 мг/м^3 возникают клокочущее дыхание, резкие боли за грудиной и в области желудка, рвота, спазм и отек гортани, потеря сознания.

При попадании на кожу гидроксид калия вызывает химический ожог (боль, покраснение, сильное жжение, тяжелые ожоговые поражения с явлениями колликвационного некроза). Длительно незаживающие язвы приводят к рубцеванию. При попадании в глаза пары вызывают резкий отек и гиперемию конъюнктивы, помутнение роговицы, поражение радужной оболочки. При попадании в глаза жидкости возможна слепота.

При попадании на кожу гипохлорита натрия наблюдается болезненность, отек, покраснение, длительно незаживающие язвы. При попадании в глаза — слезотечение, жжение, спазм век, помутнение роговицы.

Соляная кислота вызывает ожоги кожи и слизистых оболочек, серьезность которых определяется концентрацией раствора, что может привести к образованию язв с последующими коллоидными и обезображивающими рубцами.

Соляная кислота относится к 1В классу опасности по СГС и 5-му классу опасности по Инструкции 1.1.11-12-35-2004 — вещества, оказывающие чрезвычайно сильное раздражение.

Гипохлорит натрия может вызвать химический ожог кожи, глаз и слизистых оболочек. Относится к 1С классу опасности по СГС и 4-му классу опасности по Инструкции 1.1.11-12-35-2004 — вещества, оказывающие резко выраженное раздражающее действие.

Гидроксид калия, как едкая щелочь, вызывает химический ожог кожи, глаз и слизистых оболочек. Относится к 1В классу опасности по СГС и 5-му классу опасности по Инструкции 1.1.11-12-35-2004 — вещества, оказывающие чрезвычайно сильное раздражение.

Дозомонотонное внутрижелудочное введение препаратов в течение 1 мес. (5 раз в неделю) не приводило к гибели животных, что не позволило рассчитать коэффициент кумуляции (коэффициент кумуляции >5). Следовательно, препараты не обладают кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов.

В ходе эксперимента отмечено снижение массы тела у экспериментальных животных, получавших соляную кислоту, в сравнении с контрольной группой животных. У экспериментальных животных, которым вводили гидроксид калия и гипохлорит натрия, изменения массы тела не отмечено (таблица 1).

Таблица 1. — Масса тела белых крыс при внутрижелудочном поступлении препаратов, Me (25%; 75% квартили)

Группы животных	Масса тела, г
Контроль	240,0 (220; 240)
Гидроксид калия	230 (210; 250) P = 0,60
Гипохлорит натрия	235 (220; 250) P = 0,46
Соляная кислота	215 (210; 220) P = 0,02*
Примечание — * — Здесь и далее отмечены статистически достоверные отличия от контроля при p<0,05.	

У животных, получавших гидроксид калия, соляную кислоту и гипохлорит натрия, отмечено снижение относительных коэффициентов масс (ОКМ) печени в сравнении с контрольной группой. При повторном внутрижелудочном поступлении препаратов ОКМ почек, сердца, селезенки и надпочечников не отличались от величин, полученных в контрольной группе лабораторных животных (таблица 2).

Таблица 2. — Относительные коэффициенты масс внутренних органов белых крыс при внутрижелудочном поступлении препаратов, Me (25%; 75% квартили)

Изучаемые показатели, кг$^{-3}$/кг	Группы животных			
	контроль	гидроксид калия	гипохлорит натрия	соляная кислота
ОКМ печени	37,8 (33,3; 38,8)	31,5 (30,1; 38,6) p = 0,005*	26,8 (25,3; 30,7) p = 0,04*	32,9 (30,1; 34,1) p = 0,046*
ОКМ почек	7,1 (6,9; 7,4)	7,2 (6,8; 7,7) p = 0,52	6,9 (6,9; 7,1) p = 0,44	6,8 (6,6; 7,6) p = 0,52
ОКМ сердца	3,7 (3,6; 3,8)	3,7 (3,6; 4,2) p = 1,0	3,7 (3,3; 4,0) p = 0,85	3,8 (3,6; 4,1) p = 0,70
ОКМ селезенки	3,9 (3,6; 5,2)	5,4 (3,8; 6,1) p = 0,22	5,7 (3,7; 6,5) p = 0,34	5,2 (4,7; 5,6) p = 0,06

В ходе эксперимента отмечено повышенное содержание мочевины и креатинина в крови животных, которым вводили препараты, в сравнении с контрольной группой животных (таблица 3). Остальные показатели не имели достоверных отличий по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. — Биохимические показатели крови белых крыс при внутрижелудочном поступлении препаратов, Me (25%; 75% квартили)

Показатель	Контроль	Гидроксид калия	Гипохлорит натрия	Соляная кислота
АлТ, мкмоль/мл/ч	60,1 (54,7; 74,0)	66,4 (55,7; 74,5) p = 0,61	63,1 (59,5; 71,6) p = 0,44	64,8(57,6; 69,8) p = 0,56
АсТ, мкмоль/мл/ч	235 (215; 241,3)	225,0 (209,1; 229,5) p = 0,37	235,0 (197,0; 270,0) p = 0,80	247,0 (230,3; 268,2) p = 0,11
Мочевина, ммоль/л	5,1 (4,8; 5,8)	6,8 (5,6; 7,3) p = 0,05*	6,37 (5,99; 5,98) p = 0,52*	6,18 (5,61; 7,02) p = 0,02*
Общий белок, г/л	72,4 (62,6; 76,0)	64,8 (63,8; 70,3) p = 0,44	70,3 (64,5; 73,8) p = 0,05	70,4 (64,2; 80,6) p = 0,85
Креатинин, моль/л	44,2 (39,1; 48,5)	59,1 (58,1; 69,8) p = 0,05*	54,1 (59,7; 67,1) p = 0,03*	63,2 (60,0; 67,1) p = 0,02*

Дозомонотонное внутрижелудочное поступление гидроксида калия не приводило к изменению количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина в периферической крови экспериментальных животных в сравнении с контрольной группой (таблица 4).

Таблица 4. — Морфологический состав периферической крови белых крыс при внутрижелудочном поступлении препаратов, Me (25%; 75% квартили)

Показатель	Контроль	Гидроксид калия	Гипохлорит натрия	Соляная кислота
Эритроциты, 10^{12}/л	7,28 (7,18; 7,61)	7,51 (6,59; 7,76) p = 0,85	7,45 (7,35; 8,08) p = 0,63	7,25 (6,97; 7,96) p = 0,40
Гемоглобин, г/л	142 (137; 147)	137 (134; 143) p = 0,31	148 (140; 150) p = 0,09	144 (144; 149) p = 0,06
Тромбоциты, 10^{9}/л	766 (704; 866)	800 (745; 987) p = 0,25	697 (675; 757) p = 0,65	684(616; 768) p = 0,61
Лейкоциты, 10^{9}/л	17,3 (15,9; 19,7)	18,9 (12,0; 24,7) p = 0,06	17,7 (16,5; 19,2) p = 0,57	16,8 (14,3; 19,4) p = 0,94

Длительное введение гидроксида калия приводило к изменению pH мочи со сдвигом в щелочную сторону, соляной кислоты — в кислую сторону. Также отмечено повышенное содержание мочевины и креатинина у животных, получавших препараты, в сравнении с контролем. Со стороны остальных показателей функционального состояния почек у подопытных животных не отмечено достоверных отличий по сравнению с контрольной группой (таблица 5).

Таблица 5. — Показатели функционального состояния почек белых крыс при внутрижелудочном поступлении препаратов, Me (25%; 75% квартили)

Показатель	Контроль	Гидроксид калия	Гипохлорит натрия	Соляная кислота
pH, ед.pH	7,0 (6,5; 7,0)	7,6 (7,0; 7,6) p = 0,05*	7,0 (7,0; 7,0) p = 0,48	6,3 (6,0; 6,5) p = 0,048*
Суточный диурез, мл	8,2 (7,4; 10,0)	9,6 (8,6; 10,6) p = 0,44	8,0 (7,8; 10,9) p = 0,45	8,8 (8,3; 10,4) p = 0,28
Мочевина, ммоль/л	127,5 (123; 159)	152,0 (145,5; 159,5) p = 0,05*	149,5 (146; 158,5) p = 0,04*	146,0 (142,5; 149) p = 0,04*
Общий белок, г/л	1,0 (0,9; 1,07)	1,1 (0,9; 1,3) p = 0,52	1,4 (1,3; 1,6) p = 0,65	1,2 (0,9; 2,0) p = 0,70
Креатинин, моль/л	4050 (3750; 4850)	4975 (4750; 5550) p = 0,02*	5000 (4850; 5100) p = 0,02*	4760 (3850; 4850) p = 0,03*

Следует также отметить, что гидроксид калия высокостабильный продукт в абиотических условиях. Загрязняет объекты окружающей среды при нарушении правил обращения. Влияет на органолептические свойства воды, придавая ей привкус. Изменяет pH воды и почвы. Соляная кислота бурно реагирует с окислителями и приводит к взрыву при реакции с перманганатом калия и натрия. Выделяет водород при реакции с металлами. На воздухе «дымит» в результате выделения хлористого водорода с образованием кислотного тумана. Газообразный водород образует взрывоопасную газовую смесь с воздухом.

Заключение. На основании исследований по параметрам острой внутрижелудочной токсичности гидроксид калия и соляная кислота относятся к 4-му классу опасности по СГС, гипохлорит натрия не классифицируется как обладающий острой токсичностью, в то же время гидроксид калия и соляная кислота по ГОСТ 12.1.007-76 относятся к 3-му классу опасности, гипохлорит натрия — к 4-му классу. По параметрам острой ингаляционной токсичности гидроксид калия не классифицируется как обладающий острой токсичностью, соляная кислота и гипохлорит натрия относятся к 3-му классу опасности по СГС, в то же время гидроксид калия по ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4-му классу опасности, гипохлорит натрия и соляная кислота — ко 2-му классу (высоко опасные вещества). Соляная кислота и гидроксид калия, как едкая щелочь, относятся к 1В классу опасности по СГС и 5-му классу опасности по Инструкции 1.1.11-12-35-2004 — вещества, оказывающие чрезвычайно сильное раздражение. Гипохлорит натрия относится к 1С классу опасности по СГС и 4-му классу опасности по Инструкции 1.1.11-12-35-2004 — вещества, оказывающие резко выраженное раздражающее действие.

На маркировку гидроксида калия и гипохлорита натрия для информирования потребителей о возможных опасных свойствах необходимо наносить следующие символы, сигнальные слова и краткую характеристику опасности (рисунок 1).

Осторожно!
Вредно при проглатывании

Опасно!
При попадании на кожу и в глаза вызывает химический ожог

Рисунок 1. — Символы, сигнальные слова и краткая характеристика опасности гидроксида калия и гипохлорита натрия

На маркировку соляной кислоты для информирования потребителей о возможных опасных свойствах необходимо наносить следующие символы, сигнальные слова и краткую характеристику опасности (рисунок 2).

Опасно!
Токсично при вдыхании пара

Опасно!
При попадании на кожу и в глаза вызывает химический ожог

Осторожно!
Может вызвать раздражение верхних дыхательных путей

Рисунок 2. — Символы, сигнальные слова и краткая характеристика опасности соляной кислоты

Литература

1. Вредные вещества. Классификация опасности [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.6pl.ru/asmap/ghs/01-Part1r.pdf. — Дата доступа: 02.06.15.
2. Вредные химические вещества [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.usq.com.ua/himikatu_v_potrebitelskih_tovarah_rus.pdf. — Дата доступа: 02.06.15.
3. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
4. Вредные вещества. Классификация опасности [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293832/4293832083.htm. — Дата доступа: 02.06.15.
5. Вредные вещества. Классификация опасности [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://the-day-x.ru/ezhegodno-ot-ximikatov-gibnet-5-mln-chelovek-oon.html. — Дата доступа: 02.06.15.
6. Классификация химикатов [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Согласованная_на_глобальном_уровне_система_классификации_и_маркировки_химических_веществ. — Дата доступа: 02.06.15.
7. Вредные вещества. Классификация опасности [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://ecology-education.ru/index.php?action=full&id=523. — Дата доступа: 02.06.15.

DANGEROUS CLASSIFICATION AND LABELING OF POTASSIUM HYDROXIDE (SOLID FLAKE 95%, LIQUID 54%) SODIUM HYPOCHLORITE (LIQUID WITH A MASS CONCENTRATION OF ACTIVE CHLORINE 190 AND 170 g/l), HYDROCHLORIC ACID (35% SOLUTION) OF JSC "BELARUSKALI"

Petrova S.Y., Gomolko T.N.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Specify acute intragastric toxicity potassium hydroxide and hydrochloric acid are 4 GHS hazard class, sodium hypochlorite is not classified as acutely toxic, at the same time, potassium hydroxide and hydrochloric acid in accordance with GOST 12.1.007-76 are 3 class of danger, and sodium hypochlorite refers to the 4th class. The determination of acute inhalation toxicity of potassium hydroxide is not classified as acutely toxic, hydrochloric acid and sodium hypochlorite are 3 GHS hazard class, at the same time potassium hydroxide in accordance with GOST 12.1.007-76 refers to the 4th class of danger, sodium hypochlorite and hydrochloric acid — to class 2 (highly hazardous substances). Hydrochloric acid and potassium hydroxide as the caustic alkali are 1B GHS hazard class and hazard category 5 according to the instructions 1.1.11-12-35-2004 — substances that have an extremely strong irritation. Sodium hypochlorite refers to 1C GHS hazard class and 4 class of danger according to the instructions 1.1.11-12-35-2004 — substances with a pronounced irritant effect.

Keywords: toxicity, mean lethal dose, cumulative properties under subacute intragastric administration, irritative and skin-irritating effect.

Поступила 11.06.2015

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА СТРОЙМАТЕРИАЛОВ

Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н., Борис О.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Актуальность эксперимента обусловлена необходимостью оптимизации схемы исследований для установления классов опасности опасных отходов производства по критериям токсичности и экотоксичности, внедрения инновационных методик и выработки приемов, обеспечивающих обоснованное определение классов опасности. Четкое отнесение отходов к определенным классам опасности дает возможность принимать эффективные управленческие решения в области обращения с отходами. Это позволит производителю внедрять рациональные схемы использования отходов, возможно, уменьшать объемы их захоронения [1].

В результате исследований получена полная токсиколого-гигиеническая характеристика отходов производства, включающая параметры токсического воздействия на организм теплокровных животных, эффекты токсичности и биологического действия в тест-ситеме *Tetrahymena pyriformis*, эффекты ингибирующего воздействия на рост и развитие растений. Отходы относятся к следующим классам опасности: силикатные и кварцевые отходы с примесями, в основном неорганическими, шлам цементного производства, бумажные и картонные фильтры с вредными загрязнениями, преимущественно неорганическими, по показателю токсичности и экотоксичности относятся к 4-му классу (малотоксичные); отходы глазури по показателю токсичности относится к 4-му классу (малотоксичные), по показателю экотоксичности — к 3-му классу (умеренно токсичные); металлическая тара загрязненная (бочки из-под триэтаноламина, пудры, смазки), полипропилен загрязненный, прочие резиносодержащие отходы (отходы камер, флиперов) по показателю токсичность относится к 4-му классу (малотоксичные); медная жила, изолированная полиэтиленом, по показателю токсичность относится к 3-му классу (умеренно токсичные).

Ключевые слова: токсичность, отходы производства (ОП), среднесмертельная доза (DL_{50}), кумулятивные свойства, фитотоксичность, угнетение роста ($ЕД_{50}$).

Введение. Ранжирование отходов по классам опасности обеспечивает безопасность для окружающей природной среды и здоровья населения захоронения отходов. Возможно применение методов обезвреживания отходов с целью уменьшения их токсичности и вредного влияния на окружающую природную среду.

Отходы производства представляют собой многокомпонентные смеси, часто с неучтенным и варьирующим химическим составом и оказывают комбинированное воздействие, точно предвидеть направленность которого затруднительно. Существование избирательной токсичности определяет необходимость использования в качестве тест-объектов представителей различных систематических групп: высших растений (фитотест), гидробионтов (например, *Tetrahymena pyriformis W.*). Такой выбор обусловлен еще и тем, что вышеперечисленные тест-объекты являются индикаторами загрязнения водной среды и почвы. Таким образом, внедряя вышеперечисленные объекты исследования, мы оцениваем вредное действие отходов на почву и воду, учитывая все механизмы распространения химических загрязнителей из отходов в окружающей природной среде, кроме миграции в воздух [2].

Цель исследования — определение и научное обоснование классов опасности отходов производства ОАО «Красносельскстройматериалы» по показателям токсичности и экотоксичности для решения вопроса о возможности дальнейшего их использования либо захоронения.

В ходе исследования решались следующие задачи: изучить острую, подострую и хроническую токсичность отходов на инфузориях в тест-системе *Tetrahymena pyriformis W.*; изучить фитотоксичность отходов на семенах растений; определить в токсикологических экспериментах на лабораторных животных параметры острой токсичности отходов; исследовать кумулятивные свойства отходов в условиях повторного дозомонотонного внутрижелудочного введения; изучить местное кожно-раздражающее действие отходов на лабораторных животных.

Материалы и методы. Материалом для исследований являлись отходы производства ОАО «Красносельскстройматериалы»: силикатные и кварцевые отходы с примесями, в основном неорганическими (№ 1), отходы глазури (№ 2), шлам цементного производства (№ 3), бумажные и картонные фильтры с вредными загрязнениями, преимущественно неорганическими (№ 4), металлическая тара загрязненная (бочки из-под триэтаноламина, пудры, смазки, № 5), медная жила, изолированная полиэтиленом (№ 6), полипропилен загрязненный (№ 7), прочие резиносодержащие отходы — отходы камер, флиперов (№ 8). Объем токсиколого-гигиенических исследований включал: определение токсичности с использованием микроорганизма *Tetrahymena pyriformis*, установление фитотоксичности, эксперимент на млекопитающих. В процессе выполнения работы использовались общепринятые в лабораторной практике методы исследований: токсикологические, биохимические, гематологические. Эксперименты на животных проведены с соблюдением правил биоэтики. Исследования проведены в соответствии с техническими нормативными правовыми актами, руководствами [3–5]. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием компьютерной программы Statistica 6.

Результаты и их обсуждение. Исследованиями установлено, что внутрижелудочное введение экстрактов из отходов белым крысам не вызвало выраженных симптомов интоксикации. В течение 14 дней наблюдения гибель животных отсутствовала. Рассчитанная DL_{50} составила >10000 мг/кг, что позволяет отнести отходы к 4-му классу опасности.

Экстракты из образцов отходов не обладают раздражающим действием на кожные покровы лабораторных животных.

При длительном внутрижелудочном поступлении вытяжек из отходов №№ 1, 3, 4 относительные коэффициенты масс (ОКМ) печени, сердца, почек, селезенки, надпочечников колебались в пределах величин, полученных в контрольной группе лабораторных животных. В результате длительного поступления отхода № 2 отмечено статистически достоверное увеличение ОКМ печени и почек. Воздействие отхода № 5 приводит к увеличению ОКМ селезенки, № 7 — к увеличению ОКМ печени. Воздействие отхода №№ 6 и 8 приводит к уменьшению ОКМ почек. Масса тела подопытных животных по окончании эксперимента не отличалась от контроля. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1. — Относительные коэффициенты масс внутренних органов белых крыс при внутрижелудочном введении отходов, Me (25%; 75% квартили)

Вариант	Масса крысы, г	ОКМ печени, кг$^{-3}$/кг	ОКМ почек, кг$^{-3}$/кг	ОКМ сердца, кг$^{-3}$/кг	ОКМ селезенки, кг$^{-3}$/кг	ОКМ надпочечников, г, %
Контроль 1	280 (250; 280)	32,8(31,5; 35,2)	6,2 (6,0; 6,6)	3,3 (3,1; 3,6)	5,1 (4,3; 5,4)	0,14 (0,13; 0,15)
№ 1	260 (250; 290)	34,9(33,6; 36,9)	6,6 (6,4; 6,7)	3,5(3,4; 3,6)	5,0(4,3; 5,7)	0,16(0,13; 0,19)
№ 2	270 (250; 280)	37,3(34,8; 38,0)*	7,0(6,6; 7,2)*	3,4(3,2; 3,4)	4,5(4,4; 5,8)	0,14(0,11; 0,14)
№ 3	260 (250; 270)	32,7(30,3;33,8)	6,2 (4,5; 6,7)	3,6 (3,4; 3,9)	4,7 (4,1; 6,3)	0,14 (0,13; 0,14)
№ 4	257 (240; 270)	32,4(29,5; 34,0)	6,7 (6,3; 7,0)	3,4 (3,2; 3,5)	5,3 (4,6; 5,5)	0,12 (0,10; 0,16)
№ 5	270 (260; 280)	32,5(31,3; 35,5)	6,4 (6,2; 6,8)	3,5 (3,1; 3,8)	6,1 (5,2; 6,6)*	0,14 (0,11; 0,15)
Контроль 2	215 (200; 217)	32,7(31,1; 34,5)	7,2 (6,9; 7,4)	3,8 (3,7; 3,9)	4,5 (4,4; 5,9)	0,23 (0,19; 0,25)
№ 6	200 (200; 210)	34,7(32,0; 40,6)	6,8 (6,6; 7,0)*	3,7 (3,3; 3,8)	5,1 (4,2; 7,1)	0,22 (0,22; 0,27)
№ 7	223 (220; 225)	36,2(34,0; 36,5)*	6,7 (6,2; 7,5)	3,9 (3,7; 4,2)	4,4 (3,8; 4,9)	0,23 (0,19; 0,25)
№ 8	225 (220; 230)	33,0(32,6; 36,1)	6,7 (6,2; 6,9)*	3,6 (3,4; 3,8)*	4,5 (4,3; 5,4)	0,22 (0,19; 0,23)
Примечание — * — Здесь и далее различия достоверны при $p \leq 0,05$.						

В ходе эксперимента были выявлены изменения биохимических показателей крови белых крыс, получавших образцы отходов, по сравнению с контролем. В результате длительного поступления отхода № 1 отмечено статистически достоверное увеличение концентрации общего белка, мочевины, АлАТ, АсАТ, креатинина.

Воздействие отхода № 2 приводит к увеличению АлАТ, АсАТ, уменьшению концентрации креатинина, отхода № 3 приводит к увеличению общего белка, мочевины, АсАТ, отхода № 4 приводит к увеличению общего белка, мочевины, уменьшению концентрации креатинина, отхода № 5 приводит к увеличению общего белка, отхода № 6 приводит к уменьшению концентрации креатинина, отхода № 7 приводит к уменьшению концентрации общего белка, отхода № 8 приводит к уменьшению концентрации мочевины и АсАТ.

Результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Биохимические показатели крови белых крыс при внутрижелудочном введении образцов отходов, M±m

Вариант	Общий белок, г/л	Мочевина, ммоль/л	Активность АлАТ, ммоль/л	Активность АсАТ, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Хлориды, ммоль/л
Контроль 1	66,38±4,98	2,85±0,38	49,14±7,57	129,6±20,13	100,28±3,87	101,6±3,95
№ 1	86,7±3,28*	3,48±0,34*	64,78±5,86*	175,7±19,4*	84,42±3,65*	103,4±4,33
№ 2	73,05±5,46	2,86±0,30	71,74±7,45*	188,6±5,68*	86,14±4,42*	98,7±3,11
№ 3	88,5±3,87*	3,77±0,41*	48,84±4,72	159,0±21,62*	95,14±5,41	102,2±5,13
№ 4	99,27±4,26*	3,51±0,44*	44,05±5,66	143,8±12,13	73,71±5,13*	101,6±3,95
№ 5	85,57+5,6*	2,97±0,91	51,25±4,42	132,3±15,8	91,28±6,00	99,3±2,84
Контроль 2	58,92±5,36	3,00±0,18	58,7±3,74	123,5±6,48	68,14±2,48	102,5±1,67
№ 6	52,24±5,76	2,68±0,07	57,8±2,88	122,2±2,3	50,28±2,65*	102,8±1,14
№ 7	38,27±4,31*	3,18±0,13	55,1±3,48	115,8±7,6	66,28±2,7	102,0±1,69
№ 8	48,12±4,13	2,27±0,17*	55,2±3,66	83,22+6,21*	65,57±1,83	101,7±0,8

Со стороны периферической крови отмечены достоверные изменения гематологических показателей у животных при сравнении с контрольными при введении отходов. Результаты исследований представлены в таблице 3.

По результатам анализов мочи отмечены некоторые изменения в группе животных, получавших отход глазури, содержащий хром и свинец, и шлам цементного производства, содержащий тяжелые металлы, что отразилось на функциональном состоянии почек подопытных животных. У животных, получавших отход № 2, отмечено снижение концентрации хлоридов в моче. У животных, получавших отход № 3, отмечено увеличение концентрации креатинина в моче.

У животных, получавших образцы отходов №№ 1, 4–8 не отмечено достоверных изменений показателей функционального состояния почек белых крыс по сравнению с контролем; суточный диурез, общий белок, мочевина, хлориды, креатинин, pH в моче экспериментальных животных колебались в пределах, аналогичных контрольной группе. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 3. — Морфологический состав периферической крови белых крыс при внутрижелудочном введении отходов, Me (25%; 75% квартили)

Показатели	Вариант									
	контроль 1	1	2	3	4	5	контроль 2	6	7	8
Эритроциты, 10^{12}/л	7,35 (7,11; 7,81)	7,31 (7,1; 7,7)	6,74 (6,4; 6,9)*	7,53 (7,2; 8,0)	8,83 (7,3; 9,1)*	6,94 (6,48; 7,27)*	7,29 (6,41; 7,71)	6,75 (6,48; 7,13)*	7,07 (6,40; 7,49)	6,67 (6,35; 6,84)*
Гемоглобин, г/л	163,5 (158; 168)	162,8 (160; 170)	156,14 (148; 162)*	169,7 (156; 176)	171,0 (165; 174)	159,8 (155; 168)	159 (138; 178)	156,5 (152; 160)	165,4 (153; 160)	156,8 (153; 160)
Тромбоциты, 10^9/л	545 (512; 577)	438 (409; 552)*	453 (378; 588)	509 (462; 487)*	474 (468; 483)*	475 (474; 478)*	586 (421; 717)	591 (405; 719)	654 (547; 694)	791 (742; 883)*
Лейкоциты, 10^9/л	19,03 (13,7; 26,40)	24,41 (19,6; 27,5)*	19,50 (15,90; 21,40)	19,94 (15,50; 22,60)	22,0 (20,1; 24,6)	19,27 (14,8; 22,0)	14,00 (8,50; 8,40)	17,79 (12,3; 23,1)	18,93 (15,5; 20,6)	13,80 (9,9; 17,5)

Таблица 4. — Показатели функционального состояния почек белых крыс при внутрижелудочном введении отходов, M±m

Вариант	pH	Суточный диурез, мл	Мочевина, ммоль/л	Общий белок, г/л	Хлориды, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контроль 1	5,03±0,08	7,68±3,62	162,67±32,48	1,98±0,19	90,33±3,82	4005±221,55
№ 1	5,1±0,56	7,7±1,67	164,3±62,73	2,1±0,15	85,0±28,17	4023±440,09
№ 2	6,9±0,38	9,0±2,16	187,83±25,94	1,23±0,6	68,03±15,30*	3958±596,7
№ 3	7,3±0,52	9,0±2,16	157,50±37,66	1,12±0,43	47,18±9,00	4266,67±722,96*
№ 4	7,00±0,71	8,2±2,15	162,17±16,80	1,05±0,22	53,77±13,35	4141,67±606,97
№ 5	6,8±0,52	7,8±2,65	141,58±30,57	0,95±0,16	61,78±17,95	3170±286,01
Контроль 2	7,6±,026	10,8±2,15	192,67±43,61	1,25±0,48	56,23±8,63	5475±818,38
№ 6	7,00±,055	8,1±2,71	146±30,8	1,50±0,55	64,00±14,77	5241,67±649,17
№ 7	7,3±0,26	10,2±2,5	168,50±22,33	1,13±0,38	64,85±14,72	5033,33±523,13
№ 8	7,08±0,38	11,2±3,06	191,17±80,44	1,18±0,53	70,12±12,22	5033,33±636,92

Так как на всем протяжении эксперимента гибели лабораторных животных не отмечено, можно сделать вывод о том, что отходы №№ 1–8 не обладают кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов. При введении экстрактов всех изучаемых отходов выявлены определенные отклонения отдельных лабораторных показателей, свидетельствующие о наличии ответных реакций организма на введение в пределах адаптационных механизмов.

По показателю острой токсичности ($ЛД_{50}$) на *Tetrahymena pyriformis* отходы №№ 1–3 относятся к 4-му классу токсичности (малотоксичное вещество), по величине коэффициента кумуляции отходы №№ 1–3 — к 4-му классу (малотоксичное вещество). Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. — Результаты изучения токсичности образцов отходов в остром и подостром экспериментах на *Tetrahymena pyriformis*

Показатель токсичности	Величина токсичности			Класс токсичности
	№ 1	№ 2	№ 3	
Острый эксперимент				
$ЛД_{16}$, мг/мл	707,3	125,2	13,7	–
$ЛД_{50}$, мг/мл	1268,8±5,52	391,3±4,74	315,7±4,51	4
$ЛД_{84}$, мг/мл	3397,3	1609,8	1827,4	–
Подострый эксперимент				
$ЛД_{16}$, мг/мл	745,5	361,0	215,3	–
$ЛД_{50}$, мг/мл	2070,0±2,79	694,2±0,83	340,7±0,36	–
$ЛД_{84}$, мг/мл	3394,6	1027,5	466,1	–
$Ккум_{ас}$	1,63	1,77	1,08	4

Результаты хронического эксперимента. Картина интоксикации: вытяжка из силикатных и кварцевых отходов в концентрациях 200–1000 мг/мл оказывала ростоугнетающее действие на популяцию тест-объекта в логарифмической фазе роста (48 ч наблюдения). При вступлении популяции в фазу замедленного роста и стационарное состояние численности популяции тест-объекта незначительно отличалась от контрольного уровня во всех исследуемых концентрациях вытяжки из отхода. Результаты исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6. — Результаты изучения токсичности силикатных и кварцевых отходов при хроническом воздействии на популяцию *Tetrahymena pyriformis*

Концентрация, мг/мл	Время инкубации, ч			
	24	48	72	96
Численность популяции, % к контролю				
0 (Контроль)	100	100	100	100
10	164	105	89	92
50	182	92	95	92
100	264	117	109	96
200	203	47	94	80
400	118	60	102	78
500	130	36	86	83
800	245	43	102	96
1000	51	42	52	89

Отходы глазури в концентрациях 10^{-5}–100 мг/мл оказывали ростостимулирующее действие на популяцию на протяжении всего жизненного цикла (0–96 ч). В пробах, содержащих отход, в концентрации 500 мг/мл наблюдалось угнетение роста и жизненных функций популяции на протяжении всего жизненного цикла тест-объекта. Результаты исследований представлены в таблице 7.

Таблица 7. — Результаты изучения токсичности отходов глазури при хроническом воздействии на популяцию *Tetrahymena pyriformis*

Концентрация, мг/мл	Время инкубации, ч			
	24	48	72	96
Численность популяции, % к контролю				
0 (Контроль)	100	100	100	100
10^{-5}	194	161	110	92
10^{-4}	259	149	100	72
10^{-3}	359	227	139	92
10^{-2}	247	176	123	92
10^{-1}	288	317	142	123
100	471	339	161	113
10	618	502	222	137
100	306	444	169	129
500	241	61	14	8

Шлам цементного завода в концентрациях 10^{-5}–100 мг/мл оказывал значительное ростостимулирующее действие на популяцию на протяжении всего жизненного цикла (0–96 ч). Результаты исследований представлены в таблице 8.

Анализ адаптационных колебаний и их количественная оценка выявили снижение адаптационных возможностей популяции по сравнению с контролем на 5–27% в пробах, содержащих вытяжку из отхода № 1 во всех исследуемых концентрациях. Вытяжка из отхода № 1, присутствующая в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis*, не проявила мутагенной активности, но начиная с концентрации 50 мг/мл, значительно снизила устойчивость мембран клеток инфузорий к неблагоприятным воздействиям внешней среды — на 20–50% по отношению к контрольному уровню.

Выявлено незначительное повышение адаптационных возможностей популяции по сравнению с контролем в пробах, содержащих отход № 2 в концентрациях 10^{-5}–100 мг/мл. Дальнейшее увеличение концентрации отхода в пробе привело к напряжению адаптационных механизмов, снижению адаптационных возможностей и гибели популяции. Отход № 2, присутствующий в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis*, не проявил мутагенной активности. В концентрациях 100 и 500 мг/мл снизил устойчивость клеточных мембран на 30% по отношению к контрольному уровню.

Повышение адаптационных возможностей популяции по сравнению с контролем в пробах, содержащих отход № 3, отмечено во всех исследуемых концентрациях. Шлам цементного завода, присутствующий в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis*, не проявил мутагенной активности, снизил устойчивость мембран инфузорий к неблагоприятным воздействиям внешней среды в пробах, содержащей исследуемый отход в концентрациях 10 и 100 мг/мл на 40% по отношению к контрольному уровню. Результаты описанных исследований представлены в таблице 9.

Таблица 8. — Результаты изучения токсичности шлама цементного завода при хроническом воздействии на популяцию *Tetrahymena pyriformis*

Концентрация, мг/мл	Время инкубации, ч			
	24	48	72	96
Численность популяции, % к контролю				
0 (Контроль)	100	100	100	100
10^{-5}	136	170	175	161
10^{-4}	112	139	157	161
10^{-3}	148	324	143	144
10^{-2}	256	236	191	150
10^{-1}	636	500	202	140
100	1308	645	175	141
10	1100	745	178	144
100	640	724	166	101

Таблица 9. — Биологическое действие образцов отходов на популяцию *Tetrahymena pyriformis*

Концентрация, мг/мл	Коэффициент адаптогенности	Кислотная резистентность	Реакция на мутагенность
№ 1			
0 (Контроль)	1,00±0,00	1,00±0,00	Отрицательная
10	0,95±0,02*	0,95±0,00	Отрицательная
50	0,87±0,03*	0,80±0,00	Отрицательная
100	1,08±0,02*	0,52±0,00	Отрицательная
200	0,78±0,01*	0,50±0,00	Отрицательная
400	0,86±0,01*	0,50±0,00	Отрицательная
500	0,73±0,02*	0,50±0,00	Отрицательная
800	0,86±0,02*	0,50±0,00	Отрицательная
1000	0,85±0,01	0,50±0,00	Отрицательная
№ 2			
0 (Контроль)	1,00±0,00	1,00±0,00	Отрицательная
10^{-5}	1,05±0,05	0,90±0,00	Отрицательная
10^{-4}	1,02±0,01*	0,90±0,00	Отрицательная
10^{-3}	1,13±0,07	0,90±0,00	Отрицательная
10^{-2}	1,00±0,00	0,90±0,00	Отрицательная
10^{-1}	1,12±0,06	0,90±0,00	Отрицательная
100	1,10±0,03*	0,90±0,00	Отрицательная
10	1,10±0,03*	0,80±0,00	Отрицательная
100	1,10±0,03*	0,70±0,00	Отрицательная
500	0,78±0,00*	0,70±0,00	Отрицательная
№ 3			
0 (Контроль)	1,00±0,00	1,00±0,00	Отрицательная
10^{-5}	1,67±0,07*	0,90±0,00	Отрицательная
10^{-4}	1,57±0,03*	0,80±0,00	Отрицательная
10^{-3}	1,59±0,05*	0,80±0,00	Отрицательная
10^{-2}	1,12±0,01*	0,80±0,00	Отрицательная
10^{-1}	2,02±0,05*	0,80±0,00	Отрицательная
100	2,21±0,07*	0,80±0,00	Отрицательная
10	2,25±0,11*	0,60±0,00	Отрицательная
100	1,88±0,05*	0,60±0,00	Отрицательная

По результатам изучения в хроническом эксперименте токсических свойств образцов и биологического действия на тест-объект *Tetrahymena pyriformis* отходы №№ 1, 2, 3 относятся к 4 классу токсичности (малотоксичное вещество). Результаты исследований представлены в таблице 10.

Таблица 10. — Токсичность отходов по результатам их оценки в хроническом эксперименте на *Tetrahymena pyriformis*

Показатель токсичности	Результат	Класс токсичности
№ 1		
$ЕД_{50}$, мг/мл, лог. фаза	368,9±0,50	–
$ЕД_{50}$, мг/мл, стац. фаза	721,6±0,53	–
$К_{кум\ chronica}$	1,81	4-й класс
МНД, мг/мл	101	4-й класс
$ЛД_{50}$/МНД	12,7×101	4-й класс
№ 2		
$ЕД_{50}$, мг/мл, лог. фаза	566,7±1,16	–
$ЕД_{50}$, мг/мл, стац. фаза	357,9±0,34	–
$К_{кум\ chronica}$	0,64	4-й класс
МНД, мг/мл	101	4-й класс
$ЛД_{50}$/МНД	39,1×100	4-й класс
№ 3		
МНД, мг/мл	100	4-й класс
$ЛД_{50}$/МНД	31,6×101	4-й класс

Изучены фитотоксические свойства отходов, которые содержат токсичные субстанции, потенциально обладающие фитотоксичностью. Это силикатные и кварцевые отходы, отходы глазури, шлам цементного производства. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракты образцов отходов №№ 1–3 не ингибируют прорастание семян редиса, овса и огурцов (таблица 11).

Таблица 11. — Влияние экстрактов образцов отходов в тесте на прорастание семян на 3-е сут

Тест-культура	Количество проросших семян/% прорастания			
	контроль	образец 1:10		
		№ 1	№ 2	№ 3
Редис	29,33±0,33	29,67±0,33	27,67±0,33	28,33±0,33
Огурцы	29,67±0,33	29,33±0,67	29,00±0,58	28,67±0,88
Овес	16,33±2,96	14,67±2,03	13,67±2,18	17,00±2,52

Экстракт отхода №№ 1 и 3 не ингибирует развитие корешков проростков редиса, овса и огурцов. Экстракт отхода № 2 ингибирует развитие корешков проростков редиса на 20,6%, огурцов — на 80,4%, овса — на 41,5%. Результаты изучения влияния экстрактов отходов на длину корешков проростков семян тестируемых культур приведены в таблице 12.

Таблица 12. — Средняя длина корешков проростков семян тестируемых культур, выращенных на дистиллированной воде и экстракте образцов 1:10

Тест-культура	Длина корешков (см)/% от контроля			
	контроль	образец 1:10		
		образец 1	образец 2	образец 3
Редис	4,69±0,36	4,19±0,31	3,73±0,27*	6,12±0,37
Огурцы	6,79±0,20	5,81±0,28	1,33±0,07*	5,98±0,21
Овес	6,58±0,56	6,69±0,61	3,85±0,31*	6,08±0,54

По результатам теста на фитотоксичность можно заключить, что отход № 2 обладает фитотоксическим действием. Отходы №№ 1 и 3 не обладают фитотоксическим действием.

Заключение. Отходы относятся к следующим классам опасности: силикатные и кварцевые отходы с примесями, в основном неорганическими, шлам цементного производства, бумажные и картонные фильтры с вредными загрязнениями, преимущественно неорганическими по показателю токсичность и экотоксичность относятся к 4-му классу токсичности (малотоксичные); отходы глазури по показателю токсичность относится к 4-му классу (малотоксичные); по показателю экотоксичность — к 3-му классу (умеренно токсичные); металлическая тара загрязненная (бочки из-под триэтаноламина, пудры, смазки), полипропилен загрязненный, прочие резиносодержащие отходы (отходы камер, флиперов) по показателю токсичность относится к 4-му классу токсичности (малотоксичные); медная жила, изолированная полиэтиленом, по показателю токсичность относится к 3-му классу токсичности (умеренно токсичные).

Литература

1. Русаков, Н.В. Отходы, окружающая среда, человек / Н.В.Русаков, Ю.А. Рахманин. — М.: Медицина, 2004. — 231 с.
2. Промышленные и бытовые отходы. Хранение, утилизация, переработка. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2002. — 336 с.
3. Инструкция 2.1.7.11-12-3-2004. Определение токсичности металлосодержащих отходов утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 25.02.2004. — Минск, 2004.
4. Инструкция № 2.1.7.11-12-42-2004. Определение токсичности отходов, содержащих органические вещества: утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 31.12.2004. — Минск, 2004.
5. Инструкция № 1.1.11–12–35–2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 14.12.2004. — Минск, 2004.

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC STUDIES OF WASTE PRODUCTS OF BUILDING MATERIALS

Petrova S.Y., Gomolko T.N., Boris O.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Waste products belong to the following classes of danger: silicate and quartz waste with impurities, mainly inorganic sludge cement production, paper and cardboard filters harmful contaminants, mostly inorganic in terms of toxicity and ecotoxicity they refer to the 4th class of toxicity (low toxicity); in terms of toxicity waste glaze relates to toxicity class 4 (low toxicity); in terms of ecotoxicity it refers to the toxicity class 3 (moderately toxic); in terms of toxicity the contaminated metal packaging (drums of triethanolamine, powder, greases), polypropylene pollution, other rubber waste — waste cameras Fliper refers to toxicity class 4 (low toxicity); in terms of toxicity copper conductor insulated with polyethylene refers to toxicity class 3 (moderately toxic).

Keywords: toxicity, waste production (WP) of the mean lethal dose (DL_{50}), cumulative properties, toxicity, growth inhibition (ED_{50}).

Поступила 11.06.2015

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА

Рыжковская Е.Л.

Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Исследовано морфофункциональное состояние печени крыс после внутрибрюшинного однократного и дробного (6 инъекций по 2,5 мг/кг в день в течение 14 дней) введения антрациклинового антибиотика — доксорубицина в дозе 15 мг/кг. Комплекс тканевых нарушений паренхимы органа в основном складывался из сосудистой реакции (значительные расширения синусоидов, центральных и портальных вен, их неравномерное полнокровие) и изменений со стороны клеточных популяций печени, прежде всего гепатоцитов. В сохраненных гепатоцитах выявлялось незначительное угнетение энергообразующей функции, в частности, снижение интенсивности окисления глюкозы в цикле Кребса.

Ключевые слова: печень, доксорубицин, гепатотоксичность, гепатоциты.

Введение. Актуальным аспектом проблемы лекарственных повреждений печени является выраженная гепатотоксичность препаратов, применяемых в онкологической практике, таких как антрациклиновые антибиотики, которые являются высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, применяющимися в терапии многих злокачественных новообразований. Отсутствие избирательного действия на опухоль приводит к воздействию антрациклиновых антибиотиков на многие нормальные органы и ткани, в первую очередь те, для которых характерен высокий пул быстро обновляющихся клеток. Частота и выраженность побочных явлений зависит от типа антибиотика, дозы, схемы и режима введения. Цитотоксические свойства антрациклиновых антибиотиков, в частности доксорубицина (особенно избирательная кардиотоксичность), представляют основную проблему для их широкого применения [5, 6].

Гепатотоксичность не входит в число ведущих осложнений цитостатической терапии, однако печень является полифункциональным органом, который участвует в органных и межорганных взаимодействиях организма, а доксорубицин, как и большинство антрациклиновых антибиотиков, подвергается в печени биотрансформации с образованием токсичных метаболитов, которые могут вызывать поражение гепатоцитов [2, 4]. Имеются сведения о гепатотоксичности, связанной в основном с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов в печени [1, 3]. Функциональные сдвиги со стороны печени долгое время могут оставаться скрытыми и выявляться лишь при наличии дополнительных нагрузок. Все это обусловливает необходимость изучения морфологических и функциональных изменений в печени при введении доксорубицина.

Цель исследования — изучение характера структурной реорганизации паренхимы печени экспериментальных животных при различных режимах воздействия доксорубицина.

Материалы и методы. Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г (в начале эксперимента). В ходе работы экспериментальные животные были разделены на 4 серии (две опытные и две контрольные). Первая опытная серия животных получала однократное внутрибрюшинное введение доксорубицина в дозе 15 мг/кг. Животным второй опытной серии проводили дробное внутрибрюшинное введение доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций (по 2,5 мг/кг) в течение 14 дней. Животные, служившие в качестве контроля, вместо доксорубицина в аналогичном режиме (однократно и 6-кратно в течение 2 недель) и в сравнимом объеме получали инъекции физиологического раствора. Снятие животных с эксперимента производили как в первой, так и во второй опытной серии — на 4-е сут после последней дозы введения доксорубицина. По окончании эксперимента животных выво-

дили из опыта посредством легкого эфирного наркоза с последующей декапитацией, соблюдая «Правила проведения работ с экспериментальными животными».

Для морфологического анализа в рамках решения поставленных задач использовались общепринятые гистологические и гистохимические методы исследования. Криостатные срезы толщиной 8 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином и азур-эозином, изучались с использованием светового микроскопа. Для документации данных и морфометрической обработки материала производился перенос изображения с гистологических препаратов на электронные носители при помощи установки, состоящей из цифровой фотокамеры и персонального компьютера.

Активность ферментов, характеризующих метаболическую активность клеток, сукцинат- и лактатдегидрогеназу, определялась тетразолиевым методом по методике Лойда. Активность ферментов оценивалась на основании определения оптической плотности продукта реакции в цитоплазме клеток с помощью компьютерной программы обработки данных Image J, выражая результаты в условных единицах оптической плотности (у.е.), учитывая по 100 клеток в каждом из 5 срезов. Изучение микропрепаратов, морфометрию и изготовление микрофотографий проводилось с помощью светового микроскопа MPV-2 с программным обеспечением и компьютером (производитель «Leitz», Германия).

Результаты и их обсуждение. Макроскопически печень экспериментальных животных на 4-е сут эксперимента после однократного и дробного внутрибрюшинного введения доксорубицина в большинстве своем была без выраженных структурных изменений, темно-вишневого цвета, гомогенна на разрезе.

Микроскопически в печени экспериментальных животных (первая и вторая серии) на всех сроках наблюдения отмечалась однотипная морфологическая картина поражения паренхимы органа как стромального, так и паренхиматозного компартментов (рисунки 1, 2). Это, в первую очередь, изменение балочной структуры печеночных долек, полиморфноклеточный инфильтрат, выраженный полиморфизм паренхиматозных клеток, дистрофия и мелкоочаговый некроз гепатоцитов. Степень выраженности указанных дистрофических изменений паренхимы печени зависела от метода и продолжительности введения препарата.

После однократного внутрибрюшинного введения доксорубицина при сохранении общего радиального строения печени (рисунок 1А) наблюдалась мозаичная картина структурной организации паренхимы: наряду с практически неизмененными участками часть среза имела «дырчатое» строение вследствие наличия многочисленных прозрачных вакуолей. На отдельных участках выявлялись апоптотически измененные гепатоциты, содержащие два ядра (рисунок 1Б).

В паренхиме печени крыс наблюдалась выраженная портальная и внутридольковая полиморфноклеточная инфильтрация (рисунок 1А, В). Иногда инфильтрат проникал в паренхиму органа через пограничную пластинку, вызывая дегенеративные изменения перипортальных гепатоцитов. В просветах синусоидов и в межклеточных пространствах наблюдались клетки Купфера.

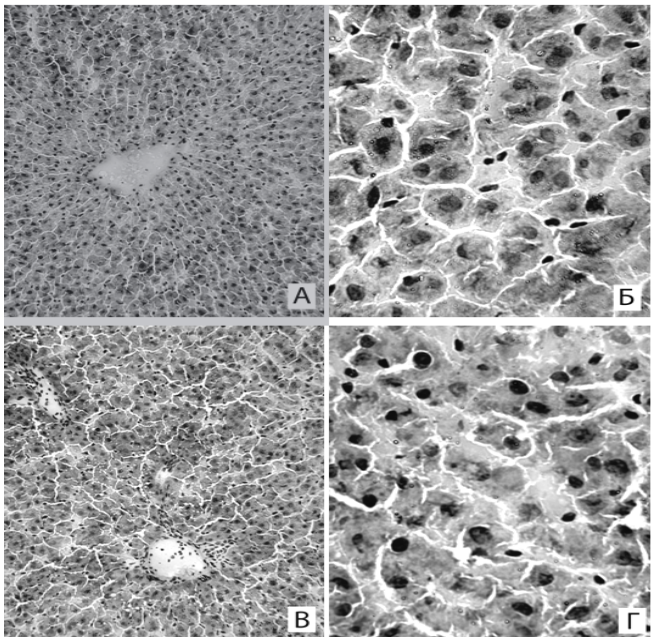
В печени опытных животных микроскопически в перицентральной зоне наиболее часто наблюдались печеночные клетки с пикнотичными ядрами, с очаговым и тотальным лизисом цитоплазмы (рисунок 1Г). Эти гепатоциты светооптически отличались своеобразным опустошением цитоплазмы и наличием сморщенного ядра, смещенного к периферии клетки. В перипортальной зоне выявлялись многочисленные печеночные клетки с признаками жировой и белковой дистрофии. Часто гепатоциты располагались одиночно и небольшими группами, что обусловливало их дезинтеграцию. На данном сроке в паренхиме органа выявлялись гемодинамические нарушения: расширение центральных и портальных вен, синусоидов. В значительно расширенных центральных и портальных венах отмечалось их умеренное полнокровие.

Известно, что повреждающее действие доксорубицина обратно пропорционально интенсивности энергетического обмена в митохондриях, и доксорубицин способен ингибировать тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, угнетать активность сукцинатоксидазного комплекса, что мы наблюдали в наших исследованиях. По данным анализа результатов гистохимического исследования паренхимы печени крыс первой опытной серии (однократное введение) установлено, что на 4-й день эксперимента в печеночных клетках с сохраненной структурой снижалась интенсивность аэробного окисления глюкозы и отмечалось незначительное повышение активности гликолитических процессов. Так, активность сукцинатдегидрогеназы уменьшалась на 9,3%, активность лактатдегидрогеназы повышалась на 4,2%. Выявленное в ходе эксперимента незначительное снижение энергетического баланса клеток печени в дальнейшем может способствовать развитию деструктивных явлений в ее клетках и снижению функциональной активности структурных элементов паренхимы органа.

Морфологическая картина ткани печени крыс после последней дозы дробного внутрибрюшинного введения доксорубицина (в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций по 2,5 мг/кг в течение 14 дней) подвергалась значительным деструктивно-дистрофическим изменениям. У животных наблюдалось изменение гистоархитектоники органа (рисунок 2А, Б), нарушение балочно-радиального строения печеночных долек. Полиморфно-клеточный воспалительный инфильтрат часто захватывал портальные тракты, хотя последние и оставались отечными, расширенными. В просветах центральных вен и вен портальных трактов отмечался сладж эритроцитов.

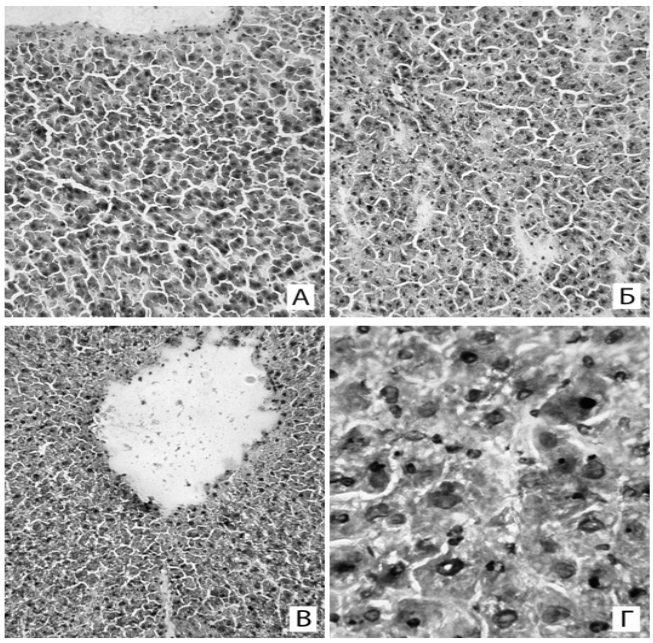
В печени опытных крыс выявлялись признаки нарушения кровообращения: значительное расширение синусоидов и исчезновение их привычной сети, лимфатических щелей в областях портальных трактов, застойные явления (рисунок 2). В центральной зоне долек часто отмечалось расплавление стенок центральных вен (рисунок 2В). Известно, что застойные явления в системе печеночной вены, как правило, обусловливают некротические и некробиотические изменения гепатоцитов.

В паренхиме печени гепатоциты на отдельных участках не образовывали трабекул, располагались беспорядочно, выявлялись обширные участки печеночных клеток в состоянии некробиоза (рисунок 2Г). Значительно увеличивалось количество клеток с «опустошенной» цитоплазмой. Основные структурные изменения печеночных клеток определялись повреждениями ядра. Отдельные клетки приобретали вид пустотелых структур, что является признаком развития деструктивных процессов.



Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. 10 (А, В); Об 40 (Б, Г)

Рисунок 1. — Гистоструктура паренхимы печени крыс на 4-е сут после однократного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг. Частичное сохранение гистоархитектоники органа; неравномерно нарушено балочно-радиальное строение печеночных долек; инфильтрация паренхимы; мелковакуолярная дистрофия гепатоцитов



Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100 (А, Б, В); х400 (Г)

Рисунок 2. — Гистоструктура паренхимы печени крыс на 4-е сут после последней дозы дробного внутрибрюшинного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций (по 2,5 мг/кг в течение 14 дней). Нарушение гистоархитектоники органа в перицентральной (А) и в перипортальной (Б) зонах

Гистохимическое исследование показало, что в гепатоцитах незначительно уменьшалась интенсивность аэробного окисления глюкозы в цикле Кребса на фоне значительного увеличения анаэробных процессов. Активность сукцинатдегидрогеназы была на 9,25% ниже показателей контрольной группы животных. Активность лактатдегидрогеназы — ключевого фермента гликолиза — увеличивалась на 21,32%.

Заключение. Таким образом, в результате морфофункционального исследования (светооптическое и гистохимическое) структурной организации печени крыс на 4-е сут после внутрибрюшинного введения доксорубицина установлена определенная однотипность и однонаправленность развития морфофункциональных изменений в паренхиме печени. Ком-

плекс тканевых нарушений паренхимы органа в основном складывался из сосудистой реакции (значительные расширения синусоидов, центральных и портальных вен, их неравномерное полнокровие, сладж эритроцитов) и изменений со стороны гепатоцитов (нарушение структуры гепатоцитов вплоть до белковой и жировой дистрофий). Более длительное дробное введение антибиотика по сравнению с однократным введением препарата приводило к значительным нарушениям регуляции микроциркуляции, которое, как правило, способствовало развитию серьезных дистрофических и некротических процессов в печени. Наблюдаемую внутри долек, в области центральных вен и перипортальной зоне полиморфно-клеточную инфильтрацию можно рассматривать как реализацию клеточных защитных механизмов организма. Регенераторные реакции гепатоцитов отмечались в основном в перипортальной зоне, где часто наблюдались двуядерные гепатоциты. При гистохимическом исследовании в сохраненных гепатоцитах определялось угнетение энергообразующей функции, в частности, снижение интенсивности окисления глюкозы в цикле Кребса — активность СДГ уменьшалась на 9,25%; активность ЛДГ — ключевого фермента гликолиза — повышалась на 21,32%.

Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Морфологические изменения ткани печени на 4-е сут после однократного внутрибрюшинного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг проявлялись в виде мелкоочаговых некрозов паренхимы, распространявшихся от портальных трактов. Выявлялось нарушение гемодинамики — неравномерное расширение и полнокровие центральных и портальных вен. В расширенных просветах синусоидов находились многочисленные мононуклеарные клетки. Регенераторные реакции гепатоцитов отмечались в основном в перипортальной зоне, где часто наблюдались двуядерные гепатоциты.

2. Морфологические изменения ткани печени на 4-е сут после последней дозы дробного внутрибрюшинного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций в течение 14 дней, в гепатоцитах отмечалось усиление дистрофических и деструктивных процессов, в паренхиме печени — количества очаговых некрозов, преимущественно портальных и перипортальных и расширение просветов синусоидов. Регенераторные реакции клеток в этот срок проявлялись в увеличении популяции «мелких» одноядерных гепатоцитов, направленных, по-видимому, на восстановление общей численности клеток.

3. В результате анализа гистохимических препаратов печени крыс в сохраненных гепатоцитах, как при однократном, так и при дробном введении доксорубицина, установлены однонаправленные сдвиги аэробного энергообразования в цикле Кребса, что проявлялось в незначительном снижении активности сукцинатдегидрогеназы, являющейся мембраносвязанным, маркерным ферментом митохондрий. Показатели активности СДГ по сравнению с таковыми у животных интактной группы при однократном и дробном введении доксорубицина уменьшались на 9,3 и 9,2% соответственно. Активность ЛДГ — ключевого фермента гликолиза — значительно повышалась относительно показателей интактных крыс: при дробном введении доксорубицина на 21,3% , при однократном — на 4,2%.

Литература

1. The effect of monohydroxyethylrutoside on doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients treated for metastatic cancer in a phase II study / A.M.E. Bruynzeel [et al.] // Br. J. Cancer. — 2007. — № 97. — P. 1084–1089.

2. Doxorubicin Cardiomyopathy / K. Chatterjee [et al.] // Cardiology. — 2010. — № 2 (115). — P. 155–162.

3. Пространственная реорганизация гепатоцитов при действии циклофосфамида / О.П. Молодых [и др.] // Fundamental Res. — 2011. — № 10. — С. 324–328.

4. Преодоление гепатотоксичности метотрексата: роль тритерпеноидов / Б.А. Фролов [и др.] // Клин. онкогематология. — 2013. — № 1. — С. 1–10.

5. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — Т.9, № 2. — С. 20–29.

6. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов / Г.И. Непомнящих [и др.] // Бюл. СО РАМН. — 2008. — № 6. — С. 86–92.

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF RAT LIVER PARENCHYMA UNDER HEPATOTOXIC INFLUENCE OF DOXORUBICIN

Ryzhkovskaya E.L.

State Scientific Institution "Institute of Physiology of National Academy of Sciences", Minsk, Republic of Belarus

The study of morphology and function of the liver in rats after a single intraperitoneal and fractional (6 injections — 2.5 mg/kg daily for 14 days) administration of an anthracycline antibiotic — doxorubicin at a dose of 15 mg/kg. The complex of tissular disorders of organ's parenchyma mainly formed of vascular response (significant expansions of sinusoids, central and portal veins, their uneven hyperemia), and changes in the liver cell populations, especially hepatocytes. In the saved hepatocytes were detected the slight depression of energy forming function was detected. In particular, it was detected the reduction of the intensity of the glucose oxidation in the Krebs cycle.

Keywords: liver, doxorubicin, hepatotoxicity, hepatocytes.

Поступила 22.06.2015

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА

Рыжковская Е.Л., Новаковская С.А., Федорова Е.В., Арчакова Л.И.

Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проанализированы особенности ультраструктурных изменений кардиомиоцитов при введении доксорубицина. При использовании цитостатика наблюдаются изменения, характерные для регенераторно-пластической недостаточности кардиомиоцитов, а именно инвагинации ядра, иногда глубокие, нарушение архитектоники и дезорганизация миофибрилл, небольшие по размерам митохондрии.

Ключевые слова: доксорубицин, кардиотоксичность, кардиомиоциты, ультраструктура.

Введение. Применение антрациклиновых антибиотиков в составе различных схем полихимиотерапии позволило достичь значительного улучшения результатов лечения онкологических пациентов. Однако кроме терапевтического действия все противоопухолевые антрациклиновые антибиотики вызывают ряд побочных эффектов, обусловленных низкой избирательностью действия, главным из которых является потенциально необратимая кумулятивная дозозависимая кардиотоксичность. Кардиотоксическое действие антрациклинов нередко является основным лимитирующим фактором адекватной цитостатической терапии и бывает настолько серьезным, что вынуждает прекратить лечение еще до достижения отчетливого противоопухолевого эффекта [3, 5, 6].

Опасность антрациклиновых повреждений сердца заключается в высокой частоте их развития, трудностях диагностики, длительном скрытом течении, возможности возникновения не только в период противоопухолевой терапии, но и спустя многие годы после нее. При этом развившиеся нарушения, как правило, неуклонно прогрессируют вплоть до развития застойной сердечной недостаточности [1, 2, 4]. Кардиотоксический эффект антрациклиновых антибиотиков является опасной и сложной клинической проблемой, может возникать внезапно без каких-либо предшествующих признаков (в т. ч. и изменений на ЭКГ), еще до получения пациентами эмпирически установленной «критической» общей курсовой дозы препарата. Латентный период развития может занимать месяцы и годы после окончания химиотерапии. В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острой и хронической (кумулятивная). Предупреждение или снижение риска кардиотоксичных эффектов химиотерапии с целью улучшения выживаемости онкологических пациентов может быть достигнуто лишь в результате более глубокого познания механизмов, лежащих в основе этих состояний.

Существует несколько объяснений цитотоксичности данного препарата, среди них генерирование свободных радикалов, ингибирование ферментов репликации ДНК, ингибирование клеточных ферментов доксорубицинолом (веществом, образующимся в результате биохимических превращений доксорубицина в клетке), влияние на механизм гомеостаза железа, нарушение энергетического обмена и внутриклеточной концентрации кальция, понижение проницаемости клеточной мембраны, снижение сократимости и растяжимости миокарда [1–6].

Доксорубицин является наиболее широко используемым агентом из этой группы препаратов, он способен связываться с сократительными белками миоцитов, что может значительно снижать сократимость миокарда. Для оценки кардиотоксических эффектов доксорубицина большое значение имеет выяснение характера и выраженности повреждений тканей и клеток, их ультраструктурных изменений, а также выяснение закономерностей и особенностей ремоделирования миокарда в таких условиях.

Цель исследования — изучение ультраструктурных особенностей внутриклеточной реорганизации кардиомиоцитов левого желудочка экспериментальных животных при кардиотоксическом воздействии доксорубицина.

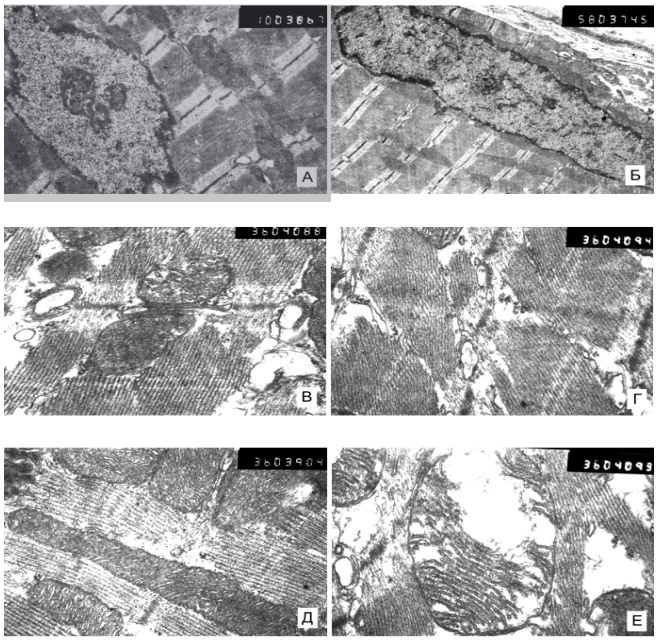
Материалы и методы. Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г (на начало эксперимента). В ходе работы экспериментальные животные были разделены на 4 серии (две опытные и две контрольные). Первая опытная серия животных получала однократное внутрибрюшинное введение доксорубицина в дозе 15 мг/кг. Животным второй опытной серии проводили дробное внутрибрюшинное введение доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций (по 2,5 мг/кг) в течение 14 дней. Животные, служившие в качестве контроля, вместо доксорубицина в аналогичном режиме (однократно и 6-кратно в течение 2 недель) и в сравнимом объеме получали инъекции физиологического раствора. Снятие животных с эксперимента производили, как в первой, так и во второй опытной серии, на 4-е сут после последнего введения доксорубицина. По окончании эксперимента животных выводили из опыта посредством легкого эфирного наркоза с последующей декапитацией, соблюдая «Правила проведения работ с экспериментальными животными».

Электронно-микроскопическое исследование проводили по общепринятой методике. Образцы миокарда левого желудочка для электронно-микроскопического исследования фиксировали погружением в 3%-й глютаральдегид. Проводили двойное контрастирование в ходе постфиксации материала четырехокисью осмия и уранилацетатом. Далее материал обрабатывали обычным методом обезвоживания, пропитки и заливки в аралдит. Срезы приготавливали на ультратоме LKB (Швеция), контрастировали цитратом свинца и просматривали на электронном микроскопе JEM-100CX (Япония). Просмотр и фотографирование объекта осуществлялось при увеличении от 5800 до 36000.

Результаты и их обсуждение. В результате электронно-микроскопического анализа миокарда крыс на 4-е сут после однократного введения антибиотика доксорубицина во всех случаях выявлялась значительная гетерогенность кардиомиоцитов по степени ультраструктурных повреждений — от минимальных до глубоких и необратимых изменений. На электроннограммах, как правило, наблюдались сердечные миоциты, как с нормальной или мало измененной внутриклеточной организацией, так и кардиомиоциты с литическими изменениями, с различной степенью атрофии, контрактурными повреждениями миофибрилл, выраженным полиморфизмом ядер. Характерной чертой большинства кардиомиоцитов были выраженные изменения формы и размеров ядра, их пространственной локализации, плотности распределения хроматина, фрагментации ядрышек. Овальные ядра в сердечных миоцитах располагались в центре клеток (рисунок 1А), про-

долговатые ядра наблюдались в подсарколеммальной зоне (рисунок 1Б). Почти во всех ядрах определялись диспергированные и кольцевидные ядрышки. Ядра клеток имели неровные контуры в результате многочисленных выпячиваний и инвагинаций кариолеммы и кариоплазмы. В кариоплазме кардиомиоцитов отмечалось нарушение соотношения между конденсированными и диффузными участками хроматина. В ядрах некоторых клеток преобладал гетерохроматин, который располагался большими глыбками Известно, что фрагментация ядрышек, появляясь при нарушениях синтеза белка в клетке, четко воспроизводится в условиях дефицита АТФ, что позволяет рассматривать этот феномен как признак снижения энергетического обмена в клетках сократительного миокарда при однократном введении доксорубицина.

Изменения ультраструктуры ядрышек и ядер в кардиомиоцитах всегда коррелировали с выраженностью изменений миофибриллярного аппарата (рисунок 1В, Г). В миоцитах наблюдались контрактурные повреждения миофибрилл, а также мелкоочаговый и диффузный лизис миофиламентов, представляющих собой морфологический субстрат сократительной недостаточности. Миофибриллы становились менее плотными, во многих саркомерах появлялись пустоты. В большей степени были лизированы I-полосы, незначительной деструкции подвергались саркомеры в области вставочных дисков.



Ув. 5800 (Б); 10000 (А); 36000 (В, Г, Д, Е)

Рисунок 1. — Ультраструктурные изменения кардиомиоцитов крыс на 4-е сут после однократного внутрибрюшинного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг. Изменение плотности распределения хроматина и формы ядра, фрагментация ядрышка (А, Б); мелкоочаговый и диффузный лизис миофиламентов (В, Г); деструктивные изменения митохондрий (В, Е); расширение и редукция цистерн и пузырьков саркоплазматической сети (В, Г Д, Е)

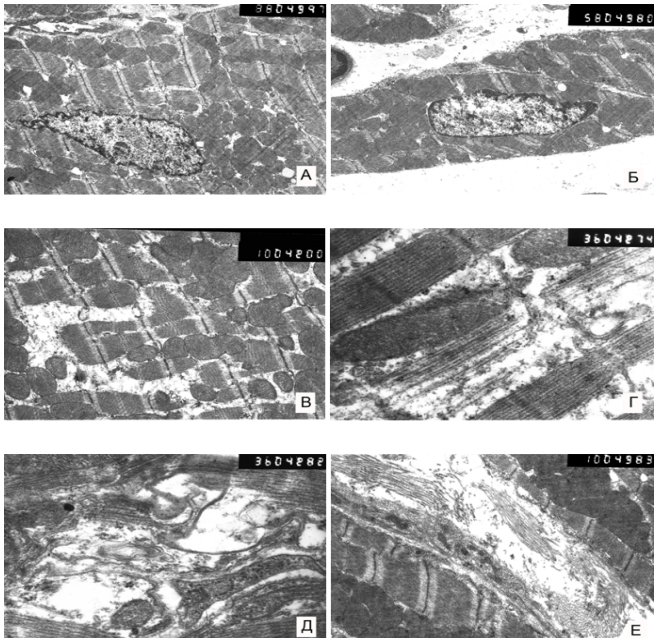
При электронно-микроскопическом исследовании кардиомиоцитов обращал на себя внимание полиморфизм митохондрий. В большинстве сердечных миоцитов, как с выраженными нарушениями структуры ядрышек и миофибрилл, так и в клетках с минимальными отклонениями в структуре этих органелл, определялись темные с электронно-плотным матриксом и неравномерным расширением крист митохондрии (рисунок 1А, Б, В, Д). Следует отметить, что в отдельных клетках наблюдались митохондрии с деструктивными и дегенеративными изменениями, с разрушенными и редуцированными кристами и в состоянии вакуолизации (рисунок 1Г, Е).

Описанным выше изменениям сердечных миоцитов сопутствовали изменения со стороны саркоплазматического ретикулума и Т-системы (рисунок 1В, Г, Д, Е). Расширенные канальцы саркоплазматического ретикулума выглядели оптически светлыми и располагались преимущественно в пространствах между миофибриллами и митохондриями. В этих клетках также отмечались многочисленные осмиофильные миелиноподобные структуры (рисунок 1В, Г, Е), что является свидетельством усиления в клетках аутофагических процессов. Миелиноподобные структуры регистрировались в местах скопления митохондрий, а также в подсарколеммальных зонах и вблизи вставочных дисков.

В миокарде левого желудочка крыс второй опытной серии (на 4-е сут после последней дозы дробного внутрибрюшинного введения доксорубицина в течение 14 дней) встречались и гипертрофированные, и истонченные мышечные клетки (рисунок 2). В кардиомиоцитах также регистрировался весь спектр отмеченных выше ультраструктурных изменений основных органелл, в значительной степени обусловленный состоянием цитоплазматических мембран.

Как и в первой опытной серии, значительные нарушения выявлялись в ядре и миофибриллах Ядра в кардиомиоцитах располагались как в центре, так и на периферии, как правило, имели вытянутую форму, извилистые границы и большое количество глыбок гетерохроматина по контуру ядра, наблюдались фрагментация и кольцевидность ядрышек (рисунок 2А, Б). Эти изменения в ряде клеток сочетались с диффузным лизисом миофибриллярных пучков, отдельные пучки были фрагментированы и истончены (рисунок 2В, Г). Встречались разнообразные нарушения структуры миофибрилл — незначительное разволокнение в районе Z-линии, размытые границы I- и А-дисков.

Митохондрии сердечных миоцитов характеризовались разнообразием форм и размеров. Основная масса органелл имела электронно-плотный вид из-за плотной упаковки многочисленных четких крист. Наблюдалось вакуолярное расширение агранулярной саркоплазматической сети и незначительное количество миелиноподобных структур (рисунок 2Д).



Ув. 5800 (А, Б); 10000 (В, Е); 36000 (Г, Д)

Рисунок 2. — Ультраструктурные изменения кардиомиоцитов левого желудочка крыс на 4-е сут после последней дозы дробного внутрибрюшинного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг в течение 14 дней. Субмикроскопическая организация гипертрофированных (А) и истонченных (Б) миоцитов; фрагментация ядрышка (А, Б); мелкоочаговый и диффузный лизис миофибрилл (В) и миофиламентов (Г); деструкция крист с образованием ограниченных мембраной вакуолей и миелиноподобных фигур (Д); фибробласты и пучки коллагеновых волокон в межклеточном пространстве (Е)

На 4-е сут после двухнедельного введения доксорубицина отмечалось изменение и стромального компонента миокарда за счет интерстициального и периваскулярного отека и увеличения содержания коллагеновых волокон и клеток соединительной ткани. В основном аморфном веществе встречались фибробластоподобные клетки и пучки коллагеновых волокон (рисунок 2Е).

Заключение. Таким образом, в миокарде левого желудочка крыс при введении доксорубицина выявлялась различная степень вовлечения в патологический процесс, как основных цитоплазматических органелл сократительных клеток, так и самих кардиомиоцитов: от минимальных до глубоких необратимых изменений. Выраженность и длительность ультраструктурных изменений зависели от метода введения препарата (однократное или дробное).

Преобладающим типом повреждений были изменения размеров и формы ядер, литические повреждения миофибрилл, расширение везикул саркоплазматической сети — основных ультраструктурных маркеров регенераторно-пластической недостаточности клеток. Выявленная при действии доксорубицина ультраструктурная реорганизация ядерного компартмента (изменение формы, расширение околоядерного межмембранного пространства) и агранулярной саркоплазматической сети (значительное расширение цистерн и везикул) может быть обусловлена как нарушением структуры белков цитоскелета, так и усилением текучести внутренних мембран кардиомиоцитов. Нарушение синтеза белков в кардиомиоцитах, как правило, отражалось и на сократительном аппарате — миофибриллах (диффузный и мелкоочаговый лизис и истончение), однако, значительного запустения цитоплазмы не происходило, мышечные волокна становились уже. Известно, что важным моментом структурной реорганизации миокарда при хронической регенераторно-пластической недостаточности является усиление фенотипической гетерогенности кардиомиоцитов, появление одновременно большого числа атрофированных и гипертрофированных клеток, что наблюдалось нами при более длительном дробном введении доксорубицина.

Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. По данным электронно-микроскопического анализа после однократного внутрибрюшинного введения доксорубицина в дозе 15 мг/кг на 4-е сут эксперимента в кардиомиоцитах выявлялись преимущественно очаговый лизис миофибриллярных пучков, расширение везикул гранулярной и агранулярной саркоплазматической сети и деструкция митохондрий с образованием миелиноподобных остаточных телец. Ультраструктурные изменения ядер кардиомиоцитов проявлялись преимущественно в изменении их формы, значительных инвагинациях ядерной оболочки и перемещении в субсарколеммальную зону. Наличие внутриклеточного отека с просветлением саркоплазмы сопровождалось расхождением мышечных волокон.

2. В результате дробного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг, (6 инъекций по 2,5 мг/кг в течение 14 дней) на 4-е сут после введения последней дозы в ультраструктурной организации кардиомиоцитов наблюдались

в основном сходные субмикроскопические изменения основных клеточных органелл. В миокарде левого желудочка крыс выявлялась нормализация ультраструктуры одних кардиомиоцитов и усиление повреждения других. Следует отметить, что структурно-функциональные изменения миофибрилл в виде их дезориентации, фрагментации, очагового лизиса, частичной или полной дискомплексации саркомеров наблюдались не только в атрофированных кардиомиоцитах, но и в клетках, имевших размеры нормотрофных или гипертрофированных.

Литература

1. Семенова, А.И. Кардио и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А.И. Семенова // Практ. онкология. — 2009. — № 3. — С. 168–176.
2. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats / M. Ivanová [et al.]. // Acta Pharmacol Sin. — 2012. — № 33(4). — P. 459–469.
3. Doxorubicin Cardiomyopathy / K. Chatterjee [et al.] // Cardiology. — 2010. — № 2 (115). — P. 155–162.
4. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления / М.Г. Матяш [и др.]. // Сибир. онколог. журн. — 2008. — № 6. — С. 66–75.
5. Непомнящих, Л.М. Апоптоз кардиомиоцитов как крайнее проявление регенераторно-пластической недостаточности миокарда / Л.М. Непомнящих, Д.Е. Семенов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — № 9. — С. 336–341.
6. Роль доксорубицина в патогенезе ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности у больных раком молочной железы / Н.В. Супрончук [и др.] // Сибир. онколог. журн. — 2007. — № 2. — С. 26–31.

ULTRASTRUCTURAL ALTERATIONS IN CARDIOMYOCYTES OF EXPERIMENTAL ANIMALS DURING DOXORUBICIN CARDIOTOXICITY EFFECT

Ryzhkovskaya E.L., Novakovskaya S.A., Fedorova E.V., Archakova L.I.

State Scientific Institution "Institute of Physiology of National Academy of Sciences", Minsk, Republic of Belarus

The analysis of features of ultrastructural changes in cardiomyocytes under doxorubicin administration was conducted. After the introduction of cytostatic observed changes, which are typical for regenerative and plastic failure of cardiomyocytes, namely, nucleus intussusceptions (sometimes deep), interruption of architectonic and disorganization of myofibrils, small mitochondria.

Keywords: doxorubicin cardiotoxicity, cardiomyocytes ultrastructure.

Поступила 22.06.2015

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ЛИТИЯ ПОЛИУРОНАТА

Соболь Ю.А., Чайковская И.А., Эрм Г.И., Ушков А.А., Табелева Н.Н.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Объект исследований: лития полиуронат — литийсодержащий препарат пролонгированного действия для лечения психоневрологических нарушений. На основании результатов собственных исследований, а также с учетом литературных данных обоснована предельно допустимая концентрация (ПДК) лития полиуроната в воздухе рабочей зоны на уровне 0,02 мг/м^3, аэрозоль, 2-й класс опасности.

Ключевые слова: лития полиуронат, токсиколого-гигиеническая оценка, предельно допустимая концентрация.

Введение. Исследования проведены в рамках НИР «Научное обоснование предельно допустимой концентрации и методики контроля в воздухе рабочей зоны лития полиуроната» (№ гос. регистрации 20093020), выполняемой в рамках задания подпрограммы «Лекарственные средства» ГНТП «Создание и освоение выпуска современных лекарственных средств на основе продуктов биотехнологического и химического синтеза» («Новые лекарственные средства»), 2006–2010 гг.

Лития полиуронат (препарат «Литоцелл») — литийсодержащий препарат пролонгированного действия для лечения психоневрологических нарушений.

В 1949 г. было обнаружено, что небольшие (1–2 г) дозы карбоната лития при приеме через рот приводят к эффективному воздействию на маниакально-депрессивные психозы. С тех пор препараты лития применяются в медицине для лечения маниакальных расстройств. Психотропный эффект лития обусловлен его влиянием на нейрохимические процессы головного мозга. Установлено, что ионы лития являются антагонистами ионов натрия (вытесняют их из клеток). Это сопровождается снижением биоэлектрической активности нейронов мозга. С другой стороны, под влиянием лития ускоряется распад биогенных аминов, в результате чего снижается содержание норадреналина и серотонина в тканях мозга. Литий снижает интенсивность клеточного дыхания нейронов и активность нейрональных дегидрогеназ. Наиболее четко этот процесс, сопровождающийся снижением функциональной активности нейронов, выражен в эмоциогенных структурах лимбической системы. Механизмы биохимических эффектов лития многообразны и включают влияние на обмен натрия, кальция, магния, изменение функций различных ферментов, гормонов и витаминов, а также факторы роста и трансформирующие факторы. Побочные эффекты приема лития могут включать неврологические симптомы, слабость, утомляемость, апатию, потерю аппетита, тошноту, неустойчивую походку, летаргию, истончение и потерю волос. Тяжелая интоксикация проявляется мышечной ригидностью, гиперактивностью глубоких сухожильных рефлексов, эпилептическими судорогами. Вероятность интоксикации при приеме лития усиливается на фоне дигидратации, нарушения почечной функции. Оптимальный терапевтический ответ на литий не всегда связан прямо с его концентрацией в крови, но токсичность лития прямо коррелирует с его содержанием в сыворотке. Исследования лития сыворотки используют при мониторировании в терапии. Длительный прием препаратов лития, сопровождающийся его аккумуляцией в тканях, отражается и на повышении уровня лития в волосах. Учитывая необходимость длительного применения солей лития для достижения стойко-

го психотерапевтического эффекта, учеными разных стран разрабатываются способы получения пролонгированных препаратов лития [1–3].

Низкое содержание лития в тканях может быть связано не только с низким уровнем его поступления в организм, но и с изменением метаболизма при некоторых патологических состояниях [4–6].

В этой связи весьма интересной представляется разработка отечественных ученых — лития полиуроната, внедрение которого для производства требует проведения его гигиенического регламентирования.

Цель исследования — разработка и обоснование предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны лития полиуроната.

Материалы и методы. Объектом исследований служил лития полиуронат, который представляет собой литийсодержащий препарат пролонгированного действия («Литоцелл»). Предназначен для использования в медицине для лечения психоневрологических нарушений.

Изучение токсичности и опасности лития полиуроната проводили в острых и субхронических экспериментах на 3 видах лабораторных животных (нелинейные самки и самцы белых крыс, исходная масса 180–220 г; нелинейные самки и самцы белых беспородных мышей, исходная масса 18–22 г; кролики породы «Советская Шиншилла», масса 3,0–4,0 кг), которые получены из экспериментально-биологической клиники Республиканского научно-практического центра гигиены. Условия содержания животных соответствовали требованиям «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» № 1045-73, утв. Гл. гос. врачом СССР 06.04.1973. Рацион животных был составлен в соответствии с нормами, утвержденными приказом МЗ СССР от 10.09.1983 № 11-79. Перед опытами лабораторные животные проходили карантин и акклиматизацию в условиях вивария в течение 14 дней. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве определяющего показателя, при этом разность в массе тела животных составляла не более 10%. В течение эксперимента ежедневно наблюдали за общим состоянием животных, потреблением корма и воды.

Токсиколого-гигиенические исследования лития полиуроната проводили согласно требованиям действующих документов [7].

Токсичность и опасность острого смертельного отравления. Целью изучения являлось определение его переносимых, токсических и летальных доз и причин наступления гибели животных. Оценка острой токсичности лития полиуроната проведена при разных путях его введения (внутрижелудочный, внутрибрюшинный) на 2-х видах лабораторных животных — белых беспородных мышах и нелинейных белых крысах обоего пола. Группы самцов и самок подопытных животных формировали отдельно, каждая группа содержала по 6 самцов и такое же количество самок.

Для оценки острой внутрижелудочной токсичности подопытным животным вводили однократно внутрижелудочно 5% (мыши) и 10% (крысы) водный раствор лития полиуроната с помощью иглы-зонда. Дозы лития полиуроната составили: крысы — от 1100 до 1300 мг/кг; мыши — от 1125 до 1375 мг/кг. Для оценки острой внутрибрюшинной токсичности подопытным животным вводили однократно внутрибрюшинно 5%-й водный раствор лития полиуроната с помощью стерильных одноразовых шприцев. Дозы лития полиуроната составили для крыс и мышей от 350 до 450 мг/кг. Животным контрольных групп в аналогичных условиях эксперимента вводили воду в эквивалентных количествах.

Наблюдение за подопытными животными осуществляли в течение 14 сут после введения препарата. В ходе исследования острой токсичности регистрировали общее состояние животных, особенности их поведения, потребление корма и воды, характер симптомов интоксикации, количество погибших животных, срок их гибели и описание макроскопических изменений со стороны внутренних органов. Количественные параметры острой токсичности рассчитывали с помощью компьютерной программы RTGIC «Toxi» производства Copyright (1995).

Оценка раздражающего действия на слизистую глаз. Выявление ирритативного действия проводили путем однократного внесения в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кроликов 50–100 мкл 10%-го водного раствора лития полиуроната, при этом наблюдали за состоянием слизистой и конъюнктивы глаз животных непосредственно после инстилляции в течение первых 24 ч и в последующем на протяжении 2 недель. Контролем служил левый глаз, в который закапывали 1–2 капли дистиллированной воды. Регистрировали наличие или отсутствие признаков раздражения слизистой оболочки глаз (слезотечение, птоз, блефароспазм, инъецирование сосудов и т. д.), их выраженность и длительность.

Изучение местного раздражающего действия. Изучение местного раздражающего кожу действия лития полиуроната проведено на крысах. На спинах крыс выстригали «окошечки» размером 4×4 см. На правый бок в «окошечки» однократно наносили 20%-й водный раствор лития полиуроната в объеме 0,32 мл, на левый бок — дистиллированную воду (контроль). На опытных и контрольных участках наблюдали за функциональным состоянием кожи: эритематозную реакцию — по выраженности тона гиперемии, а также толщину кожной складки. Оценку функционального состояния кожи на опытных и контрольных участках проводили в баллах.

Изучение кожно-резорбтивного действия. Задачей этапа исследований по оценке кожно-резорбтивного действия является получение альтернативного ответа о возможности вещества проникать через неповрежденную кожу и вызывать интоксикацию организма при многократном воздействии. Изучение кожно-резорбтивного действия проводили на крысах с использованием «пробирочной» модели, т. к. с ее помощью можно оценить воздействие на кожу максимальных количеств исследуемого вещества. Животные помещались в специальные домики (изолированно друг от друга) с отверстиями для хвоста. Хвост погружался в пробирку с 20%-м водным раствором лития полиуроната. Хвосты контрольных животных погружались в пробирки с дистиллированной водой. Оценку резорбтивного эффекта проводили путем измерения объема хвостов по ходу эксперимента, а также в конце субхронического эксперимента (20-кратные повторные аппликации по 5 раз в неделю). Кроме того, регистрировали смертельные эффекты, клинические симптомы интоксикации и признаки раздражения кожи хвостов. По окончании субхронического эксперимента крыс умерщвляли методом мгновенной декапитации. Собирали вытекавшую из шейных сосудов кровь. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов путем центрифугирования (3000 об./мин). Гемолизаты получали путем лизиса эритроцитов в дистиллированной воде или соответствующем буфере. Гемолизаты и пробы сыворотки крови исследовали немедленно после получения. Для оценки токсического

действия лития полиуроната по окончании субхронического эксперимента использовали комплекс физиологических, общеклинических, гематологических и биохимических методов и тестов.

Изучение кумулятивных свойств. Целью изучения кумулятивных свойств лития полиуроната являлось определение в эксперименте его способности накапливаться в организме животных и оказывать неблагоприятное действие на уровне проявления смертельных эффектов или значительный токсический эффект на функциональное состояние органов и систем лабораторных животных. Кумулятивные свойства лития полиуроната изучали методом Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича (1964) в условиях субхронического 30-суточного (по 5 раз в неделю) введения в желудок белых крыс в дозе, кратной 1/5 от DL_{50}, установленной в остром опыте; контрольные животные получали водопроводную воду в эквивалентных количествах. В течение всего эксперимента проводили систематическое наблюдение за состоянием, поведением животных, потреблением ими корма и воды, отмечали возможные проявления токсичности, учитывали количество и сроки возможной гибели животных, снимали физиологические параметры (масса и температура тела, ЧСС, СПП). По окончании субхронического эксперимента животных опытной и контрольной группы умерщвляли и исследовали ряд физиологических, гематологических и биохимических параметров, отражающих функциональное состояние органов и систем организма подопытных крыс.

Изучение сенсибилизирующей способности. Аллергенную активность изучали на модели воспроизведения сенсибилизации внутрикожным введением в основание хвоста белых мышей (12 животных в опытной группе) по 60 мкл препарата в дозе по 100 мкг в смеси 1:1 с полным адъювантом Фрейнда (ПАФ). Контрольным животным аналогично вводилась смесь физиологического раствора и ПАФ. Выявление аллергизации проводили на 6-е сут опыта провокационным внутрикожным тестом опухания лапы (ВТОЛ) мыши при введении в апоневроз задней лапы животных контрольных и опытных групп разрешающей дозы препарата (по 130 мкг на животное). Измерение проводили до и через 24 ч после введения раствора.

Для оценки токсического действия лития полиуроната по окончании субхронических экспериментов использовали комплекс физиологических, гематологических и биохимических методов и тестов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Excel 2010, Statistica 8.0. Сравнение между двумя независимыми группами по количественным признакам проводили параметрическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически достоверным считали различия сравниваемых величин при уровне ошибки $p<0,05$.

Эксперименты с животными проводились с соблюдением Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте (1986).

Результаты и их обсуждение. Изучены параметры острой токсичности лития полиуроната (препарат «Литоцелл») на двух видах лабораторных животных при разных путях введения.

Результаты исследований позволили установить следующие параметры токсикометрии лития полиуроната (препарат «Литоцелл»): $DL_{50\ крысы\ в/ж}$ — 1197±42,1 мг/кг; $DL_{50\ мыши\ в/ж}$ — 1245±119,8 мг/кг; $DL_{50\ крысы\ в/бр}$ — 396±25,1 мг/кг; $DL_{50\ мыши\ в/бр}$ — 411,8±38,9 мг/кг. Таким образом, лития полиуроната (препарат «Литоцелл») по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок относится к 3-му классу опасности (умеренно опасные) по ГОСТ 12.1.007-76 и малотоксичным веществам (4-й класс токсичности) в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия (OECD), изложенной в ТКП 125-2008 (02040).

Изучено ирритативное действие лития полиуроната (препарат «Литоцелл»). Инстилляция 50–100 мкл 10%-го раствора лития полиуроната в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов приводит к развитию слезотечения и минимальному количеству выделений в углу глаза, проходящих в течение 1 сут после воздействия без промывания водой. Следовательно, лития полиуронат в условиях однократного воздействия на слизистые оболочки оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки (1-й класс).

Изучено раздражающее действие лития полиуроната (препарат «Литоцелл») — в условиях однократного его введения в виде 20%-го раствора он не оказывает местного раздражающего действия на кожные покровы белых крыс и относится к 0 классу по выраженности местного раздражающего действия.

Изучение местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия 20%-го водного раствора лития полиуроната проводили при следующих условиях: хвосты белых крыс погружали в раствор на 4 ч в течение 30 сут.

По ходу эксперимента лития полиуронат клинических симптомов интоксикации и гибели животных не вызывает. У умерщвленных по окончании эксперимента опытных крыс макроскопически внутренние органы не отличались от таковых у контрольных животных. Лития полиуронат способен проникать через неповрежденные кожные покровы и вызывать изменение ряда показателей организма белых крыс. Так, к концу эксперимента отмечалось влияние на морфологический состав лейкоцитов крови подопытных крыс, что проявлялось увеличением содержания сегментоядерных нейтрофилов на 23,9% ($p\leq0,05$) и снижением содержания лимфоцитов на 9,9% ($p\leq0,05$) по сравнению с контрольным уровнем. Трансдермальная резорбция лития полиуроната приводила к активизации процессов антиоксидантной системы организма, о чем можно судить по увеличению СОД на 16,2% ($p\leq0,05$), а статистически достоверное увеличение содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови на 21,5% ($p\leq0,05$) позволяет сделать вывод об активизации процессов перекисного окисления липидов в организме подопытных животных.

Исследование показателей функционального состояния почек показало увеличение суточного диуреза у опытных животных по сравнению с контрольными на 110% ($p\leq0,05$), а также увеличение экскреции белка и мочевины на 57,7 ($p\leq0,05$) и 80,3% ($p\leq0,05$) соответственно при достоверном ($p\leq0,05$) снижении содержания креатинина в моче на 44,4%.

Таким образом, при повторном эпикутанном воздействии лития полиуронат, не обладая кожно-раздражающими свойствами, способен проникать через неповрежденные кожные покровы и вызывать активизацию процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в организме. Основную роль в детоксикации организма при трансдермальном пути проникновения лития полиуроната играет мочевыделительная система.

Способность лития полиуроната (препарат «Литоцелл») к кумуляции в организме изучалась в условиях его 30-суточного (по 5 раз в неделю) введения в желудок белых крыс в дозе 270 мг/кг (1/5 от установленной в остром опыте величины DL_{50}). Контрольные животные получали в эквивалентных объемах дистиллированную воду.

На протяжении всего эксперимента гибели и видимых признаков интоксикации подопытных животных не отмечалось, что не позволило рассчитать коэффициент кумуляции. В ходе эксперимента у подопытных животных отмечалось снижение прироста массы тела на 10-е сут в сравнении с контрольными образцами на 8,9% ($p \leq 0,05$), однако к концу эксперимента достоверных различий в массе тела опытных и контрольных животных не установлено. Кроме того, на 10-е сут внутрижелудочного введения отмечена повышенная возбудимость опытных крыс, проявившаяся в достоверном снижении суммационно-порогового показателя на 5,5% ($p \leq 0,05$). К концу эксперимента физиологические параметры подопытных групп соответствовали контрольным, что позволяет судить о развитии резистентности организма к литию полиуроната в течении периода субхронического воздействия. У умерщвленных по окончании эксперимента животных не выявлено достоверных изменений со стороны относительных коэффициентов массы внутренних органов опытных крыс по сравнению с контролем. Макроскопически внутренние органы опытных крыс не отличались от таковых у контрольных животных.

При внутрижелудочном поступлении лития полиуроната отмечается достоверное ($p<0,05$) снижение содержания в периферической крови эритроцитов и гемоглобина на 8,8 и 8,3% соответственно. Кроме того, к концу эксперимента отмечено влияние на морфологический состав лейкоцитов крови подопытных крыс, что проявлялось в опытной группе увеличением содержания сегментоядерных нейтрофилов на 15,2% ($p \leq 0,05$) и снижением количества лимфоцитов на 8,8% ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольными животными.

Длительное внутрижелудочное поступление лития полиуроната вызывает снижение содержания в сыворотке крови мочевины на 6,8% ($p \leq 0,05$), а также достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение липидов, лактатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы на 5; 13,8 и 21,7% соответственно. Увеличение активности сукцинатдегидрогеназы по сравнению с показаниями интактной группы согласуется с увеличением лактатдегидрогеназы, которая не дает возможности увеличивать образование молочной кислоты и опосредовано стабилизирует процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему организма. Со стороны показателей функционального состояния почек установлено снижение содержания креатинина в моче на 30,5% ($p \leq 0,05$).

Таким образом, на основании исследований можно констатировать, что лития полиуронат при повторном введении в желудок не обладает кумулятивными свойствами на уровне смертельных эффектов. Полученные результаты свидетельствуют о слабой кумулятивной активности лития полиуроната. Коэффициент кумуляции — больше 5. По результатам субхронического воздействия можно констатировать, что у животных выработалась резистентность к лития полиуронату.

У лития полиуроната (препарат «Литоцелл») сенсибилизирующей активности не установлено, что позволяет заключить, что препарат аллергобезопасен.

В соответствии с нормативными техническими правовыми требованиями на основании параметров токсикометрии, полученных в результате опытов, а также данных научной литературы рассчитаны среднеарифметические значения ОБУВ лития полиуроната (препарат «Литоцелл») для воздуха рабочей зоны 0,054 мг/м^3 (с помощью компьютерной программы RTGIC «Toxi»).

Учитывая тот факт, что при производстве лития полиуроната используется литий, карбонат лития и его неорганические соли (ПДКв.р.з лития и его растворимых неорганических солей составляет 0,02 мг/м^3 (по иону лития), аэрозоль, 1-й класс опасности), лития полиуронат (препарат «Литоцелл») является пролонгированной формой карбоната лития, характер полученных данных токсикометрии препарата (препарат и соли лития близки по показателям острой токсичности, классу опасности, раздражающему действию, характеру кожно-резорбтивного действия, отсутствию способности к кумуляции в организме и аллергенного действия в сравнении с карбонатом лития и его неорганическими солями), наличие сведений, что литий и его соединения обладают мутагенным, эмбриотоксическим и тератогенным действием, можно сделать вывод о возможности гигиенического нормирования по аналогии с литием и его растворимыми неорганическими солями.

На основании вышеизложенного считаем возможным провести гигиеническую регламентацию лития полиуроната (препарат «Литоцелл») по аналогии с литием и его растворимыми неорганическими солями и рекомендовать ПДК лития полиуроната (препарат «Литоцелл») в воздухе рабочей зоны — 0,02 мг/м^3, 2-й класс опасности.

Заключение. На основании комплексных исследований лития полиуроната можно сделать следующие выводы:

- по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок лития полиуронат относится к 3-му классу опасности (вещества умеренно опасные) по ГОСТ 12.1.007-76 и малотоксичным веществам (4-й класс токсичности) в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия (OECD), изложенной в ТКП 125-2008 (02040);
- лития полиуронат оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки — 1-й класс по выраженности ирритативного действия;
- лития полиуронат в условиях однократного воздействия 20%-го раствора не оказывает местного раздражающего действия на кожные покровы белых крыс и относится к 0 классу по выраженности местного раздражающего действия;
- в условиях повторного эпикутанного воздействия лития полиуронат способен проникать через неповрежденные кожные покровы и вызывать активизацию процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в организме;
- при повторном введении в желудок лития полиуронат не обладает кумулятивными свойствами на уровне смертельных эффектов, однако изменение ряда морфофункциональных показателей свидетельствует о его слабой кумулятивной активности лития полиуроната. Коэффициент кумуляции — больше 5. В ходе субхронического воздействия у животных вырабатывается резистентность к лития полиуронату;
- сенсибилизирующей активности у лития полиуроната не установлено, что позволяет заключить, что препарат аллергобезопасен;
- обосновано ПДК лития полиуроната в воздухе рабочей зоны на уровне 0,02 мг/м^3, аэрозоль, 2-й класс опасности.

Литература

1. Замощина, Т.А. Эффективность солей лития с пролонгированным действием при «резерпиновой депрессии» / Т.А. Замощина, А.С. Саратиков // Эксперим. и клинич. фармакология. — 1997. — № 5. — С. 27–30.

2. Саратиков, А.С. Нейрофизиологический анализ серотонинергических эффектов лития оксибутирата / А.С. Саратиков, Т.А. Замощина // Фармакология и токсикология. — 1990. — № 2. — С. 13– 5.

3. Синтез и психотропная активность новых пролонгированных соединений лития / Т.А. Замощина [и др.] // Химико-фармацевтич. журн. — 1993. — № 3. — С. 19–22.

4. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. — М.: Издат. дом «Оникс 21 век» : Мир, 2004. — 272 с.

5. Schrauzer, G.N. Lithium: Occurrence, Dietary Intakes, Nutritional Essentiality / G.N. Schrauzer // J. Am. Coll. Nutr. 2002. — Vol. 21, № 1. — P. 14–21.

6. Burtis, C.A. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics / C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D.E. Bruns. — 4 ed. — New Delhi: Elsevier, 2006. — 2412 p.

7. Инструкция 1.1.11-12-206-2003. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 30.12.2003 // Сб. санитарных правил по коммунальной гигиене. — Минск, 2004. —Ч. 2. — С. 11–63.

HYGIENIC REGLAMETATION OF LITHIUM POLYURONIDE IN THE WORKING AREA

Sobal Yu.A., Tchaikovskaya I.A., Erm G.I., Ushkov A.A., Tabeleva N.N.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The object of the research: the lithium polyuronide — lithium-containing preparation with prolonged action for the treatment of neuropsychiatric disorders. The purpose is to develop and substantiate the maximum allowable concentration of lithium polyuronide in working zone air. The substantiated the maximum permissible concentration of lithium polyuronide in working zone air at the level of 0.02 mg/m^3, aerosol, class 2 hazard, was substantiated on the base of the results of their own research, and taking into account literature data.

Keywords: lithium polyuronide, toxicological and hygienic assessment, the maximum permissible concentration.

Поступила 18.06.2015

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВРЕМЕННЫХ ОТКЛОНЕНИЙ ОТ ПДК СОДЕРЖАНИЯ АЦЕТОНЦИАНГИДРИНА В ВОДЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ ХОЗЯЙСТВЕННО-ПИТЬЕВОГО ВОДОПОЛЬЗОВАНИЯ НА ПЕРИОД ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Стельмах В.А., Деменкова Т.В., Лисовская Г.В., Попель А.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. На основе комплексного токсиколого-гигиенического изучения закономерностей формирования у животных (белые мыши и белые крысы) интоксикаций ацетонциангидрином научно обоснован уровень временного максимального его отклонения (МО) от ПДК при содержании в воде водных объектов хозяйственно-питьевого водопользования на период чрезвычайных ситуаций химического генеза. При этом в качестве порога однократного (Lim_{ac}) и субхронического (Lim_{subchr}) вредного действия (по поведенческим реакциям животных и их мышечной выносливости, общетоксическим критериям вредности) экспериментально установлена доза АЦГ, кратная 1/40 от DL_{50} (0,59 мг/кг). Доза АЦГ, кратная 1/80 от DL_{50} (0,30 мг/кг), является максимально недействующей. АЦГ не проявляет кумулятивных свойств на смертельном уровне. Величина МО составляет 0,03 мг/л.

Ключевые слова: ацетонциагидрин, токсикологические свойства, ПДК в воде, чрезвычайные ситуации.

Введение. В настоящее время большое значение для практической санитарной службы приобретает разработка и выбор интегрирующих программ действий в экстремальных ситуациях при возможном катастрофическом загрязнении окружающей среды экзогенными химическими веществами (чрезвычайные ситуации химического генеза). При этом обеспечение безопасного водопользования является одной из основных задач по защите здоровья людей, находящихся в чрезвычайных условиях химических аварий [1, 2].

Совершенствование санитарного законодательства для условий жизнедеятельности в период чрезвычайных ситуаций возможно путем обоснования временных отклонений от гигиенического норматива (своеобразного аварийного предела воздействия). Указанное отклонение отражает тот уровень воздействия химических факторов, который (в строго ограниченных по времени рамках, а для воды — и при строго ограниченном объеме водопотребления) не способен вызывать у населения и сотрудников спецконтингентов (ликвидаторов) даже минимальные сдвиги в функциональном состоянии организма, не приводящие в последующем к развитию заболеваний химической этиологии [3].

По аналогии с существующими в настоящее время требованиями (в практике госсанэпиднадзора допускаются в аварийных ситуациях временные отклонения от гигиенических нормативов качества питьевой воды только по показателям химического состава, влияющим на органолептические свойства [4]) временные отклонения от гигиенического норматива распространяются на ряд аварийно опасных химических соединений, применяются только в аварийных очагах химического загрязнения и вводятся факультативно на строго ограниченный срок и при строго ограниченном объеме водопотребления [5]. Указанный уровень воздействия вкупе с другими мерами является основой разработки регламента действий практической санитарной службы (дифференцировано для каждого уровня) при ликвидации и минимизации последствий аварий конкретного вещества и медико-профилактических разделов документов, регламентирующих действия службы медицины катастроф в чрезвычайных ситуациях химического генеза [2].

Известно, что широко используемые в экономике нитрилы являются аварийно опасными химическими соединениями [2, 3]. В связи с этим исследования по установлению на примере ряда нитрилов, в т. ч. ацетонциангидрина, максимальных отклонений от ПДК их содержания в воде водных объектов хозяйственно-питьевого водопользования на период чрезвычайных ситуаций являются весьма актуальными.

Цель исследования — на основе комплексного токсиколого-гигиенического изучения закономерностей формирования у животных интоксикаций ацетонциангидрином научно обосновать уровень временного максимального его отклонения от ПДК при содержании в воде водных объектов хозяйственно-питьевого водопользования на период чрезвычайных ситуаций химического генеза.

Материалы и методы. В экспериментах использовали ацетонциангидрин (α-гидроксиизобутиронитрил, нитрил α-гидроксиизомасляной кислоты) — это бесцветная, слегка коричневатая жидкость с запахом горького миндаля, его пары в 3 раза тяжелее воздуха, хорошо растворяется в воде и органических растворителях, легко разлагается в воде с образованием ацетона и синильной кислоты. При давлении насыщенных паров 23 мм рт. ст. кипит при 82°С, разлагается при 120°С. При нормальном атмосферном давлении температура плавления составляет 19°С. Смесь с воздухом взрывоопасна (пределы воспламенения — от 2,2 до 12,0% по объему). Препарат для исследований получен от ООО «Нафтан».

Эксперименты выполнены на 52 нелинейных белых мышах обоего пола массой тела 17–23 г и 145 рандомбредных белых крысах обоего пола массой тела 180–210 г. Животные получены из вивария РУП «Научно-практический центр гигиены» и во время эксперимента находились на стандартном пищевом рационе вивария. Опыты проводили на активных животных без видимых признаков заболевания, охотно поедавших корм, с гладким и блестящим шерстным покровом. Обращение с животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики (GLP). Водные растворы препарата (не более 0,2 мл/10 г массы тела) в различных дозах вводились животным внутрижелудочно с помощью иглы-зонда. Для установления уровня максимального отклонения от ПДК содержания АЦГ в воде использовали методическую схему [5].

Определяли на мышах и крысах количественные параметры острой токсичности с уточнением характеристик потенциальной опасности смертельного отравления. Классификацию АЦГ по степени их опасности в условиях однократного внутрижелудочного воздействия проводили согласно ГОСТ 12.1.007-76 [6].

При установлении порогов одно- (Lim_{ac}) и многократного действия (10-кратное введение с пятидневным восстановительным периодом, Lim_{subchr}) у опытных и контрольных крыс изучали ряд показателей поведенческой активности в установке «Открытое поле» (производство ООО «НПК Открытая Наука», РФ), определяли величину суммационно-порогового показателя (СПП), а также показатель мышечной выносливости при беге на тредбане для крыс RAT TETHERED MOTORIZED WHEEL (производство LAFAYETTE NEUROSCIENCE, США).

В качестве метода изучения подострой токсичности (кумулятивных свойств) АЦГ на белых крысах, т. е. исследования способности токсиканта к инициированию кумулятивных эффектов, применяли метод Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича (1964) [7] при 20-кратном внутрижелудочном введении самцам белых крыс (по 10 животных на каждую группу). Режим воздействия — 5 раз в неделю. Использовали растворы продукта в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/40 от DL_{50}. Животным контрольной группы (10 животных) вводили растворитель в эквивалентном объеме.

По окончании экспериментов по однократному и многократному воздействию у крыс после их одномоментной декапитации определены относительные коэффициенты массы (ОКМ) ряда внутренних органов, а также изучен морфологический состав крови с помощью гематологического анализатора Mythic18 (Швейцария) и ряд биохимических показателей сыворотки крови на анализаторе ABL800 FLEX (Дания).

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (±95% ДИ) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В условиях однократного внутрижелудочного введения белым крысам АЦГ в дозах 17,5; 20,0; 22,5; 25, 0 и 27,5 мг/кг DL_{50} составила 23,4 (22,3÷24,6) мг/кг. При однократном интрагастральном введении белым мышам АЦГ в дозах 4,5; 5,5; 6,5; 7,5 и 8,5 мг/кг DL_{50} составила 6,9 (6,33÷7,52) мг/кг (таблица 1). Клиническая картина отравления у животных обоих видов развивалась однотипно. Через 5–10 мин после введения токсиканта животные были адинамичны. Затем у них регистрировали тремор, переходящий в клонические судороги, боковое положение. У отдельных животных наблюдали парез и паралич задних конечностей. Гибель наступала через 1–6 ч, а у единичных животных — на 2-е сут. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [6] АЦГ по величине DL50 для мышей при внутрижелудочном введении отнесен к 1-му классу опасности. Коэффициент видовой чувствительности составляет 3,39, что свидетельствует о незначительно выраженной видовой резистентности к АЦГ [7].

При установлении Lim_{ac} АЦГ обращали внимание на выбор наиболее оптимального времени изучения показателей животных. «Критическое» время манифестации наиболее адекватных патогенезу отравления АЦГ симптомов интоксикации составляет 0,5 ч. Установлено, что однократное внутрижелудочное введение АЦГ в дозе, кратной 1/20 от DL_{50}, вызывает статистически достоверное увеличение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови лабораторных животных. При уменьшении вводимой белым крысам дозы препарата в 2 и 4 раза (1/40 и 1/80 от DL_{50}) сходных изменений не зарегистрировано (таблица 2).

Исследования ряда интегральных показателей животных (таблица 3) показывает, что мышечная выносливость крыс и частота сердечных сокращений при однократном внутрижелудочном введении АЦГ в различных дозах статистически достоверно не отличались от контрольных животных. При этом в условиях однократного внутрижелудочного введения АЦГ в дозе, кратной 1/20 от $ЛД_{50}$, отмечается достоверное снижение показателя СПП (таблица 3).

Таблица 1. — Параметры токсичности и потенциальной опасности острого отравления АЦГ при однократном внутрижелудочном введении

Вид животных	Величины летальных доз, мг/кг			Показатели потенциальной опасности острого отравления	
	DL_{16}	DL_{50}	DL_{84}	S	R
Мыши	5,7	6,9 (6,33÷7,52)	8,5	1,20 (1,09÷1,32)	1,49
Крысы	21,0	23,4 (22,3÷24,6)	27,1	1,075 (1,023÷1,129)	1,29

Примечания:
1 — DL_{16} — Доза, вызывающая 16% летальных исходов.
2 — DL_{50} — Доза, вызывающая 50% летальных исходов.
3 — DL_{84} — Доза, вызывающая 84% летальных исходов.
4 — S — Функция угла наклона прямой «доза–эффект».
5 — R — Размах летальных доз (отношение DL_{84}/DL_{16}).

Таблица 2. — Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс при однократном внутрижелудочном введении АЦГ в различных дозах, M±m

Показатели	Группы сравнения			
	контроль	1/20 DL_{50}	1/40 DL_{50}	1/80 DL_{50}
Содержание белка, г/л	119,6±4,5	113,4±2,0	111,3±5,5	120,7±3,3
Активность АлАТ, Е/мл	0,33±0,03	0,31±0,03	0,29±0,05	0,30±0,03
Активность АсАТ, Е/мл	0,83±0,04	0,79±0,04	0,84±0,03	0,93±0,03
Активность ЛДГ, Е/мл	2,9±0,15	2,5±0,15*	2,4±0,25	2,8±0,14

Примечание — * — Здесь и в последующих таблицах — различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

Таблица 3. — Интегральные показатели белых крыс при однократном внутрижелудочном введении АЦГ, M±m

Группы сравнения	n	Суммационно-пороговый показатель, В	Частота сердечных сокращений, уд./мин	Время пробежки на тредбане, мин
Контроль	10	8,43±0,31	515,3±32,22	5,7±0,81
1/20 DL_{50}	10	7,99±0,01*	521,8±22,40	6,2±0,31
1/40 DL_{50}	10	8,18±0,23	492,1±30,29	5,5±0,56
1/80 DL_{50}	10	8,27±0,27	515,8±22,39	5,8±0,40

Показатели поведения белых крыс при однократном внутрижелудочном введении АЦГ (таблица 4) изменялись дозозависимо. Так, количество вертикальных стоек и количество эпизодов груминга при воздействии АЦГв дозах, кратных 1/20 от DL_{50} и 1/40 от DL_{50}, статистически достоверно увеличены, а количество эпизодов груминга при воздействии АЦГ в дозе, кратной 1/40 от DL_{50}, также статистически достоверно увеличено (таблица 4).

В качестве порога однократного вредного действия (по поведенческим реакциям животных и их мышечной выносливости, общетоксическим критериям вредности) определена доза АЦГ, кратная 1/40 от DL_{50} (0,59 мг/кг). Доза АЦГ, кратная 1/80 от DL_{50} (0,30 мг/кг), является максимально недействующей.

Таблица 4. — Показатели поведения белых крыс при однократном внутрижелудочном введении АЦГ, усл. ед., Me [25%;75%]

Группы сравнения, величины вводимых доз	Показатели, усл. ед.			
	количество пересеченных секторов	«норковый рефлекс»	количество вертикальных стоек	количество эпизодов груминга
I — контроль	13,0 [7,0;31,5]	2,5 [0,5;3,0]	3,0 [1,5;8,0]	2,0 [1,5;2,5]
II — опытная-1/20 DL_{50}	27,0 [19,5;31,0]	2,5 [1,0;6,0]	9,0 [6,0;13,5]*	7,0 [4,5;9,0]*
III — опытная-1/40 DL_{50}	23,5 [7,0;30,5]	3,0 [1,5;4,5]	7,0 [4,0;12,0]	5,5 [3,0;7,5]*
IV — опытная-1/80 DL_{50}	19,5 [8,5;25,0]	3,0 [1,5;5,5]	4,0 [3,5;9,0]	2,0 [0,0;7,0]

При установлении порога субхронического действия (Lim_{subchr}) использовали растворы продукта в дозах, составляющих 1/40 и 1/80 от DL_{50}. Прирост массы тела у подопытных крыс изменялся в зависимости от количества вводимого препарата. Так, по окончании воздействия контрольные крысы демонстрировали прибавку в привесах 20,0 (10,9–29,1) г, при воздействии АЦГ в дозе, кратной 1/80 от LD_{50}, — 16,0 (9,9–22,0) г ($p = 0,42$), а при воздействии АЦГ в дозе, кратной 1/40 от LD_{50}, только 8,5 (3,4–13,5) г ($p = 0,02$), что является статистически достоверным отклонением от контроля. Исследования интегральных показателей животных показывают, что мышечная выносливость крыс, СПП и частота сердечных сокращений при 10-кратном внутрижелудочном введении АЦГ и по окончании восстановительного периода в различных дозах статистически достоверно не отличались от контрольных животных.

Показатели поведения белых крыс при 10-кратном внутрижелудочном введении АЦГ изменялись дозозависимо. Так, количество эпизодов груминга при воздействии АЦГ в дозе, кратной 1/40 от DL_{50}, статистически достоверно увеличено. По окончании восстановительного периода показатели поведения белых крыс статистически достоверно не изменялись (таблица 5).

Таблица 5. — Показатели поведения белых крыс при установлении Lim_{subchr} АЦГ, усл. ед., Me [25%;75%]

Группы сравнения, величины вводимых доз	Показатели, усл. ед.			
	количество пересеченных секторов	«норковый рефлекс»	количество вертикальных стоек	количество эпизодов груминга
по окончании 10-кратных введений:				
I — контроль	14,0 [6,0;29,5]	3,5 [0,5;4,0]	4,0 [1,5;8,0]	2,0 [1,5;2,5]
II — опытная — 1/40 $ЛД_{50}$	18,5 [7,0;30,5]	4,0 [1,5;4,5]	5,0 [4,0;12,0]	4,5 [3,0;7,5]*
III — опытная — 1/80 $ЛД_{50}$	16,5 [8,5;25,0]	3,8 [1,5;5,5]	4,0 [3,5;9,0]	3,0 [0,0;7,0]
по окончании восстановительного периода:				
I — контроль	18,0 [7,0;33,5]	3,5 [0,5;4,0]	4,0 [1,0;7,0]	2,0 [1,0;3,0]
II — опытная — 1/40 $ЛД_{50}$	25,5 [7,0;29,5]	3,8 [1,5;5,0]	5,0 [3,0;10,0]	3,0 [2,0;5,5]
III —опытная — 1/80 $ЛД_{50}$	18,5 [8,5;24,0]	3,7 [1,5;5,5]	4,0 [3,0;9,0]	2,5 [0,0;6,0]

В качестве порога субхронического действия (по общетоксическим показателям, а также по поведенческим реакциям животных и их мышечной выносливости) определена доза АЦГ, кратная 1/40 от DL_{50} (0,59 мг/кг). Доза АЦГ, кратная 1/80 от DL_{50} (0,30 мг/кг), является максимально недействующей.

В дозах, кратных 1/10, 1/20 и 1/40 от DL_{50}, в течение 30 сут не зарегистрировано гибели животных, внешние признаки интоксикации отсутствовали, что свидетельствует о наличии слабой кумулятивной активности у изученного препарата ($К_к$>5,1).На протяжении всего эксперимента не выявлено статистически значимых различий в массе животных опытной и контрольной групп. Также не было выявлено статистически достоверных различий в функциональном состоянии сердечно-сосудистой (по частоте сердцебиений и данных ЭКГ) и нервной (по показателю СПП) систем животных подопытной и контрольной групп. При длительном внутрижелудочном поступлении АЦГ в дозе, кратной 1/10 от DL_{50}, относительные коэффициенты масс печени, надпочечников, почек достоверно снижены в сравнении с данными, полученными в контрольной группе лабораторных животных. ОКМ надпочечников в группе, получавшей АЦГ в дозе, кратной 1/20 от DL_{50}, достоверно ниже контрольного (контроль — 0,25±0,03, опыт — 0,33±0,03 $кг^{-3}$/кг, $p \leq 0,05$). При введении АЦГ в дозе 1/40 от DL_{50} достоверных изменений не обнаружено. Масса подопытных животных по окончании эксперимента не отличалась от контрольных.

В ходе эксперимента такие биохимические показатели крови белых крыс, как уровни активности аланинаминотрансферазы, достоверно увеличены, а уровень креатинина в сыворотке крови понижен по сравнению с контролем при внутрижелудочном введении ацетонциангидрина в дозе, кратной 1/10 от DL_{50}. Показатели содержания хлоридов, общего белка, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы колебались в пределах физиологической нормы. Показатели активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы крови белых крыс при внутрижелудочном введении АЦГ в дозе, кратной 1/20 от DL_{50}, были уменьшены. При введении АЦГ в дозе, кратной 1/40 от DL_{50}, достоверных различий в биохимических показателях не обнаружено. При длительном внутрижелудочном поступлении АЦГ в дозе, кратной 1/10 от DL_{50}, показатели крови, такие как содержание эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов достоверно снижены на фоне тромбоцитоза в сравнении с данными, полученными в контрольной группе лабораторных животных. В группе, получавшей АЦГ в дозе, кратной 1/20 от DL_{50}, достоверно снижено содержание эритроцитов и гемоглобина, увеличено количество тромбоцитов. При введении АЦГ в дозе, кратной 1/40 от DL_{50}, достоверных изменений в гематологических показателях не обнаружено.

У животных, получавших АЦГ в дозе, кратной 1/10 от DL_{50}, отмечено достоверное увеличение показателя общего белка и количества креатинина в моче при сравнении с контролем; значения суточного диуреза, общего белка, мочевины, хлоридов в моче экспериментальных животных колебались в пределах, аналогичных для контрольной группы. При введении АЦГ в дозах, кратных 1/20 и 1/40 от DL_{50}, достоверных изменений не обнаружено (таблица 6).

Таблица 6. — Показатели функционального состояния почек белых крыс при многократном внутрижелудочном введении АЦГ, M±m

Группы сравнения	pH, ед.	Суточный диурез, мл	Мочевина ммоль/л	Общий белок, г/л	Хлориды, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л
Контроль	5,03±0,08	7,68±3,62	162,6±32	1,32±0,11	83,33±3,8	2005±221,5
1/10 DL_{50}	5,95±0,28	7,31±5,7	172,8±21	1,96±0,17*	89,67±6,0	2885±443*
1/20 DL_{50}	5,5±0,63	7,64±4,33	166,4±51	1,15±0,38	79,7±23,9	2140±261,5
1/40 DL_{50}	5,67±0,68	7,16±1,98	164,6±53	1,51±0,61	78,9±30,5	2256±223,9

Следовательно, в условиях многократного внутрижелудочного введения белым крысам в дробных дозах АЦГ не проявляет кумулятивных свойств на смертельном уровне, а выявленные в эксперименте изменения в морфофункциональном статусе организма животных отражают патогенетические особенности развития функциональной кумуляции и подтверждают обоснованность установленных величин Lim_{subchr} и Lim_{ac}.

Величину уровня временного максимального отклонения АЦГ от ПДК при содержании его в воде водных объектов хозяйственно-питьевого водопользования на период чрезвычайных ситуаций химического генеза определяли по формуле:

$$МО = \frac{МПДсубхрон \times М}{ПК \times А \times N} = \frac{0{,}3 \times 60}{100 \times 3 \times 2} = 0{,}03 \text{ мг/л},$$

где МО — уровень временного максимального отклонения АЦГ от ПДК при содержании его в воде водных объектов хозяйственно-питьевого водопользования на период чрезвычайных ситуаций химического генеза, мг/л;

$МНД_{субхрон}$ — максимально недействующая доза, установленная в субхроническом эксперименте, мг/кг;

М — масса тела человека, кг;

ПК — поправочный коэффициент (для веществ 1-го класса опасности составляет 100);

А — уровень водопотребления в течение 1 сут, л;

N — количество суток водопотребления.

Заключение. В качестве порога однократного (Lim_{ac}) и субхронического (Lim_{subchr}) вредного действия (по поведенческим реакциям животных и их мышечной выносливости, общетоксическим критериям вредности) экспериментально установлена доза АЦГ, кратная 1/40 от DL_{50} (0,59 мг/кг). Доза АЦГ, кратная 1/80 от DL_{50} (0,30 мг/кг), является максимально недействующей. АЦГ не проявляет кумулятивных свойств на смертельном уровне. Величина уровня временного максимального отклонения АЦГ от ПДК при его содержании в воде водных объектов хозяйственно-питьевого водопользования на период чрезвычайных ситуаций химического генеза составляет 0,03 мг/л.

Литература

1. Бадюгин, И.С. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / И.С. Бадюгин, Ш.С. Каратай, Т.К. Константинова; под ред. Е.А. Лужникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 416 с.: ил.
2. Тутельян, В.А. Химическая безопасность как токсиколого-эпидемиологическая проблема медицинской науки и практики / В.А. Тутельян, М.Г. Шандала // Токсиколог. вестн. — 2014. — № 6. — С. 2–7.
3. Стельмах, В.А. Разработка токсиколого-гигиенических критериев оценки поражающего действия токсикантов при химических авариях / В.А. Стельмах, Л.В. Половинкин // Современные проблемы охраны окружающей среды и здоровья человека: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. — СПб., 2012. — С. 88–90.
4. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества: СанПиН 10-124 РБ 99: утв. постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 19.10.1999 № 46. — Введ. с 01.01.2000 // Коммунальная гигиена: сб. норм. док. — Минск: РЦГЭиОЗ, 2004. — С. 4–108.
5. Методические указания по разработке и научному обоснованию максимально допустимых концентраций аварийно опасных химических соединений в питьевой воде на период чрезвычайных ситуаций: утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 30.06.1994 № 49-9406. — Минск, 1994. — 32 с.
6. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
7. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004 / М-во здравоохр. Респ. Беларусь. — Минск, 2004. — 42 с.

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC BASIS TEMPORARY DEVIATIONS FROM THE MPC OF ATSETONTSIAGIDRIN IN WATER ECONOMIC AND DRINKING WATER FOR THE PERIOD OF EMERGENCY SITUATIONS

Stelmakh V.A., Demenkova T.V., Lisovskaja G.V., Popel A.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The complex of toxicological and hygienic studies on the regularities of formation in animals (white mice and white rats) intoxication atsetontsiagidrin. In conditions of a single intragastric administration of the drug in white rats ACH DL_{50} constituted 23.4 (22.3÷24.6) mg/kg, white mice — 6.9 (6.33÷7.52) mg/kg. The clinical picture of poisoning in animals of both species evolved the same way. ACH is related to the I class of danger. Species sensitivity factor of 3.39. As a single threshold (Lim_{ac}) and subchronic (Lim_{subchr}) harmful effects (behavioral reactions of animals and their muscular endurance, general toxic hazard criteria) established experimentally dose, a multiple of 1/40 DL_{50} (0.59 mg/kg). The dose, a multiple of 1/80 DL_{50} (0.30 mg/kg) is the most inactive. ACH shows no cumulative properties on a deadly level. The size of the temporary maximum level deviation from the MPC acetone cyanohydrin at a content in the water of water objects of economic and drinking water for a period of emergency situations of chemical genesis is 0.03 mg/l.

Keywords: atsetontsiagidrin, toxicological properties, MPC in water, emergency situations.

Поступила 23.06.2015

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «БАКТОПИН»

Студеничник Т.С.[1], Чернышова Е.В.[1], Филонюк В.А.[1], Шевляков В.В.[2], Эрм Г.И.[1], Буйницкая А.В.[1], Сычик Л.М.[3]

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;

[2]Учреждение образования «Минский университет управления», Минск, Республика Беларусь;

[3]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Экспериментальными исследованиями установлено, что микробный препарат «Бактопин» существенными патогенными, токсическими, токсигенными свойствами и раздражающим кожу и слизистые оболочки действием не

обладает, относится к 4-му классу опасности, дифференцирован ко 2-му классу аллергенной активности. После месячного воздействия препарат вызывает выраженный аллергизирующий эффект у подопытных белых крыс, сопровождающийся проявлениями умеренной стимулирующей антигенной способности, гематотоксического действия. Препарат рекомендован для опытно-промышленного производства и использования по назначению при соблюдении обоснованных мер профилактики его неблагоприятного действия на организм.

Ключевые слова: микробный препарат «Бактопин», токсические, аллергенные и иммунотоксические свойства.

Введение. В соответствии с санитарным законодательством все новые вещества, в т. ч. биологической природы, перед опытно-промышленным производством и применением должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в объеме первичной токсикологической оценки для обоснования мер безопасности для здоровья контактирующих с ними работников. Причем для микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов предусматриваются исследования по изучению вирулентности, токсигенности и токсичности, специфических аллергенных и иммунотоксических свойств, поскольку при их выраженности микробные препараты не допускаются к промышленному использованию [1].

В ГНУ «Институт микробиологии НАН Беларуси» разработан новый комбинированный микробный препарат «Бактопин» (МПБ), предназначенный для стимуляции роста лесного посадочного материала с открытой корневой системой, который может использоваться для предпосевной обработки семян, сеянцев, саженцев и вегетирующих древесных культур.

Препарат представляет собой мутную культуральную жидкость темно-коричневого цвета со специфическим запахом, содержащую смесь жизнеспособных штаммов ассоциативных азотфиксирующих и фосфатмобилизующих микроорганизмов *Rahnella aquatilis E 10* и *Pseudomonas putida П 2/1* с арбускулярными микоризными грибами с общим титром $4{,}2\times10^9$ КОЕ/мл.

Цель исследования — изучение и оценка токсических, сенсибилизирующих, иммунотоксических и гематотропных свойств нового комбинированного микробного препарата «Бактопин», обоснование необходимых мер профилактики его вредного действия на организм работников при производстве и применении.

Материалы и методы. Токсиколого-гигиеническое изучение микробного препарата выполнено на лабораторных животных (рандомизированные по полу и массе белые крысы и белые мыши, кролики) в соответствии с действующими методическими подходами [1–4] и соблюдением принципов биоэтики при работе с лабораторными животными. Все результаты были подвергнуты статистической обработке с помощью компьютерных программ «Биостатистика», Microsoft Excel, Stadia 6.5G/prof.

Результаты и их обсуждение. При изучении токсических свойств препарата «Бактопин» в острых опытах установлено, что однократное интраназальное введение МПБ белым крысам и мышам в максимальных концентрациях не приводило к гибели подопытных животных и клиническим проявлениям интоксикации.

При внутрижелудочном введении МПБ белым крысам в максимальной дозе по $1{,}26\times10^{10}$ м.кл./жив. гибели животных подопытной группы не установлено, но у них отмечались кратковременные явления адинамии. Относительная величина $ЛД_{50}$ при внутрижелудочном введении белым крысам составила более $5{,}8\times10^{10}$ м.кл./кг.

В условиях однократного внутрибрюшинного введения МПБ белым мышам в максимально возможной дозе по $4{,}2\times10^9$ м.кл./жив. сразу после введения определялось резкое снижение подвижности, боковое положение и гибель всех животных в течение 1-х сут наблюдения. При повторном однократном внутрибрюшинном введении МПБ белым мышам в стандартной дозе на порядок ниже (средняя фактическая доза $2{,}51\times10^9$ м.кл./жив.) не отмечено гибели животных в течение периода наблюдения, определялись кратковременные признаки интоксикации только сразу после введения (адинамия). В последующие сутки эксперимента подопытные мыши оставались активными, охотно поедали корм и имели гладкий шерстяной покров. Относительная величина $ЛД_{50}$ при внутрибрюшинном введении белым мышам составила более $1{,}05\times10^{10}$ м.кл./кг, что определило отнесение МПБ к 4-му классу опасности.

Подкожное введение в лапу белым мышам фильтрата культуральной жидкости МПБ в дозе по 0,5 $см^3$/жив. не приводило к их гибели, величина отека и время его регрессии не отличались от контроля при отсутствии некроза кожи, что свидетельствует об отсутствии у МПБ существенных способностей выделять экзотоксины, т. е. токсигенных свойств.

Внутрибрюшинное введение белым мышам убитой нагреванием микробной культуры МПБ в стандартной дозе по 1 $см^3$ ($1{,}0\times10^6$ м.кл./мл) не приводило к гибели животных в опытной группе и появлению у них существенных признаков интоксикации, за исключением кратковременной заторможенности после введения. Это свидетельствует об отсутствии у МПБ существенной вирулентности (4-й класс опасности), а также токсичности (патогенности эндотоксинов).

При однократных 4-часовых аппликациях МПБ на выстриженные участки кожи спины белых крыс в объеме 0,32 $см^3$/16 $см^2$ не выявлено видимых признаков интоксикации и гибели животных на протяжении всего периода наблюдений. Явления раздражения и воспаления кожных покровов на местах аппликаций (гиперемия, сухость, отек) не обнаружены, что подтверждается данными инструментального исследования толщины кожной складки на опытных участках кожи крыс через 16 ч после воздействия, не имевших значимых различий с таковыми на контрольных «окошках».

Инстилляция 50 мкл нативного препарата в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов сразу после внесения вызывала у отдельных животных кратковременное рефлекторное слезотечение, проходящее спустя 5–10 мин наблюдения. В последующий период наблюдения изменений со стороны конъюнктивы и других структур глаза не отмечено.

Следовательно, изучаемый МПБ не проявляет раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз.

Выявление сенсибилизирующего действия проводилось на 6-е сут опыта интраназального введения белым крысам препарата в максимальной дозе по 0,1 $см^3$ ($4{,}2\times10^8$ м.кл./жив.) провокационным тестом опухания лапы (ВТОЛ) путем внутрикожного введения подопытным и контрольным животным в апоневроз коллатеральных задних лап МПБ в дозе по $1{,}23\times10^6$ м.кл./жив. в объеме 0,06 $см^3$.

Результатами исследований установлено (таблица 1), что препарат при 5-кратном введении вызывал развитие у 7 из 11 опытных животных в группе опыта выраженную гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), что регистрировалось по возрастанию у них в 2,8 раза абсолютного показателя теста опухания лапы по сравнению с контролем ($P<0{,}01$), а также относительной величины ВТОЛ в баллах, которая превышала таковую в контроле в 10,1 раза ($P<0{,}01$).

Таблица 1. — Показатели выявления гиперчувствительности замедленного типа у белых крыс после недельного интраназального воздействия препаратом МПБ

Показатель	Ед. измерения	Группы сравнения (M+m)	
		контроль (n = 11)	опыт (n = 11)
ВТОЛ через 24 ч после внутрикожного тестирования:			
- абсолютные величины	10^{-2} мм	4,82±1,49	13,3±2,39*
	Н	1/11	7/11
- относительные величины	Балл	0,09±0,09	0,91±0,25*+

Примечания:
1 — * — Достоверные различия с контролем по критерию t при P<0,01.
2 — *+ — Достоверные различия с контролем по критерию X2 при P<0,05.
3 — Н — Числитель — количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами, знаменатель — всего в опыте.

Частота положительных провокационных кожных реакций у более половины подопытных животных при существенной значимости различий относительного показателя ВТОЛ в контроле и опыте, как по критерию t Стьюдента при P<0,01, так и достоверных различий по критерию X^2 при P<0,05, свидетельствуют о выраженной сенсибилизирующей способности препарата «Бактопин» (2-й класс аллергенной активности).

Иммунотоксическое действие может проявляться аллергизацией, иммунизацией и неспецифической иммуномодуляцией организма, поэтому в эксперименте (после месячного интраназального воздействия МПБ в концентрации на уровне $1{,}33\times10^{10}$ м.кл./м^3) были изучены все три возможных иммунотоксических эффекта (таблица 2).

После завершения месячного ингаляционного эксперимента у белых крыс определяли по ВТОЛ возможное развитие ГЗТ (клеточно-опосредованный тип) и ГНТ (гиперчувствительность немедленного типа, активная кожная анафилаксия).

Длительное интраназальное воздействие МПБ не сопровождалось индукцией у животных значимой активной кожной анафилаксической реакцией (таблица 2), т. к. абсолютные и относительные уровни ВТОЛ у опытных крыс незначительно превышали таковые в контрольной группе.

Реагиновые антитела в сыворотке крови животных в опыте выявлялись в титре ниже такового в контрольной группе (P>0,05), что свидетельствует о развитии у опытных животных слабого аллергического процесса немедленного анафилактического типа. Различий в абсолютном количестве базофилов крови в опыте и контроле не установлено.

В то же время абсолютный и относительный показатели ВТОЛ через 24 ч после внутрикожного тестирования животных в опытной группе превышали таковые у контрольных животных соответственно в 2,8 и 3,5 раза с высоко достоверными различиями при P<0,001, что свидетельствует о развитии выраженной ГЗТ у подопытных животных после месячного воздействия препарата.

Стимуляция препаратом гранулоцитов крови подопытных животных приводила к существенным изменениям в количестве образующегося формазана в клетках в результате его восстановления кислородными метаболитами по сравнению с контролем. При этом интегральный показатель РСНСТ (индекс стимуляции) имел достоверные различия с контролем (P<0,05). Данный факт свидетельствует о специфической активации в гранулоцитах кислородного метаболизма и о высоком специфическом гипериммунном ответе гранулоцитов крови.

У белых крыс в опытной группе уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови незначительно превышал контрольный (P>0,05), что доказывает отсутствие развития в организме аллергического процесса иммунокомплексного типа на воздействие МПБ.

Также у животных не определено значимых различий по отношению к контролю уровней реакции специфического лейколизиса и комплементарной активности сыворотки крови, что свидетельствует об отсутствии формирования в организме на воздействие МПБ процессов аллергизации по комплементзависимому цитотоксическому типу реакции.

Определение антигенности препарата осуществляли по оценке его влияния на фагоцитарную функциональную активность гранулоцитов крови по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту).

Установлено, что интраназальное введение препарата не вызывало у подопытных животных существенных сдвигов спонтанного уровня генерации фагоцитами супероксидных радикалов по сравнению с контролем. Значимого изменения продукции в клетках уровня кислородного метаболизма при стимуляции гранулоцитов известным активатором НСТ-теста опсонизированным зимозаном также не отмечено. Однако величины интегрального показателя индекса стимуляции и фагоцитарного резерва фагоцитов существенно превышали контрольные величины. Это свидетельствует об умеренной активирующей антигенной способности препарата.

Активность комплемента, содержание лизоцима в сыворотке крови подопытных белых крыс и интегральный показатель антимикробной резистентности крови БАСК существенно не отличались от таковых в контроле.

Со стороны относительных и абсолютных показателей содержания в крови Т-лимфоцитов у крыс не отмечены их значимые сдвиги в сравнении с контрольными животными. Следовательно, ингаляционное (интраназальное) воздействие МПБ не сопровождались существенными проявлениями иммуномодулирующего действия.

Морфофункциональные показатели клеток «красного» ростка крови у животных после интраназального воздействия препаратом характеризовались существенным снижением по сравнению с контрольными животными количества эритроцитов с соответствующим возрастанием их среднего объема и снижением коэффициента вариабельности. Это отразилось на достоверном компенсаторном возрастании среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и величины среднеклеточного гемоглобина, однако общее содержание гемоглобина в крови, как и показатель гематокрита, были не значимо снижены. Отмечалось значительное возрастание в крови количества тромбоцитов и тромбоцитарной массы.

Таблица 2. — Иммуноаллергологические показатели белых крыс после месячного интраназального воздействия МПБ

Показатель	Ед. измерения	Группы сравнения (M+m)	
		контроль	МПБ
ВТОЛ: - активная кожная анафилаксия (через 1 ч)	 10^{-2}мм Н Балл	 12,1±2,05 7/10 0,70±0,15	 17,2±2,49 8/10 1,20±0,25
- ГЗТ (через 24 ч)	10^{-2}мм Н Балл	12,2±2,22 7/10 0,80±0,20	34,4±3,46*** 10/10 2,80±0,33***
Реакция специфического лейколизиса	%	8,89±2,71	12,5±5,95
Реакция специфического НСТ-теста: - % возрастания к контролю - индекс стимуляции	 % усл. ед.	 12,2±2,38 0,97±0,01	 25,3±9,60 1,14±0,09^{0}
Реакция дегрануляции тучных клеток	%	0,11±0,05	0,09±0,03
Абсолютное количество базофилов	в мм3	2,61±1,30	3,52±1,32
Активность комплемента сыворотки крови	усл. ед.	79,1+14,3	79,4±16,4
Циркулирующие иммунные комплексы сыворотки крови	усл. ед.	72,3±2,55	77,9±2,02
НСТ-тест - спонтанный: возрастание к контролю - Зн-стимулир.: возрастание к контролю - индекс стимуляции	 % ед. ед.	 16,7±2,49 34,5±6,94 1,15±0,04	 10,4±2,69 52,5±1,05 1,39±0,09*
Величина фагоцитарного резерва	%	14,8±5,05	44,4±10,5*
Лизоцим сыворотки крови	%	62,3±2,16	65,8±1,21
Бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК)	%	59,0±6,75	57,4±4,97
Т-лимфоциты	% 10^{9}/л	36,1±3,47 1,70±0,22	33,4±2,58 1,34±0,13
Эритроциты Средний объем эритроцитов Гемоглобин Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах Среднеклеточный гемоглобин Гематокрит Тромбоциты Средний объем тромбоцитов Тромбоцитарная масса Лейкоциты	10^{12}/л усл. ед. г/л мкг/кл усл. ед. усл. ед. 10^{9}/л усл. ед. усл. ед. 10^{9}/л	6,29±0,12 52,8±0,59 116,7±1,48 351,9±2,15 18,6±0,21 33,2±0,50 598,6±28,6 5,87±0,15 3,46±0,21 7,02±0,47	5,65±0,19* 55,2±0,64* 112,1±3,55 360,3±3,29* 19,9±0,31** 31,1±0,900 733,1±48,5* 5,71±0,09 4,27±0,19* 6,53±0,53
Лейкоформула: - нейтрофилы - нейтрофилы - базофилы - базофилы - лимфоциты - лимфоциты - эозинофилы - эозинофилы - моноциты - моноциты	 % 10^{9}/л % 10^{9}/л % 10^{9}/л % 10^{9}/л % 10^{9}/л	 16,6±1,30 1,13±0,07 0,23±0,05 0,023±0,003 66,8±2,00 4,72±0,41 4,80±0,36 0,34±0,04 11,7±1,50 0,81±0,11	 16,4±1,60 1,07±0,14 0,15±0,03 0,013±0,003* 63,2±2,50 4,10±0,34 5,60±0,48 0,35±0,02 14,8±1,90 1,01±0,22

Примечания:
1 — 0 — Достоверная тенденция различий с контролем по критерию t при P<0,1.
2 —* — Достоверные различия с контролем по критерию t при P<0,05.
3 — ** — Достоверные различия с контролем по критерию t при P<0,01.
4 — *** — Достоверные различия с контролем по критерию t при P<0,001.
5—Н—Числитель—количествоживотныхсположительными(сверхнормативными)результатами,знаменатель—всеговопыте.

Со стороны периферической крови по сравнению с контрольной группой выявлено только значимое снижение количества базофильных клеток при отсутствии существенных сдвигов всех других показателей лейкоформулы.

Следовательно, длительное воздействие МПБ на организм животных сопровождается выраженными гематотоксическими проявлениями со стороны только «красного» ростка кроветворения.

Заключение. По результатам исследований можно сделать следующие выводы:

1. Микробный препарат «Бактопин» на основе смеси бактерий штаммов *Rahnella aquatilis E 10*, *Pseudomonas putida П 2/1* и арбускулярных микоризных грибов в максимально возможных испытанных дозах и концентрациях при разных путях поступления в организм лабораторных животных не проявлял существенных патогенных, токсигенных и токсических свойств, отнесен к 4-му классу опасности.

2. Комбинированный микробный препарат «Бактопин» не обладал кожно-раздражающим и ирритативным действием, вызывал при недельном интраназальном введении развитие в организме животных гиперчувствительности замедленного типа. По классификационным критериям препарат обладал выраженной сенсибилизирующей способностью (2-й класс аллергенной активности).

3. При ингаляционном (интраназальном) воздействии в максимально возможной концентрации (на уровне $1{,}33\times10^{10}$ м.кл./м^3) в течение 1 мес. препарат вызывал у опытных белых крыс индукцию выраженного аллергизирующего эффекта в основном по замедленному типу с развитием механизмов клеточно-опосредованных аллергических реакций, проявлял умеренную стимулирующую антигенную способность в отношении активации бактерицидной функции фагоцитов и выраженное гемотоксическое действие на организм при отсутствии проявлений иммуномодулирующих свойств.

4. С учетом проявления сенсибилизирующего и иммунотоксического действия микробного препарата «Бактопин» при его производстве и применении следует предусмотреть меры коллективной (приточно-вытяжная механическая вентиляция) и индивидуальной (СИЗ органов дыхания, очки, спецодежда) защиты, технологические меры (герметизация, укрытие и внутренняя аспирация оборудования), направленные на предупреждение или ограничение поступления его в воздух рабочей зоны, а также меры первичной и вторичной медицинской профилактики.

Литература

1. Экспериментальное обоснование ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды: метод. указания № 5789/1-91 / О.Г. Алексеева [и др.]. — М.: Инф.-изд. центр Госкомсанэпиднадзора России, 1993. — 20 с.

2. Постановка исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны: инструкция 1.1.10-13-57-2005 / М-во здравоохр. Респ. Беларусь. — Минск, 2005. — 16 с.

3. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно-допустимых уровней загрязнений кожи: инструкция 1.1.10-13-56-2005 / М-во здравоохр. Респ. Беларусь. — Минск, 2005. — 23 с.

4. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 11-11-10-2002 / В.В. Шевляков [и др.] // Сб. офиц. док-ов по медицине труда и производственной санитарии. — Минск, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.

EXPERIMENTAL TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ESTIMATION OF THE NEW COMBINED MICROBIAL PREPARATION "BAKTOPIN"

Studenichnik T.S.[1], Chernyshova E.V.[1], Filanyuk V.A.[1], Shevlaykov V.V.[2], Erm G.I.[1], Buinitskaya A.V.[1], Sychik L.M.[3]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;

[2]Educational Establishment "Minsk University of Management", Minsk, Republic of Belarus;

[3]Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Experimental studies have established that the microbial preparation "Baktopin" does not have significant pathogens, toxic and toxigenic properties, does not have irritating to skin and mucous membranes. It refers to hazard class IV and differentiated to the 2nd class of allergenic activity. In response to inhalation on albino rats within a month the preparation causes expressed allergy in animals accompanying manifestations of moderate stimulating antigenic ability and haematotoxic action. The preparation is recommended for pilot production and intended use, subject to reasonable measures to prevent its adverse effects on the body.

Keywords: microbial preparation "Baktopin", toxic, allergic and immunotoxic properties.

Поступила 17.06.2015

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СТЕПЕНИ РИСКА ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИМИ АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ

Ушков А.А., Соболь Ю.А., Родюкова Е.С., Сорока Л.И., Колеснёва Е.В.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Установлена активация процессов окислительного стресса и антиоксидантной системы, как ферментативной, так и не ферментативной у работников, профессионально контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами, высокая частота и выраженность отклонений биохимических показателей, возрастающих со стажем, что определяет профессиональный характер нарушений и отнесение этих работников в «группу риска» развития производственно обусловленной патологии.

Ключевые слова: полициклические ароматические углеводороды, глутатион-S-трансфераза, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа, глутатионпероксидаза, глутатион, тиоловые группы, 8-гидро-2'-дезоксигуанозин.

Введение. Наиболее опасными поллютантами в лакокрасочном производстве являются полициклические ароматические углеводороды, среди которых выделяются бензол, толуол, стирол и др. Оценка функциональных возможностей ор-

ганизма в процессе трудовой деятельности и степени его адаптированности к повреждающим факторам производственной среды рассматривается как важная проблема сохранения здоровья работников и эффективности их труда. В сохранении функциональных возможностей организма ведущую роль играют адаптационные механизмы, в т. ч. процессы окислительного стресса и антиоксидантной защиты.

Цель исследования — изучение по биохимическим показателям состояния антиоксидантной системы периферической крови и окислительного стресса у работников лакокрасочного цеха, контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами.

Материалы и методы. Нами обследованы работники цехов окраски и металлопокрытия ОАО «Минский автомобильный завод», имеющие стаж работы на производстве от одного года и более 20 лет. Опытную группу 1 (n = 34), составляли маляры, постоянно и непосредственно контактирующие с лакокрасочными материалами на основе полициклических ароматических углеводородов, в опытную группу 2 (n = 33) входили работники цеха металлопокрытий, не имеющих прямого контакта с лакокрасочными материалами. Группа сравнения состояла из практически здорового контингента людей, которые не контактировал с вредными условиями производства (n = 33).

У исследованных групп работников на основе информированного согласия производился забор периферической крови из пальца во время ежегодного медицинского обследования для определения активности глутатион-S-трансферазы (GST) [1], супероксиддисмутазы (СОД) [2], глутатионредуктазы (ГР) [3], глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [4], глутатионпероксидазы (ГП) [5], глутатиона (Г-SH) и тиоловых групп (SH) [6], которые определялись в гемолизатах крови.

Объектом для изучения содержания 8-окси-2-дезоксигуанозина (8-oxo-dG) являлась моча, сбор которой производился утром натощак. Содержание 8-oxo-dG определяли иммуноферментным методом [7].

Анализ результатов проводился по группам сравнения и в стажевом аспекте работников (до 5 лет, 6–10 и более 10 лет).

Полученные результаты статистически обработаны методом Statistica 6.0 и представлены в таблице.

Результаты и их обсуждение. Результаты, представленные в настоящей работе по содержанию 8-окси-2-дезоксигуанозина в моче, указывают на то, что у работников, непосредственно контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами (опытная группа 1), увеличивалось содержание этого метаболита по сравнению с работниками группы сравнения на 33,2% и составляло в 1-й опытной группе 115,8±7,49 нг/мл, в группе сравнения — 86,9±6,32 нг/мл ($p<0,05$). Во 2-й опытной группе содержание этого метаболита в моче работников составляло 95,4±6,15 нг/мл, что недостоверно превышало контрольный уровень. Увеличение содержания 8-окси-2-дезоксигуанозина указывает на усиление процессов окислительного стресса в организме работающих и особенно это проявляется у работников, непосредственно контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами.

Исходя из того, что показатели среднегрупповых величин недостаточно характеризуют воздействие вредных факторов производственной среды, нами был проведен анализ частоты встречаемости отклонений от группы сравнения, который показал, что в последнем случае данный показатель выходил за пределы стандартного отклонения у 6,4% работающих, в то время как во 2-й опытной группе составил 10,9%, а в 1-й опытной группе выявлен у 24,3% обследованных.

Следует отметить, что образование свободных радикалов — постоянно происходящий в организме процесс, физиологически сбалансированный за счет активности эндогенных антиоксидантных систем. Однако при экстремальном увеличении воздействии эндогенных факторов прооксидантных воздействий и/или несостоятельности антиоксидантной системы может развиваться окислительный стресс, сопровождающийся некоторым повреждений мембранных структур и нарушением биохимических регулирующих механизмов.

Ферментная редокс-система глутатиона имеет существенное значение в процессах детоксикации и выполняет важную функцию в интегративной системе организма, способствуя клеточной адаптации к окислительному стрессу. Одним из ферментов, входящих в эту систему, является глутатион-S-трансфераза. Анализируя результаты изучения показателя активности глутатион-S-трансферазы в сравниваемых группах, установлено, что под воздействием факторов производственной среды у лиц, непосредственно контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами (1-я опытная группа), активность изучаемого фермента существенно снижается. Так, если у работников группы сравнения активность фермента составила 1,12±0,04 мкмоль/гHb*мин, то у работников 1-й опытной группы активность достоверно снижена до 0,99±0,03 мкмоль/гHb*мин, а у работников 2-й опытной группы отмечено менее выраженное снижение показателя по отношению к группе сравнения. При этом и выход результатов за пределы стандартного отклонения установлен у 33,7% обследованных лиц 1-й опытной группы и у 22,1% работников 2-й опытной группы.

Рассматривая результаты изучения активности глутатион-S-трансферазы в группах сравнения по стажу, можно отметить, что у работников 1-й опытной группы со стажем до 5 лет изменение активности изучаемого показателя находилось в пределах контрольных величин. У работников со стажем работы 6–10 лет и более наблюдается значимое и достоверное по отношению к контролю снижение активности этого фермента.

Следовательно, установленное угнетение активности глутатион-S-трансферазы указывают на то, что процессы детоксикации у работников опытной группы находятся в напряженном состоянии и могут привести к снижению активности ферментов глютатионзависимой антиоксидантной системы, играющей важную роль в развитии перекисного окисления липидов.

Не последнее место в процессах детоксикации играет широко распространенный флавиновый фермент глютатионредуктаза, который в основном содержится в растворимой части клетки. Фермент поддерживает высокую внутриклеточную концентрацию восстановленного глутатиона и обладает высокой специфичностью к глутатиону, играя важную роль в процессах защиты клетки от процессов перекисного окисления липидов. Если сравнивать результаты активности этого фермента у работников каждой из групп, то можно отметить, что показатели у работников 1-й опытной группы, которые непосредственно контактировали с производственными вредностями, достоверно увеличивались почти на 18,0%, а у работников 2-й опытной группы величина активности глютатионредуктазы варьировала на уровне работников группы сравнения. Анализируя данные частоты встречаемости отклонений показателя от группы сравнения можно отметить, что частота отклонений в последней составляла 8,7%, а в опытных группах 1 и 2 — 21,2 и 14,3% соответственно.

Таблица — Биохимические показатели биологических жидкостей у обследованных работников групп сравнения

Показатели	Стаж	Группа сравнения	Опытная 1-я группа	Опытная 2-я группа
Содержание 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8OHdG), нг/мл		86,9±6,32	115,8±7,49*	95,4±6,15
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*6,4*	*24,3*	*10,9*
	0–5 лет	88,7±9,74	116,9±14,53*	97,7±12,72
	6–10 лет	86,3±10,80	115,4±10,96*	94,8±12,40
	>10 лет	84,8±12,66	115,5±14,99*	95,5±8,72
Активность глютатион-S-трансферазы, мкмоль/гHb*мин		1,12±0,04	0,99±0,03*	1,01±0,03*
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*0*	*33,7*	*22,1*
	0–5 лет	1,02 ±0.06	0,97±0,05	0,98±0,05
	6–10 лет	1,13±0,04	1,02±0,04*	1,02±0,05*
	>10 лет	1,15±0,04	1,03±0,06*	1,04±0,05*
Активность глютатионредуктазы (GR), мкмоль/гHb*мин		3,49±0,16	4,11±0,16*	3,26±0,15
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*8,7*	*21,2*	*14,3*
	0–5 лет	3,77±0,24	4,15±0,33*	3,36±0,35
	6–10 лет	3,53±0,29	4,26±0,25*	3,13±0,21
	>10 лет	3,01±0,22	4,03±0,29*	2,97±0,23
Активность глютатионпероксидазы (GPO), мкмоль/гHb*мин		275,9±9,21	324,8±6.67*	327,9±7,62*
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*4,2*	*24,4*	*26,3*
	0–5 лет	247,4±9,59	323,1±8,51*	321,6±15,27*
	6–10 лет	276,6±16,44	325,7±10,74*	325,0±11,82*
	>10 лет	309,3±11,19	329,6±14,41*	331,0±12,81*
Активность супероксиддисмутазы (СОД), мкг/мл		25,51±0,89	35,82±1,32*	25,67±1,01
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*6,5*	*36,5*	*5,3*
	0–5 лет	26,1±1,48	36,6±2,74*	26,3±1,87
	6–10 лет	25,8±1,43	36,3±1,99*	25,2±2,24
	>10 лет	24,5±1,59	35,5±2,30*	25,5±1,46
Активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (G6FD), нмольНАДФН/гHb*мин		4,79±0,10	5,17±0,10*	4,99±0,09
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*2,3*	*19,8*	*10,0*
	0–5 лет	4,80±0,17	5,03±0,13*	4,91±0,14
	6–10 лет	4,82±0,17	5,04 ±0,13*	4,92±0,15
	>10 лет	4,86±0,19	5,23 ±0,24*	5,04±0,11*
Содержание глутатиона восстановленного (GSH), мкМоль/мгHb		29,13±1,62	26,18±1,04*	30,73±1,18
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*6,8*	*10,9*	*8,9*
	0–5 лет	29,03±2,56	24,26±1,97*	30,54±2,07
	6–10 лет	29,34±2,29	25,84±1,69*	30,78±2,99
	>10 лет	28,96±2,58	25,88±1,68*	30,51±1,46
Содержание тиоловых групп (SH-групп), мкМоль/мгHb		114,4±3,64	142,1±3,84*	122,3±4,99
Частота встречаемости отклонений от группы сравнения, %		*6,3*	*33,3*	*16,7*
	0–5 лет	102,1±4,57	137,0±7,97*	120,0±7,88
	6–10 лет	117,6±6,55	141,9±5,84*	123,8±10,63
	>10 лет	123,9±4,78	146,7±6,71*	125,7±7,11
Примечание — * — Статистически значимые различия по отношению к контрольной группе при $p<0,05$.				

Переходя к анализу результатов в стажевом аспекте работников сравниваемых групп, можно отметить, что у всех обследованных лиц покрасочного цеха (1-я опытная группа) в независимости от стажа работы отмечалось достоверное увеличение активности изучаемого фермента, а частота лиц с отклонениями показателя в группе сравнения и 2-й опытной группе регистрировалась на одинаковом уровне.

Глутатионпероксидаза — фермент — показатель антиоксидантного статуса организма, функцией которого является разрушение и инактивация перекиси водорода, обладающий высоким родством к ней, поэтому фермент защищает от низких концентраций перекиси и гидроперекисей, которые образуются чаще. Если в организме активность каталазы очень низкая или почти отсутствует, то там глутатионпероксидаза играет основную роль. Недостаток или ингибирование это-

го фермента приводит к пероксидации липидов и затем к дестабилизации клеточных мембран. При уменьшении уровня глутатионпероксидазы снижается устойчивость организма к окислительному поражению, что может привести к снижению защиты мембран от разрушающего действия пероксидных радикалов и развитию свободнорадикальной патологии.

Результаты исследования активности глютатионпероксидазы в гемолизатах крови работников групп сравнения указывают на то, что активность изучаемого фермента увеличивалась как у лиц 1-й опытной группы, так и у работников 2-й опытной группы соответственно на 17,7 и 19,2% по отношению к контролю. Следует отметить, что эти изменения носят достоверный характер. Анализ данных частоты встречаемости отклонений от группы сравнения показал, что процент отклонений составлял в 1-й опытной группе 24,4%, а во 2-й опытной группе — 26,3%. Как следует из анализа активности фермента глютатионпероксидазы, выявлено достоверное повышение его активности во всех опытных группах, ранжированных по стажу, и самые высокие показатели у работников опытных групп, имеющих стаж работы более 10 лет.

Фермент супероксиддисмутаза занимает важную роль в защите клеток от действия супероксид-анион радикала, стабилизирует клеточные мембраны, предотвращая процессы перекисного окисления липидов, снижает уровень супероксидных радикалов и защищает от дезактивирующего действия каталазу и глутатионпероксидазу. Из приведенных в таблице данных следует, что активность этого фермента под воздействием неблагоприятных факторов производственной среды покрасочного цеха у лиц, непосредственно контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами (1-я опытная группа), достоверно увеличена на 40,4% по отношению к группе сравнения и составляла 35,8±1,32 мкг/мл. Анализ показаний активности фермента у работников 2-й опытной группы позволяет сделать вывод об отсутствии каких-либо изменений при сопоставлении с показаниями группы сравнения. Что касается частоты встречаемости отклонений показателя от контроля, то она была самая высокая у лиц 1-й опытной группы и составляла 36,5%, а частота отклонений у работников 2-й опытной группы практически не отличалась от таковой в контроле.

Рассматривая результаты оценки активности СОД у работников в разрезе профессионального стажа, можно сделать следующие выводы: самые высокие показатели активности супероксиддисмутазы отмечены у работников 1-й опытной группы, причем во всех стажевых группах. Их результаты превышают контрольные величины почти на 40% и носят значимый характер. Существенных изменений активности СОД в организме работников 2-й опытной группы с разным стажем в сравнении с контрольными данными не отмечено.

Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа фермент, содержащийся в эритроцитах и являющийся показателем ферментопатии, а сбои в его образовании могут привести к развитию гемолитических нарушений. Хотя фермент активно принимает участие в обмене углеводов, большое количество фермента содержится в эритроцитах. При отсутствии глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах происходит нарушение функционирование гемоглобина, что может привести к клинической гемолитической анемии. Если сравнивать результаты активности этого фермента во всех группах, то можно отметить, что показатели у лиц 1-й опытной группы достоверно превышали почти на 8,0%, а у работников 2-й группы находились на уровне контрольных величин. Анализируя данные частоты встречаемости отклонений от группы сравнения, можно отметить, что частота отклонений в 2-й опытной группе составляла 10,0%, а у рабочих, контактирующих с производственными вредностями (1-я опытная группа), она почти в 2 раза была выше и находилась на уровне 19,8%.

Анализ активности фермента глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы у ранжированных групп по стажу показал, что у всех рабочих покрасочного цеха (1-я опытная группа) в независимости от стажа работы отмечается достоверное увеличение активности изучаемого фермента, а у 2-й опытной группы показатели свидетельствуют об отсутствии значимых отклонений от показаний группы контроля.

Главным антиоксидантным клеточным субстратом, инициатором реакций, которые катализируются ферментами, является трипептид-глутатион. Его антиоксидантное действие связано с переносом сульфгидрильных групп. При работе глутатионпероксидазы он превращается в дисульфид. Глутатионредуктаза переводит глутатион в восстановленную форму, а глутатион-S-трансфераза осуществляет детоксикацию токсичных соединений путем переноса на них атомов серы. Среднестатистические показатели содержания глутатиона восстановленного в гемолизатах крови изученных групп указывают на то, что содержание трипептида у работников 1-й опытной группы достоверно снижается почти на 10% и составляет 26,18±1,04 мкМоль/мгHb против 29,13±1,62 мкМоль/мгHb значения в группе сравнения. Показания содержания GSH 2-й опытной группы практически не отличаются от значений контроля. Анализ данных частоты встречаемости отклонений от группы сравнения показал, что процент отклонений составлял в 1-й группе 10,9%, соответственно во 2-й опытной группе — 8,9%. Эти значения незначительно выше показателя в группе сравнения.

Анализируя содержание глутатиона в гемолизатах крови, выявило достоверное снижение этого показателя во всей 1-й опытной группе, ранжированной по стажу. При этом содержание GSH у работников 2-й группы практически не отличалось от показаний группы сравнения, по отношению к рабочим, распределенным на группы по стажу.

Тиоловые группы органических соединений обладают высокой и разнообразной реакционной способностью — легко окисляются с образованием дисульфидов. Благодаря высокой реакционной способности SH-группы играют важную роль в обмене веществ, т. к. входят в состав активного центра т. н. тиоловых ферментов и непосредственно участвуют в каталитическом акте, т. е. в образовании и распаде фермент-субстратного комплекса. Расположенные вне активного центра, эти группы обеспечивают каталитически активную конформацию фермента и тем самым выполняют защитную функцию в организме.

Среднестатистические значения показателей содержания небелковых SH-групп в гемолизатах крови рабочих, непосредственно контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами (опытная группа 1), увеличивались по отношению к показателям группы сравнения (114,4±3,64 мкМоль/мгHb), а в 1-й опытной группе содержание составляло 142,1±3,84 мкМоль/мгHb, т. е. увеличивалось на 24,2%, и эти изменения носят достоверный характер. Во 2-й опытной группе происходило недостоверное увеличение содержания этого метаболита по отношению к группе сравнения и составляло 122,3±4,99 мкМоль/мгHb. Увеличение содержания тиоловых групп в гемолизатах крови указывает на усиление процессов окислительного стресса в организме работающих, и особенно это проявляется у работников, непосредственно контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами.

Анализ частоты встречаемости отклонений от группы сравнения показал, что в последнем случае данный показатель выходил за пределы колебаний у 6,3%, в то время как в опытной 2-й группе он составил 16,7%, а в опытной группе рабочих, непосредственно контактирующих с вредными условиями (1-я опытная группа), выходил за пределы значений группы сравнения и составил 33,3%.

Особый интерес вызывают результаты оценки содержания тиоловых групп в гемолизатах крови работающих в стажевом аспекте. Так, у всех работников покрасочного цеха, ранжированных по стажу (1-я опытная группа), содержание этого метаболита в крови увеличено и носит достоверный характер. В то же время у работников 2-й опытной группы этот показатель был незначительно выше величин в группе сравнения и не носил значимого характера.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Неблагоприятные факторы условий труда, главным образом химической природы, оказывают негативное влияние на ферментативную антиоксидантную систему. Установлено достоверное снижение активности глютатион-S-трансферазы в гемолизатах крови у работников 1-й опытной и стажированных группах 6–10 и более лет; частота встречаемости отклонений от группы сравнения составляет 33,7%. Наблюдается значимое увеличение активности глютатионредуктазы у группы работников, которые непосредственно контактируют с полициклическими ароматическими углеводородами (1-я группа), такую же направленность имеет и частота встречаемости отклонений от группы сравнения. Аналогичная закономерность прослеживается и при анализе результатов активности СОД и глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы как по их общим среднестатистическим величинам, так и в группах, ранжированных по стажу, а показатель частоты встречаемости отклонений от контроля СОД — самый высокий и составлял 36,5%. Показатели активности глютатионпероксидазы были выше у работников всех опытных и стажированных групп и носили достоверный характер.

2. Результаты определения содержания метаболитов неферментативной антиоксидантной системы (глютатион восстановленный и небелковые тиоловые группы) носили разнонаправленный характер. Так, содержание глютатиона восстановленного в гемолизатах крови работников 1-й опытной группы во всех стажевых подгруппах было достоверно снижено, а содержание в крови тиоловых групп было направлено в сторону увеличения и носило значимый характер по отношению к контролю.

3. Выявлены изменения содержания в моче 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-oxo-dG) — показателя окислительного стресса. Так, среднестатистическое содержание его в 1-й опытной группе достоверно увеличивалось до 115,8±7,49 нг/мл по отношению к группе сравнения на 33,2%, а частота встречаемости отклонений от контроля составила 24,3%; в ранжированной по стажу 1-й опытной группе все значения достоверно увеличены по отношению к контролю; 2-я опытная группа характеризовалась повышенным содержанием этого метаболита по отношению к группе сравнения, но результаты были недостоверны.

4. Постоянное образование прооксидантов уравновешено их дезактивацией антиоксидантами, поэтому для поддержания гомеостаза необходима непрерывная генерация антиоксидантной защиты. Отсутствие или сбой этого процесса приводит к развитию окислительного стресса, возникновению и накоплению окислительных повреждений, что в свою очередь может сопровождаться различными биохимическими и физиологическими нарушениями в клетке, а затем и в целом организме. При этом следует отметить, что высокая частота встречаемости отклонений у работников 2-й опытной группы от показателей группы сравнения, по всей вероятности, можно рассматривать как «группу риска» в отношении вероятности появления нарушений здоровья, связанных с вредными факторами производственной среды.

Литература

1. Власова, С.Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Переслечина // Лабораторное дело. — 1990. — № 8. — С.19–22.

2. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 88–91.

3. Carlberg, I. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver / I. Carlberg, B. Mannervik // J. Biol Chem. — 1975. — Vol. 250, № 14. — P. 5475–5480.

4. Разумовский, Н.И. Индукция синтеза глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в скелетной мышце, лишенной нервной импульсации / Н.И. Разумовская // Биохимия. — 1971. — Т. 36, № 7. — С. 702–703.

5. Карпищенко, А.И. Глутатион-зависимая система в некоторых тканях крыс в условиях острого отравления дихлорэтаном / А.И. Карпищенко // Токсиколог. вестн. — 1997. — № 3. — С. 17–22.

6. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman"s reagent / J. Sedlak, R.H. Lindsay // Anal. Biochem. — 1968. — Vol. 25, № 1. —

P. 192–205.

7. Discrepancies in the measurement of UVC-induced 8-oxo-2'-deoxyguanosine^ Implications for the analysis of oxidative DNA damage / M.D. Evans [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Communicat. — 1999. — Vol. 259. — P.374–378.

OXIDATIVE STRESS AS AN RISK LEVEL INDICATOR OF WORKERS EXPOSED TO POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS

Ushkov A.A., Sobol Y.A., Rodukova A.S., Soroka L.I., Kolesneva E.V.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The activation of oxidative stress and antioxidant system as enzymatic and non-enzymatic at workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons was set. Increase in frequency and severity of biochemical abnormalities were dependent on work experience. The obtained results indicate the professional nature of the hazards and that these workers are at risk of occupational pathology development.

Keywords: polycyclic aromatic hydrocarbons, glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathione peroxidase, glutathione, thiol group, 8-hydro-2'-deoxyguanosine.

Поступила 19.06.2015

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «ЖЫЦЕНЬ» В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Филонюк В.А.[1], Шевляков В.В.[2], Эрм Г.И.[1], Дудчик Н.В.[1], Ушков А.А.[1]

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;

[2]Учреждение образования «Минский университет управления», Минск, Республика Беларусь

Реферат. С использованием собственных методических приемов изучены характер и выраженность дозозависимого биологического действия микробного препарата «Жыцень» на организм лабораторных животных, определены пороги и лимитирующий показатель (аллергические эффекты) его вредного действия. Экспериментально обоснована предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны микробного препарата «Жыцень», которая по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Bacillus sp.-49* и *Pseudomonas sp.-11* составляет 5000 клеток в м3 воздуха (3-й класс опасности с отметкой «аллерген»).

Ключевые слова: микроорганизмы-продуценты, микробный препарат «Жыцень», гигиенический норматив в воздухе рабочей зоны.

Введение. Комплексное токсиколого-гигиеническое исследование биологических свойств и регламентация микроорганизмов-продуцентов и микробных биопрепаратов, разработка ПДК и метода контроля их содержания в воздухе рабочей зоны с разработкой методологии гигиенической регламентации микроорганизмов-продуцентов и микробных биопрепаратов, обеспечивающих, с одной стороны, практическое производство и использование новых биопрепаратов, а с другой — действенность государственного санитарного надзора за объектами биотехнологического производства, безопасные условия труда и профилактику профессиональной и производственно-обусловленной заболеваемости работников, является актуальным и необходимым.

Согласно положениям Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденных решением Комиссии таможенного союза 28.05.2010 № 299 (Гл. II, раздел 15 «Требования к пестицидам и агрохимикатам»), и другим действующим техническим нормативным правовым актам, микроорганизмы-продуценты и микробные биопрепараты на их основе должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в полном объеме первичной токсикологической оценки, позволяющим разработать раздел требований безопасности «Технических условий на препарат» и провести процедуры государственной регистрации, а в последующем и гигиенической регламентации в объектах окружающей среды, что в совокупности в полной мере обеспечивает безопасность биопрепаратов при производстве и применении для здоровья работников и населения.

Белорусским государственным университетом разработан новый перспективный комбинированный микробный препарат «Жыцень» (МПЖ), предназначенный для разложения стерни и соломы, подавления патогенной микрофлоры и подготовки почвы к посевам. МПЖ представляет собой равнопропорциональную смесь жизнеспособных клеток и спор подобранных штаммов бактерий *Pseudomonas sp.-11* и *Bacillus sp.-49*, обладающих высокой антимикробной и целлюлолитической активностью.

На 1-м этапе экспериментальных исследований установлено, что штаммы бактерий *Pseudomonas sp.-11*, *Bacillus sp.-49* и микробный препарат «Жыцень» на их основе в стандартных дозах и концентрациях при разных путях поступления в организм лабораторных животных не проявляют существенных патогенных, токсигенных и токсических свойств, отнесены к 4-му классу опасности, на основании чего они допущены для опытно-промышленного производства и последующих испытаний [1].

На следующем этапе было необходимо выявить в экспериментах дозозависимые ведущие механизмы и критерии вредного действия МПЖ в модельных ингаляционных опытах и обосновать его предельно допустимую концентрацию в воздухе рабочей зоны.

Цель исследования — научное обоснование гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны нового комбинированного МПЖ.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнялись с учетом действующих [2–4] и оригинальных методических подходов [5] на рандомизированных по полу и массе белых крысах при ингаляционном воздействии МПЖ на организм в последовательно снижающихся концентрациях на модели интраназального введения препарата в течение 1 мес.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов экспериментальных токсиколого-гигиенических и иммуноаллергологических исследований биологического действия МПЖ позволил установить следующее (таблица).

МПЖ не обладает кожно-раздражающим и ирритативным действием, в стандартной дозе вызывал при недельном интраназальном введении развитие в организме опытных животных выраженной гиперчувствительности замедленного типа. По классификационным критериям препарат обладает выраженной сенсибилизирующей способностью (2-й класс аллергенной опасности). При субхроническом ингаляционном воздействии в течение месяца в максимально возможной концентрации (на уровне $1{,}39\times10^{10}$ микробных клеток/м^3 (м.кл./м^3)) препарат вызывал у опытных белых крыс индукцию выраженного аллергизирующего эффекта преимущественно по немедленному анафилактическому и замедленному клеточно-опосредованному типам гиперчувствительности (высокие уровни и частота положительных реакций активной кожной анафилаксии (АКА) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), выявляемые у опытных животных провокационным внутрикожным тестом опухания лапы (ВТОЛ), подтверждаемые существенным по отношению к контролю возрастанием индекса специфической стимуляции активации в макрофагально-гранулоцитарных клетках крови кислородного метаболизма в РСНСТ с отсутствием значимых признаков активации механизмов иммунокомплексного и комплементзависимого цитотоксического типов аллергических реакций.

МПЖ не проявлял в организме опытных животных существенной антигенной способности в отношении бактерицидной функции фагоцитов в тесте восстановления нитросинего тетразолия гранулоцитами (НСТ-тест) и иммуномодули-

рующих свойств с выраженными проявлениями гемотоксического действия (значительное снижение количества эритроцитов в крови на фоне компенсаторного возрастания их среднего объема, среднего содержания в них гемоглобина и среднеклеточного количества гемоглобина).

Таблица — Значимость сдвигов изученных морфофункциональных показателей у белых крыс после месячного ингаляционного воздействия МПЖ в испытанных концентрациях

Изученные показатели организма	Испытанные концентрации, м.кл./м^3			
	$1{,}39\times10^{10}$	$3{,}2\times10^{7}$	$3{,}15\times10^{5}$	$4{,}5\times10^{4}$
Суммационно-пороговый показатель (СПП)	н.о.	0	0	н.о.
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	н.о.	0	0	н.о.
Прирост массы тела	н.о.	0	0	0
Относительные коэффициенты массы (ОКМ):	н.о.			
- легкое		0	0	0
- сердце		0	0	0
- печень		-	--	0
- почки		--	--	0
- селезенка		0	0	0
- надпочечники		--	0	0
Флуоресценция битирозина сыворотки крови	н.о.	++++	0	н.о.
Флуоресценция триптофанилов белков сыворотки крови	н.о.	0	0	н.о.
Лактатдегидрогеназа сыв. крови (ЛДГ)	н.о.	+++	++++	+
Сукцинатдегидрогеназа в гомогенате печени (СДГ)	н.о.	+	+++	+
Супероксиддисмутаза в гемолизате крови	н.о.	0	0	н.о.
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа в гемолиз. кр.	н.о.	0	0	н.о.
Глутатионпероксидаза в гемолизате крови	н.о.	0	0	н.о.
Глутатионредуктаза в гемолизате крови	н.о.	0	0	н.о.
Глутатион восстановленный в гемолиз. крови	н.о.	0	0	н.о.
SH-группы в гемолизате крови	н.о.	0	0	н.о.
ВТОЛ: - АКА: 10^{-2} мм Балл - ГЗТ: 10^{-2} мм Балл	 +++ +++ ++++ ++++	 ++++ ++++ ++ ++	 +++ ++ 0 +	 0 0 0 0
РДТК	0	0	0	0
РСЛЛ	0	0	0	0
Абсолютное количество базофилов в крови	0	0	0	0
ЦИК	0	0	0	0
РСНСТ: - относительный показатель, % - индекс стимуляции	 0 +++	 ++++ ++++	 0 ++++	 + ++
Комплементарная активность сыворотки крови	0	0	0	0
Лизоцим в сыворотке крови	0	0	0	0
БАСК	0	--	0	+
НСТ-тест гранулоцитов: Спонтанный уровень — относительный показатель, %	0	--	--	0
Зн-стимулиров.: - относительный показатель, % - индекс стимуляции Величина фагоцитарного резерва	 0 0 0	 ---- --- ---	 --- 0 -	 0 0 0

Окончание таблицы

Изученные показатели организма	Испытанные концентрации, м.кл./м^3			
	$1,39\times10^{10}$	$3,2\times10^{7}$	$3,15\times10^{5}$	$4,5\times10^{4}$
Гемограмма:				
Эритроциты	---	0	0	0
Средний объем ЭР	++	0	0	0
Коэффициент вариации ЭР	0	0	0	0
Стандартное отклонение ЭР	0	0	++	0
Гемоглобин	0	0	0	0
Среднее содержание Hb в ЭР	+++	0	0	0
Среднеклеточный Hb	+++	0	0	0
Гематокрит	--	0	0	0
Тромбоциты (Тр)	0	0	+	0
Средний объем Тр	0	0	0	0
Коэффициент вариации Тр	0	0	0	0
Тромбоцитарная масса	0	+	0	0
Лейкоциты	0	0	0	0
Лейкограмма:				
- нейтрофилы, %	-	+	0	0
-//- 10^9/л	---	+	0	0
-эозинофилы, %	0	0	++	0
-//- 10^9/л	0	+	++	0
-лимфоциты, %	0	--	0	-
-//- 10^9/л	0	0	0	0
-моноциты, %	0	0	0	+
-//- 10^9/л	0	0	0	+
-базофилы, %	0	0	0	0
-//- 10^9/л	0	0	0	0
Т-лимфоциты, %	-	---	0	0
-//- 10^9/л	-	---	0	0

Примечания:
1 — 0 — Отсутствие достоверных сдвигов показателя по отношению к соответствующему контролю.
2 — + или – — Статистическая тенденция к возрастанию или снижению величины показателя по отношению к контролю при P<0,1.
3 — ++ или -- — Достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при P<0,05.
4 — +++ или --- — Достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при P<0,01.
5 — ++++ или ---- — Достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при P<0,001.

В ингалируемой фактической расчетной концентрации на уровне $3,2\times10^7$ м.кл./м^3 МПЖ вызывал у животных опытной группы формирование общетоксических (снижение относительных коэффициентов массы печени, почек и надпочечников, возрастание активности печеночных ферментов сукцинат- и лактатдегидрогеназ, активация системы перекисного окисления белков по возрастанию флуоресценции битирозина), аллергических (выраженные аллергические реакции анафилактического и замедленного клеточно-опосредованного), иммунотоксических (значимое угнетение спонтанного и зимозанстимулированного уровней генерации гранулоцитами крови активных форм кислорода, снижение гуморального показателя иммунологической резистентности крови (БАСК) на фоне снижения количества популяции Т-лимфоцитов в крови) и гемотоксических (снижение количества в крови лимфоцитов и повышения нейтрофилов и эозинофилов) эффектов.

При интраназальном месячном введении белым крысам МПЖ в расчетной концентрации на уровне $3,15\times10^5$ м.кл./м^3 у животных опытной группы выявлены общетоксические эффекты, проявляющиеся существенным снижением относительных коэффициентов массы печени и почек, значительной активацией печеночных ферментов СДГ и ЛДГ, развитие менее выраженных, чем на более высокую концентрацию, но значимых аллергических процессов в основном немедленного анафилактического и слабовыраженного замедленного клеточно-опосредованного типов при отсутствии проявлений активации механизмов комплементзависимой цитотоксической и иммунокомплексной аллергических реакций. Иммунотоксическое действие препарата на организм лабораторных животных проявлялось только по существенному угнетению исходного спонтанного и неспецифического стимулирования уровней кислородного метаболизма гранулоцитов крови при одновременной тенденции к снижению их фагоцитарного резерва. У животных опытной группы не установлено существенных сдвигов гематологических показателей, за исключением тенденции к возрастанию в крови числа тромбоцитов и значительного возрастания удельного веса и количества эозинофильных клеток.

Выраженность изученных морфофункциональных показателей имела дозовую зависимость, а испытанные концентрации микробного препарата являлись эффективно действующими. Причем типичным и ведущим проявлением вредного действия МПЖ в испытанных концентрациях являлся аллергический эффект.

На испытанные высокие концентрации МПЖ не установлено диссеминирующего (отсутствие обсемененности крови и внутренних органов животных бактериями *Pseudomonas sp.-11*, *Bacillus sp.-49*) и дисбиотического (состояние микробиоценоза кишечника животных опытной группы существенно не изменилось по отношению к фоновым значениям и показателям контрольной группы) действий.

Ингалируемая фактическая концентрация препарата на уровне $4{,}52\times10^4$ м.кл./м^3 являлась пороговой по лимитирующему показателю аллергического эффекта, поскольку у животных опытной группы еще регистрировались повышенные уровни специфической стимуляции в гранулоцитах крови при культивировании с микробным препаратом супероксидных радикалов на фоне статистической тенденции к снижению удельного веса в лейкоцитарной формуле крови эозинофилов, возрастанию относительного и абсолютного количества моноцитов, показателя БАСК и активности ферментов ЛДГ и СДГ при отсутствии статистически значимых отличий всех других изученные морфофункциональных показателей организма животных опытной и контрольной групп (таблица).

Величина ПДК вредных промышленных веществ, в т. ч. микробных препаратов, устанавливается, исходя из лимитирующего порога хронического ингаляционного действия и с учетом специфических эффектов. При этом общепринятый коэффициент запаса к величине пороговой концентрации хронического действия для ПДК микробных препаратов в воздухе рабочей зоны с учетом проявления аллергенного и иммунотоксического действия принимается равным 10 [2, 5].

Следовательно, с учетом величины коэффициента запаса 10 к установленной величине пороговой концентрации МПЖ по лимитирующему показателю аллергического эффекта на уровне $4{,}52\times10^4$ м.кл./м^3 его ПДК в воздухе рабочей зоны с учетом принятого правила округления будет соответствовать 5000 м.кл./м^3.

На основании изложенного обоснован гигиенический норматив содержания в воздухе рабочей зоны (ПДК) МПЖ на уровне 5000 м.кл./м^3 по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Pseudomonas sp.-11* и *Bacillus sp.-49*, 3-й класс опасности с отметкой «аллерген». Гигиенический норматив — ПДК микробного препарата «Жыцень» (*Pseudomonas sp.-11* и *Bacillus sp.-49*) в воздухе рабочей зоны — утвержден и введен в действие с 16.03.2015 постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.02.2015 № 22 «О внесении изменения и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 сентября 2012 г. № 140 «Об утверждении Гигиенического норматива «Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны» (п. 12 таблицы 2 «Предельно допустимые концентрации микробных препаратов в воздухе рабочей зоны»).

Соблюдение установленного гигиенического норматива МПЖ является наиболее эффективной мерой профилактики его неблагоприятного действия на организм работников и обеспечения гигиенической безопасности для здоровья работников при производстве и применении препарата по назначению.

Заключение. Из приведенных результатов экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Комбинированный МПЖ в испытанных высоких концентрациях проявлял при ингаляционном пути поступления в организм белых крыс дозозависимое общетоксическое, аллергическое и иммунотоксическое действие. Критерием ведущего вредного ингаляционного действия препарата на организм является аллергический эффект.

2. На основании установленной величины пороговой концентрации комбинированного МПЖ по лимитирующему показателю аллергического эффекта на уровне $4{,}52\text{x}10^4$ м.кл./м^3 и с учетом коэффициента запаса обоснована ПДК в воздухе рабочей зоны микробного препарата на уровне 5000 м.кл./м^3 по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Pseudomonas sp.-11* и *Bacillus sp.-49*, 3-й класс опасности с отметкой «аллерген», которая утверждена в качестве гигиенического норматива постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 25.02.2015 № 22.

Литература

1. Чернышова, Е.В. Характер токсического и аллергенного действия на организм нового комбинированного микробного препарата «Жыцень» / Е.В. Чернышова [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены; редкол.: Г.Е. Косяченко (гл. ред.) [и др.]. — Минск: РНМБ, 2013. — Вып. 22. — С. 223–225.

2. Экспериментальное обоснование ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды: метод. указания № 5789/1-91 / О.Г. Алексеева [и др.]; М-во здравоохр. СССР. — М : Инф.-изд. центр Госкомсанэпиднадзора России, 1993. — 20 с.

3. Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению аллергенных свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: метод. указания № 1.1.11-12-5-2003 / В.В. Шевляков [и др.]; М-во здравоохр. Респ. Беларусь // Сб. офиц. док. по медицине труда и производственной санитарии. — Минск, 2004. — Ч. XIV. — С. 133–156.

4. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 11-11-10-2002 / В.В. Шевляков [и др.]; М-во здравоохр. Респ. Беларусь // Сб. офиц. док. по медицине труда и производственной санитарии. — Минск, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.

5. Филонюк, В.А. Обеспечение гигиенической безопасности биотехнологических производств, использующих микроорганизмы-продуценты (методические подходы к установлению предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны) / В.А. Филонюк, В.В. Шевляков // Республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию медико-проф. ф-та: сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. — Минск: БГМУ, 2015. — С. 426–443.

HYGIENIC REGULATION OF THE NEW COMBINED MICROBIAL PRODUCT "JICEN" IN THE AIR OF WORKING AREA

Filanyuk V.A.[1], Shevlaykov V.V.[2], Erm G.I.[1], Dudchik N.V.[1], Ushkov A.A.[1]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;

[2]Educational Establishment "Minsk University of Management", Minsk, Republic of Belarus

The nature and severity of dose-dependent biological effect of microbial preparation "Jicen" on the organism of laboratory animals have been studied using proper instructional techniques. Thresholds and limiting indicator (allergic effects) its harmful actions were defined. The maximum allowable concentration of microbial preparation "Jicen" in working area was experimentally substantiated on the level of amount of cells and spores of strains *Bacillus sp. 49* and *Pseudomonas sp. 11* is 5000 cells per m3 of air (hazard class III with a grade of "allergen").

Keywords: microorganisms-producents, microbial medication "Jicen", maximum allowable concentration in working area.

Поступила 12.06.2015

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

Шафран Л.М., Третьякова Е.В.

Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» Министерства здравоохранения Украины, Одесса, Украина

Реферат. Развитие патологии химического генеза связано с воздействием на организм широкого спектра ксенобиотиков. Однако до настоящего времени продолжается поиск чувствительных биомаркеров, характеризующих различные аспекты такого многокомпонентного воздействия. Поэтому целью работы явилось изучение нейротоксических эффектов при комбинированном воздействии химических веществ на уровне малых концентраций. Исследовано изолированное и комбинированное действие ацетата свинца и токсичных продуктов термоокислительной деструкции поливинилхлорида при разных температурных режимах. Выявлено, что чувствительными маркерами метаболических нарушений при оценке комбинированного действия ксенобиотиков являются показатели энергетического, липидного обмена, а также изменение соотношения нейротрансмиттеров в тканях головного мозга животных. Изменение изученных показателей может служить ранними и информативными признаками токсического поражения нервной системы.

Ключевые слова: ксенобиотики, комбинированное действие, нейротоксичность, биохимические маркеры.

Введение. Возрастающая антропогенная нагрузка на организм человека, многочисленные химические факторы производственной и окружающей среды, число которых достигает сотен наименований, приводят к изменениям многих биохимических и физиологических процессов и способны существенно влиять на показатели здоровья населения [1]. Одной из наиболее уязвимых в этом плане является центральная нервная система, которая выполняет регуляторные, координирующие и интегративные функции в организме и является наиболее чувствительной к действию ксенобиотиков. Нейротоксическими свойствами обладают такие широко распространенные и даже глобальные поллютанты, как тяжелые металлы, фосфор- и хлорорганические соединения, продукты органического синтеза, нефтепереработки, компоненты синтетических полимерных и лакокрасочных материалов, продукты их фото- и термодеструкции [2, 3]. Их основными особенностями являются: относительно низкие уровни и преимущественно комбинированный характер воздействия, наличие интегральных и специфических нейротоксических эффектов. В их основе лежат клеточные механизмы, которые проявляются в изменениях метаболизма, нередко предшествующих другим патофизиологическим и поведенческим нарушениям в организме экспонированных контингентов населения. Индикация этих изменений, выбор достаточно чувствительных и специфичных биомаркеров, а также интерпретация обнаруживаемых сдвигов представляют трудную задачу и требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Цель исследования — изучение биохимических механизмов развития нейротоксических эффектов при комбинированном воздействии ксенобиотиков в малых дозах, поиск информативных биомаркеров ранних метаболических сдвигов, приводящих к развитию дизрегуляторных процессов в организме и соответствующих видов патологии.

Материалы и методы. Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой 220–240 г. Животные находились на стандартном рационе питания со свободным доступом к воде и еде. Экспериментальные исследования проведены в соответствии с национальными требованиями биоэтики, которые согласуются с положениями European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986).

Все животные были разделены на 6 групп по 8 животных в каждой, которые подвергали экспозиции свинцом (Pb) и продуктами термоокислительной деструкции полимеров по следующей схеме: 1-й группе животных внутрибрюшинно однократно вводили ацетат свинца в дозе 1/10 LD_{50}, 2-я — подвергалась однократному ингаляционному воздействию охлажденными до 20ºС токсичными продуктами термоокислительной деструкции поливинилхлорида (ТПГ-ПВХ) в концентрации 1/3 от HCL_{50}. Интегральный показатель HCL_{50} — навеска материала в г, ТПГ которой в объеме 1 $м^3$ вызывают гибель 50,0% взятых в опыт животных за время экспозиции 30 мин; животным 3-й группы внутрибрюшинно вводили ацетат свинца в дозе 1/10 от LD_{50} и через неделю подвергали ингаляционной затравке ТПГ-ПВХ, полученными при температуре 300°С по стандартной схеме; 4-я группа животных подвергалась однократному ингаляционному воздействию ТПГ-ПВХ при температуре 600°С по стандартной схеме; 5-й группе в опыте, аналогичном с 3-й группой, вводили ацетат свинца и подвергали воздействию ТПГ-ПВХ, полученных при температуре 600°С; 6-я группа служила контрольной. Через сутки после ингаляционного воздействия ТПГ животных всех групп выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом в соответствии с требованиями биоэтики.

Ингаляционную экспозицию животных ТПГ-ПВХ проводили на экспериментальной установке для исследования токсичности продуктов горения полимерных материалов.

После эксперимента в тканях головного мозга экспериментальных животных определяли активность лактатдегидрогеназы (К.Ф.1.1.27-ЛДГ), глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (К.Ф.1.1.1.49-Г-6-ФДГ), сукцинатдегидрогеназы (К.Ф.1.3.99.1 — СДГ), цитохромоксиды (К.Ф.1.9.3.1-ЦХО) [12] и моноаминоксидазы (К.Ф.1.4.3.4 — МАО) [4, 5].

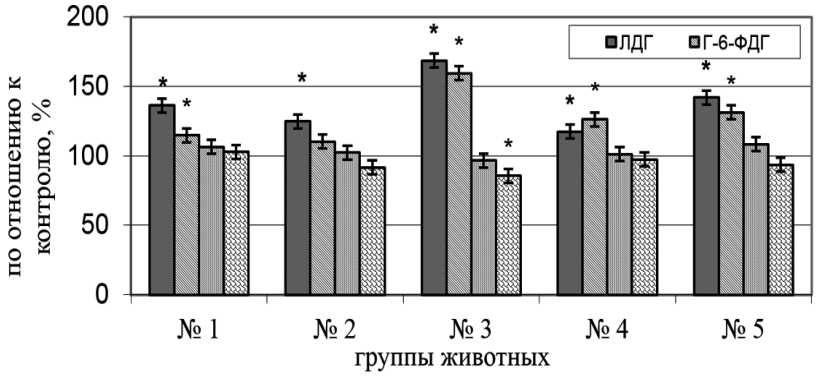
Выраженность оксидативного стресса оценивали по изменению показателя перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА), а состояние антиоксидантных систем — по активности ферментов глутатиоантиоксидантной системы глутатионпероксидазы (К.Ф.1.11.1.7-ГП) и глутатионредуктазы (К.Ф.1.6.4.2-ГР) [4] на спетрофотометре PD303UV. Активность ферментов в гомогенатах тканей выражали в единицах, которые характеризуют количество превращенного субстрата или продукта реакции (в нмоль, мкмоль, ммоль) за мин (час) в пересчете на мг (г) белка в гомогенате.

Изменение соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в тканях определяли методом газовой хроматографии на приборе «Кристаллюкс-4000» при использовании капиллярной колонки ValkoBond VB-Wax производства фирмы «VICI AG International» (длиной 30 м, внутренним диаметром 0,32 мм, толщиной фазы 0,50 мкм). Принцип метода основан на получении липидных экстрактов с последующим их метилированием [6].

Количество и соотношение нейротрансмиттеров – катехоламинов (КА) в тканях мозга (адреналин (А), норадреналин (НА), дофамин (ДА), а также предшественника ДА — ДОФА) определяли на спектрофлуориметре «Solar» СМ 2203 [7].

Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований проведена методами вариационного и корреляционного анализа. Для расчетов использовали стандартный пакет программного приложения Microsoft Excel 2003 (лицензионный № 74017–640–0000106–57490).

Результаты и их обсуждение. На рисунке 1 представлены результаты исследования ключевых звеньев энергетического обмена при изолированном и комбинированном воздействии исследованных ксенобиотиков. Изолированное действие ацетата свинца вызывало достоверную активацию анаэробного гликолиза по показателю ЛДГ на 36,1%, аэробного по показателю Г-6-ФДГ — на 14,8%. Экспозиция ТПГ в группах №№ 2 и 4 вызывало в разной степени выраженные изменения со стороны данных цитоплазматических ферментов: рост активности ЛДГ на 24,8 и 17,4%, Г-6-ФДГ на 10,1 и 26,2% по отношению к контролю. Одновременно в группах №№ 2 и 4 прослеживается тенденция к снижению активности ЦХО.



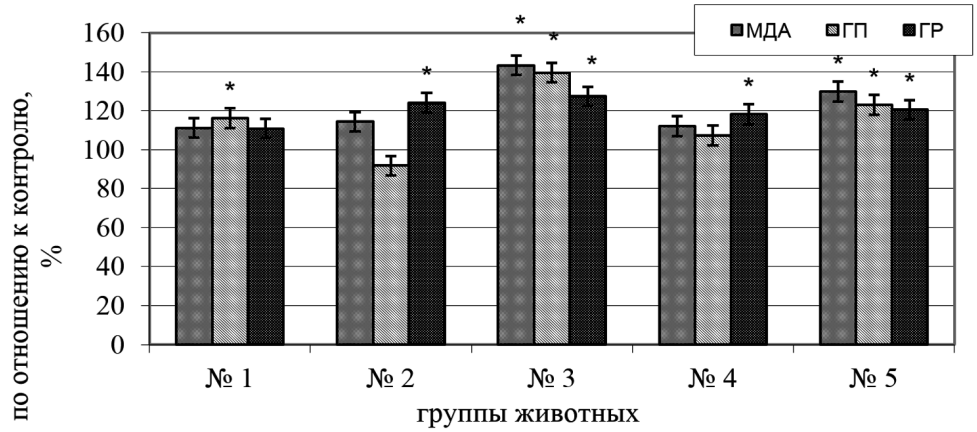
Показатели контрольной группы приняты за 100%; * — изменения достоверны по отношению к контролю, p<0,05

Рисунок 1. — Изменение активности ключевых ферментов энергетического обмена в тканях головного мозга крыс при изолированном и комбинированном воздействии ацетата свинца и ТПГ ПВХ

При комбинированном (последовательном) воздействии солей свинца и ТПГ выявлены более выраженные изменения показателей энергетического обмена — активность ЛДГ повысилась на 68,4 и 42,0% по отношению к контролю в группах №№ 3 и 5 соответственно. Достоверное повышение активности ЛДГ на 32,3 и 43,6% отмечено в группе № 3 по отношению к изолированному действию ксенобиотиков (группы №№ 1 и 2) соответственно. Такая же направленность сохранялась и для группы № 5 по отношению к группе № 4 — увеличение активности ЛДГ на 24,6%.

Симфазно в группе № 3 отмечено достоверное снижение активности ЦХО на 17,0 и 14,3% по отношению группе к № 1 и контролю соответственно. В группе № 5 снижение данного показателя было недостоверно. Активность СДГ в группах №№ 1–5 не имела достоверных отличий от показателей контроля.

Выявлены различия в активации свободнорадикальных процессов окисления в тканях головного мозга животных. Тенденция к активации процессов ПОЛ выявлена при изолированном действии ксенобиотиков (рисунок 2).



Показатели контрольной группы приняты за 100%; * — изменения достоверны по отношению к контролю, p<0,05

Рисунок 2. — Изменение содержания МДА и активности ГАОС в тканях головного мозга крыс при изолированном и комбинированном воздействии ацетата свинца и ТПГ ПВХ

При комбинированном воздействии (группы №№ 3 и 5) выявлено достоверное повышение уровня МДА на 43,2 и 29,8% по отношению к контролю.

По отношению к изолированному действию (группы №№ 1 и 2) данный показатель в группе № 3 увеличился на 32,1 и 28,8% соответственно. В группе № 5 уровень МДА повысился на 18,7 и 17,7% по отношению к группам №№ 1 и 4.

Исследование состояния глутатионантиоксидантной системы (ГАОС) показало, что наиболее значительное увеличение активности звеньев данной системы также наблюдается при комбинированном воздействии ксенобиотиков: отмечена активация ГП в группе № 3 на 23,3 и 47,7% и в группе № 5 на 6,8 и 15,7% по отношению к группам №№ 1, 2 и №№ 1, 4 соответственно. Активность ГР в данных группах симфазно увеличилась по отношению к контролю на 27,3 и 20,5%, но по отношению к изолированному действию токсикантов это выражалось только в виде тенденции.

Исследование жирнокислотного состава в тканях головного мозга выявило дисфункцию метаболизма жирных кислот, которая выражалась в изменении соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (НЖК и ННЖК), моно- и полиненасыщенных, а также ω-3/ω-6 ЖК (таблица 1).

Таблица 1. — Изменение соотношения жирнокислотного состава в тканях головного мозга крыс при изолированном и комбинированном воздействии ацетата свинца и ТПГ ПВХ

Показатели	Группы животных					
	1	2	3	4	5	6
Сумма НЖК, %	46,5±2,2	46,1±2,4	54,3±2,1	49,4±2,1	50,0±2,3	46,1±2,2
Сумма ННЖК, %	50,1±2,6	49,1±2,7	44,3±2,8	50,2±2,8	45,9±2,2	49,4±2,6
Соотношение НЖК / ННЖК	0,93	0,94	1,2	0,98	1,1	0,93
Сумма моно-ННЖК, %	34,6±1,7	34,9±1,9	40,0±2,0	34,0±1,8	30,6±1,4	35,2±1,6
Сумма поли-ННЖК, %	15,5±0,8	14,5±0,7	14,3±0,6	15,6±0,9	15,3±0,8	14,2±0,6
Соотношение моно-ННЖК/поли-ННЖК	2,2	2,4	2,8	2,2	2,0	2,5
Соотношение ω-3/ω-6	0,15	0,14	0,10	0,14	0,12	0,15

Наиболее существенные сдвиги в соотношении НЖК/ННЖК наблюдались в группах №№ 3 и 4, подвергшихся комбинированному воздействию ксенобиотиков (таблица 1), где данный показатель увеличился на 29,0 и 18,2% соответственно по отношению к контролю в основном за счет длинноцепочечных кислот — гептадекановой (17:0), стеариновой (18:0) и арахиновой (20:0). В группах, подвергшихся изолированному действию ксенобиотиков, данные показатели не имели существенных отличий от контроля.

Разнонаправленные изменения в соотношении моно- и полиненасыщенных ЖК по сравнению с контрольными показателями отмечены в группе № 3, где данный коэффициент увеличился практически в 1,3 раза. В спектре мононенасыщенных ЖК отмечено достоверное увеличение олеиновой кислоты (18:1), являющейся основной кислотой энергетической группы. В группе № 5 отмечено снижение данного показателя на 12,0% за счет уменьшения количества нервоновой (24:1) и эйкозеновой (20:1) кислот.

Наибольшие изменения в соотношении ω-3/ω-6 также выявлено в группах, подвергшихся комбинированному воздействию токсикантов — снижение на 33,3 и 20,0% соответственно в группах №№ 3 и 5 за счет уменьшения количества линоленовой (18:3), докозагексаеновой (22:6), линолевой (18:2) и увеличения количества арахидоновой кислоты (20:4).

Результаты определения содержания катехоламинов (КА) и ДОФА в тканях мозга крыс представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Содержание катехоламинов и ДОФА в тканях головного мозга животных при комбинированном воздействии ацетата свинца и ТПГ ПВХ

Показатели		Группы животных					
		1	2	3	4	5	6
А, мкг/г ткани	M	0,0401	0,0542*	0,0511*	0,0550*	0,0492*	0,0341
	m	0,0043	0,0035	0,0054	0,0051	0,0042	0,0042
НА, мкг/г ткани	M	0,184*	0,390	0,141*	0,490*	0,124*	0,323
	m	0,015	0,031	0,011	0,042	0,011	0,044
ДА, мкг/г ткани	M	2,52*	5,21	2,24*	6,22*	2,21*	4,24
	m	0,24	0,38	0,27	0,55	0,23	0,36
ДОФА, мкг/г ткани	M	0,0353	0,0416	0,0201*	0,0403	0,0225*	0,0437
	m	0,0033	0,0037	0,0018	0,0034	0,0021	0,0035
Примечание — * — Изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,05).							

Введение свинца вызвало достоверные изменения содержания биогенных аминов в головном мозге. Наблюдалась тенденция к увеличению А на 17,6% и достоверное снижение содержания НА и ДА по отношению к контролю на 43,8 и 40,0% соответственно. Воздействие ТПГ, полученных при различных режимах термоокислительной деструкции ПМ (группы №№ 2 и 4), приводило к достоверному повышению А на 58,8 и 61,8%. Достоверное повышение уровня НА и ДА наблюдалось только в группе № 4 на 51,7 и 46,6%. Уровень ДОФА в данных группах имел лишь тенденцию к снижению.

Комбинированное воздействие ксенобиотиков вызывало достоверное увеличение А на 49,8 и 44,3% соответственно в группах №№ 3 и 5 по отношению к контролю. Не наблюдалось достоверного увеличения данного показателя по отношению к действию ТПГ (группы №№ 2 и 4) и группе № 1. Содержание НА в тканях головного мозга в группах №№ 3 и 5 достоверно снизилось по отношению к контролю (группа № 6) на 55,1 и 62,5%, а также снизилось и по отношению к

изолированному действию (группы №№ 1, 2 и №№ 1, 4) на 21,2, 62,8% и 32,6 и 68,2% соответственно. Содержание ДА и ДОФА также достоверно снижалось на 47,2 и 54,0% в группе № 3 и на 47,8 и 48,8% в группе № 5 по отношению к контролю. Выраженность этих изменений сохранялась и по отношению к изолированному действию ксенобиотиков.

Результаты изучения активности МАО в тканях мозга животных приведены на рисунке 3.

Показатели контрольной группы приняты за 100%; * — изменения достоверны по отношению к контролю, $p<0,05$

Рисунок 3. — Изменение активности МАО в тканях головного мозга крыс при изолированном и комбинированном воздействии ацетата свинца и ТПГ ПВХ

Как видно из представленных на рисунке данных, повышение активности МАО наблюдалось во всех опытных группах. Однако наиболее существенные изменения этого показателя отмечались в тканях мозга лабораторных животных, подвергшихся комбинированному воздействию ксенобиотиков: в группе № 3 — на 27,9 и 51,4% по отношению к группам №№ 1, 2 и в группе № 5 на 32,0 и 43,7% — к группам №№ 1 и 4 соответственно. Это сочеталось с низким содержанием в этих группах НА и ДА в тканях головного мозга.

Заключение. Развитие химической патологии связано с последовательным или одновременным воздействием на организм широкого спектра ксенобиотиков, которые обладают различной биологической активностью. Наиболее чувствительной системой организма является ЦНС. Энергообеспечение мозга может нарушаться при разных видах токсического воздействия. Основным источником энергии в нервной ткани является окисление глюкозы. При исследованиях наибольшие изменения энергетического обмена — увеличение активности анаэробной составляющей и снижение активности аэробной — отмечены при комбинированном воздействии исследованных ксенобиотиков в группе № 3. Вероятно, это связано с различным составом летучих компонентов в исследуемых токсичных смесях. При температуре 300°С при горении ПВХ в действующих концентрациях образуются в основном органические соединения, состав которых зависит от полимерной матрицы и введенных в ее состав компонентов, а при температуре 600 С образуются в основном продукты конечного термического окисления материалов — CO_2, H_2O и в меньших количествах — СО. Биохимические сдвиги, приводящие к нарушению окислительного фосфорилирования в митохондриях глиальных клеток, могут вызвать развитие тканевой гипоксии, к которой особенно чувствительна ЦНС.

Активация ПОЛ при воздействии химических агентов является метаболическим звеном реакции напряжения, т. е. окислительного стресса, и инициирующей причиной мобилизации соответствующих физиологических систем организма. Наиболее значимые изменения — активация ПОЛ и симфазное увеличение активности ГАОС — отмечены при комбинированном воздействии исследованных ксенобиотиков.

Липидный обмен — одно из центральных звеньев клеточного метаболизма, который регулируется, прежде всего, ЦНС. Эта функция реализуется, главным образом, через вегетативную нервную систему, имеющую выраженные центральные взаимосвязи, а также через эндокринную систему в целом. Наиболее чувствительным маркером и ранним критерием изменений в липидном обмене является дисбаланс жирных кислот в тканях головного мозга, которые выполняют не только энергетические, но и сигнальные, а также управляющие функции. Баланс между ω-3 и ω-6 ННЖК является важным условием для поддержания гомеостаза во всех отделах ЦНС и нормального функционирования нервных клеток. В тканях головного мозга отмечено снижение содержания ННЖК (18:2, 18:3), принимающих участие в синтезе фосфолипидов, являющихся структурной основой биомембран, что прослеживалось только в группах, подвергшихся комбинированному воздействию исследованных ксенобиотиков. Имел тенденцию к повышению уровень эйкозатриеновой (20:3) и арахидоновой (20:4) ННЖК, выполняющих сигнальную функцию в активизации и индукции соответствующих ферментов, гормонов и тканевых регуляторов — эйкозаноидов. Данная направленность корреспондируется с самыми ранними признаками развития нейротоксикозов (изменения поведенческих реакций, развитие оксидативного стресса у экспонированных животных).

Состояние нейромедиаторных процессов и протекание синаптических реакций является ранним, чувствительным и информативным маркером повреждающего действия токсикантов. Особенно четко реагирует на химическую агрессию симпатоадреналовая система. Учитывая, что НА, ДА и ДОФА являются нейромедиаторами и нейромодуляторами адренергических структур головного мозга, изменение соотношения указанных нейротрансмиттеров наглядно характеризует развитие возможных нейротоксических эффектов.

Комплексные исследования содержания КА и ДОФА, а также активности МАО, показали их высокую чувствительность и информативность соответствующих реакций на воздействие комбинации химических факторов. Изменения содержания КА в тканях мозга наблюдались как при изолированном, так и при комбинированном действии ксенобиотиков. Однако при комбинированном воздействии дисбаланс между соотношением А/НА/ДА/ДОФА был более ярко выраженным и сопровождался большим усилением активности МАО, которая регулирует содержание данных нейромедиаторов в ЦНС. Таким образом, более мощное воздействие стресс-факторов (в виде комбинированного действия химических веществ) приводит к истощению САС и может вызвать развитие дизрегуляционной патологии химического генеза.

На основании исследований можно сделать следующие выводы:

1. При комбинированном (последовательном) воздействии соли ацетата свинца и ТПГ ПВХ наблюдается более выраженная активация анаэробного звена энергетического обмена на фоне снижения активности аэробной составляющей, нежели при изолированном действии ксенобиотиков.

2. Усиление процессов ПОЛ и активация системы антирадикальной защиты отмечены во всех экспериментальных группах, однако, достоверные изменения выявлены при совместном воздействии ацетата свинца и ТПГ при температуре термодеструкции 300°С, что, вероятно, связано с присутствием в составе смеси большого количества органических компонентов.

3. Выявлена дисфункция метаболизма жирных кислот в тканях головного мозга животных, экспонированных ацетатом свинца и ТПГ — изменения в соотношении НЖК и ННЖК в сторону увеличения длинноцепочечных НЖК. Установлено увеличение количества мононенасыщенных и снижение полиненасыщенных ЖК, а также изменение соотношения ω-3/ω-6 ННЖК за счет уменьшения количества линоленовой (18:3), докозагексаеновой (22:6), линолевой (18:2) и увеличения количества арахидоновой кислоты (20:4).

4. Комбинированное воздействие ксенобиотиков по сравнению с изолированным вызывало также более существенные сдвиги в функционировании катехоламинергических механизмов в сторону снижения содержания НА, ДА, ДОФА, изменение которых может влиять на уровень функциональной активности головного мозга и служить ранним и информативным маркером токсического поражения нервной системы.

Литература

1. Штабський, Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / Б.М. Штабський, М.Р. Гжеготський. — Львів: ВД «Наутілус», 1999. — 308 с.
2. Василькевич, В.М. Изучение комбинированного действия метилметакрилата и акрилонитрила при повторном ингаляционном воздействии / В.М. Василькевич [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2012. — № 4. — С. 161–166.
3. Kraft, A. The use of glial data in human health assessments of environmental contaminants / A. Kraft // Toxicol. — 2015. — № 2. — С. 27–36.
4. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л А. Даниловой. — СПб.: Питер, 2003. — 736 с.
5. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1997. — 391 с.
6. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. — 272 с.
7. Меньшиков, В.В. Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов / В.В. Меньшиков. — М., 1969. — 134 с.

NEUROTOXIC ASPECT OF COMBINET ACTION OF XENOBIOTICS

Shafran L.M., Tretyakova E.V.
State Enterprise "Ukrainian Scientific & Research Institute for Medicine of Transport", Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

The development of the pathology of experimental models in vivo associated with the exposition of chemicals is an common biochemical effect of a wide range of xenobiotics. However, there are many attempts to establish the relationship between the nature of the combined action of chemicals and neurotoxicity, and to search sensitive biomarkers describing various aspects of such a multicomponent effects. Therefore, the aim of this work was to study the neurotoxic effects of the combined action of chemicals at low concentrations (lead acetate and toxic products of thermal degradation of PVC) at different temperatures and to find such biomarkers for future hygienic reasons. It was found that the metabolic disorders in cell energetics, when assessing the combined action of xenobiotics, are informative indicators. Especially sensitive are the markers of energy producing and lipid metabolism, as well as changes in the balance of neurotransmitters in the brain tissue of exposed animals. Changing the studied parameters could serve as early and informative markers of nervous system toxicity and can be used for hygienic reglamentation of xenobiotics.

Keywords: xenobiotics, combined action, neurotoxicity, biochemical markers.

Поступила 12.06.2015

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИХ И ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОНЦЕНТРАТА СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА И ПЕПТИДОВ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА

Эрм Г.И.[1], Шевляков В.В.[2], Головач Т.Н.[3], Цыганков В.Г.[1], Ушков А.А.[1], Буйницкая А.В.[1], Чернышова Е.В.[1], Михайлова Н.Н.[1]
[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;
[2]Учреждение образования «Минский университет управления», Минск, Республика Беларусь;
[3]Учреждение образования «Белорусский государственный университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Концентрат нативных сывороточных белков молока обладает сильной сенсибилизирующей способностью и выраженными иммунотоксическими и гемотоксическими свойствами. Полученные ферментативным гидролизом

сывороточных белков молока пептиды не вызывали развития у лабораторных животных аллергических процессов, иммунотоксического, иммуномодулирующего и гемотоксического действия даже при длительном поступлении в больших дозах в организм.

Ключевые слова: концентрат сывороточных белков молока, пептиды ферментативного гидролиза сывороточных белков молока, аллергенность, иммунотоксичность.

Введение. Высокомолекулярные белки коровьего молока даже при расщеплении в желудочно-кишечном тракте являются потенциальными аллергенами как гетероантигены и при употреблении могут вызывать аллергические реакции у человека, особенно у детей [1]. Ферментативный гидролиз сывороточных белков коровьего молока позволяет получить продукты с низким аллергенным потенциалом, высокой питательной ценностью и различными позитивными биологически активными свойствами [2, 3]. В Белгосуниверситете получены ферментативным гидролизом сывороточных белков коровьего молока и последующей ультрафильтрацией пептидные фракции с целью создания отечественных функциональных пищевых продуктов с гипоаллергенными свойствами.

Цель исследования — экспериментальная сравнительная оценка сенсибилизирующей способности и иммунотоксических свойств концентрата сывороточных белков коровьего молока (КСБМ) и пептидов ферментативного гидролиза сывороточных белков молока (ФГСБМ).

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с требованиями действующих нормативно-методических документов Министерства здравоохранения Республики Беларусь [4, 5].

Испытывались препараты в 10%-й концентрации на стерильной дистиллированной воде с содержанием белка: КСБМ — 96 мг/см^3, ФГСБМ — 80 мг/см^3, из которых готовили рабочие растворы на стерильном физиологическом растворе.

Сравнительная оценка сенсибилизирующей способности препаратов выполнена на экспериментальной модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на белых мышах путем однократного внутрикожного введения микрошприцем в основание хвоста препарата КСБМ (1-я опытная группа) и препарата ФГСБМ (2-я опытная группа) в дозе по 300 мкг по белку в смеси 1:1 с полным адъювантом Фрейнда (ПАФ) в объеме по 0,06 см^3 на животное. Контрольным животным аналогично вводили смесь физиологического раствора и ПАФ.

Выявление сенсибилизации по ГЗТ осуществляли на 6-е сут опыта постановкой провокационной пробы — внутрикожного теста опухания лапы (ВТОЛ) — путем введения в подушечку (под апоневроз) задней коллатеральной лапы каждого животного опытных и контрольной групп соответствующего препарата в дозе по 400 мкг в объеме по 0,04 см^3.

Учет ГЗТ по степени опухания лапы во ВТОЛ проводили по разнице результатов измерения толщины тестированной лапы животных обеих опытных и контрольной групп электронным микрометром до и через 24 ч после введения на месте провокационной пробы с точностью измерения до 0,01 мм. Абсолютный показатель ВТОЛ у каждого животного выражали в величинах 10^{-2}мм. Для оценки степени выраженности сенсибилизации использовали интегральный показатель ВТОЛ в баллах [4].

Изучены особенности иммунотоксического действия на организм КСБМ и ФГСБМ при субхроническом (5 раз в неделю в течение 1 мес.) дозомонотонном внутрижелудочном их введении белым крысам в средних дозах по 1/10 $ЛД_{50}$: на уровне 600 и 720 мг по белку на кг массы животных соответственно.

Иммунотоксические свойства могут проявляться аллергизацией, иммунизацией, неспецифической иммуномодуляцией организма и гемотоксическими проявлениями. Поэтому в эксперименте изучены возможные иммунотоксические эффекты с использованием комплекса известных методов и тестов [5].

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами биометрии и непараметрической статистики с использованием ПК и прикладных программ «Биостатистика», Microsoft Excel, Stadia 6.5G/prof. в сравнении результатов опыта с показателями контроля и нормативных величин.

Результаты и их обсуждение. При внутрикожном введении стандартной дозы препарата КСБМ белым мышам у всех животных 1-й опытной группы выявлена выраженная сенсибилизация (таблица 1), поскольку абсолютный показатель провокационной внутрикожной пробы превышал контрольный уровень на 297% ($P<0,001$), а относительный интегральный показатель ВТОЛ почти в 20 раз был выше контрольной величины ($P<0,001$ по tк и $P<0,01$ по «Х»).

Согласно критериям классификационной оценки биологических аллергенов [6], препарат КСБМ дифференцирован как обладающий сильной сенсибилизирующей способностью (1-й класс аллергенной активности), поскольку вызывает индукцию ГЗТ у более 75% опытных животных с достоверными различиями относительных показателей ВТОЛ в опыте и контроле при $P<0,01$ по критерию «Х».

Слабо выраженная индукция ГЗТ (не более 1 балла) установлена у 5 из 12 животных, сенсибилизированных препаратом ФГСБМ. Причем средний уровень абсолютного показателя ВТОЛ в опыте не имел существенных различий с контролем, а величина интегрального показателя провокационной пробы превышала таковую в контрольной группе в 5,2 раза, но разница между ними имела только статистическую тенденцию к возрастанию по критерию Стьюдента ($P<0,1$). Следовательно, препарат ФГСБМ имеет иммунные детерминанты и дифференцируется как обладающий весьма слабой сенсибилизирующей способностью (4-й класс аллергенной активности).

В то же время ферментативный гидролиз сывороточных белков молока позволил значительно снизить сенсибилизирующую способность исходных сывороточных белков молока, поскольку частота и выраженность формирования ГЗТ в организме на препарат КСБМ, как по абсолютному показателю ВТОЛ (на 245%, $P<0,001$), так и по интегральному показателю в баллах (на 376,2%, $P<0,001$ по tк и $P<0,01$ по «Х») значительно превышали таковые на препарат ФГСБМ, что указывает на эффективность использованной технологии получения гипоаллергенных белковых продуктов из молока.

После субхронического внутрижелудочного введения изучаемых препаратов белым крысам установлены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 1. — Показатели выявления гиперчувствительности замедленного типа у белых мышей на препараты КСБМ и ФГСБМ

Показатели	Ед. измерения	Группы (M+m)	
		контрольная (n = 12)	опытная (n = 12)
ВТОЛ после внутрикожного тестирования КСБМ (1-я опытная группа):	10^{-2} мм	6,33±1,41	18,8±1,96***
	tк	–	5,15
- абсолютные величины	Н	1/12	12/12
	Балл	0,08±0,08	1,58±0,19***++
- относительные величины	tк	–	7,14
	«Х»	–	8,43
ВТОЛ после внутрикожного тестирования ФГСБМ (2-я опытная группа):			
- абсолютные величины	10^{-2} мм	5,75±1,39	7,67±1,60
	tк	–	0,91
	t1	–	4,39
- относительные величины	Н	1/12	5/12
	Балл	0,08±0,08	0,42±0,15^{0}
	tк	–	1,96
	t1	–	4,79
	«Х»		3,06

Примечания:
1 — *** — Достоверные различия с контролем при P<0,001 по критерию t.
2 — ^{0} —Достоверные различия с контролем при P<0,1 по критерию t.
3 — ++ — Достоверные различия с контролем при P<0,05 по критерию «Х».
5 — Н — Числитель — количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами, знаменатель — всего в опыте.

Абсолютные и относительные показатели ВТОЛ, отражающие формирование в организме механизмов немедленного анафилактического (активная кожная анафилаксия — АКА) и замедленного клеточно-опосредованного (ГЗТ) типов аллергических реакций, у животных 1-й опытной группы по частоте и выраженности мало отличались от таковых в контрольной группе крыс. Во 2-й группе опытных животных при внутрикожном тестировании КСБМ установлена индукция выраженной реакции активной кожной анафилаксии, уровень которой на 172,1% превышал контроль (P<0,001), и гиперчувствительности замедленного типа — выраженность абсолютного и относительного показателей ВТОЛ соответственно в 3,6 (P<0,01) и 7,5 раза (P<0,05) превышали таковые в контроле.

Реагиновые антитела в сыворотке крови животных 1-й опытной группы выявлялись в низком титре, поскольку средний уровень реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК) мало отличался от такового в контрольной группе (P>0,05). Во 2-й опытной группе животных установлена статистическая тенденция к возрастанию уровня специфической дегрануляции тучных клеток при их стимуляции КСБМ, что косвенно свидетельствовало о развитии у животных аллергического процесса немедленного анафилактического типа. У опытных белых крыс обеих групп уровни циркулирующих иммунокомплексов в сыворотке крови находились в пределах колебаний таковых у контрольных животных (P>0,05), что свидетельствует об отсутствии развития в их организме аллергического процесса иммунокомплексного типа на воздействие препаратов ФГСБМ и КСБМ.

У животных 1-й опытной группы не определены значимые различия по отношению к контролю частоты и уровней реакции специфического лейколизиса (РСЛЛ) и комплементарной активности сыворотки крови, что свидетельствует об отсутствии формирования в организме на воздействие ФГСБМ процессов аллергизации по комплементзависимому цитотоксическому типу реакции. В то же время у 75% животных 2-й опытной группы при инкубации лейкоцитов крови с КСБМ установлены сверхнормативные величины лизиса лейкоцитов при статистической тенденции возрастания уровня специфического лейколизиса по отношению к контролю на 138,2% (P<0,1), что характеризует развитие в их организме механизмов аллергической реакции цитотоксического типа.

О выраженной индукции в организме животных на воздействие КСБМ смешанного типа аллергических процессов свидетельствует и резкое угнетение в гранулоцитах крови кислородного метаболизма при их стимуляции КСБМ. Причем уровень восстановления кислородными радикалами в гранулоцитах нитросинего тетразолия в формазан у животных 2-й опытной группы был более чем в 5 раз ниже по отношению к контрольному уровню (P<0,001), а, соответственно, и интегральный показатель (индекс стимуляции) был достоверно ниже его величины в контроле (P<0,01). У животных 1-й опытной группы стимуляция гранулоцитов крови ФГСБМ не приводила к значимым по отношению к контрольным животным сдвигам показателей РСНСТ.

Оценку влияния препаратов на фагоцитарную функциональную активность гранулоцитов крови проводили по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту). Установлено, что воздействие препарата ФГСБМ не вызывало у опытных животных существенных сдвигов спонтанного уровня генерации фагоцитами крови супероксидных радикалов по сравнению с контролем. Значимого изменения продукции в клетках активных форм кислорода при стимуляции гранулоцитов известным активатором НСТ-теста опсонизированным зимозаном, как по уровню, так и величинам интегральных показателей индекса стимуляции и фагоцитарного резерва фагоцитов также не отмечено.

В то же время длительное поступление в организм животных 2-й опытной группы КСБМ сопровождалось выраженным по сравнению с контролем угнетением в фагоцитах крови продукции активных форм кислорода, причем как исходного спонтанного уровня (на 74,2%, P<0,01), так зимозанстимулированных показателей (P<0,001), что отразилось на

четырехкратном снижении величины фагоцитарного резерва фагоцитов и угнетении специфического аллергического ответа лейкоцитов.

Повышение активности комплемента в сыворотке крови отмечено только у белых крыс 2-й опытной группы, которая существенно отличалась от контроля (P<0,05). Содержание лизоцима в сыворотке крови опытных животных и величина интегрального показателя антимикробной резистентности крови БАСК мало отличались от таковых в контроле.

Со стороны относительных и абсолютных показателей содержания в крови Т-лимфоцитов у опытных крыс 1-й группы отмечена только тенденция к их повышению, тогда как во 2-й опытной группе установлено их существенное возрастание в сравнении с контрольными животными. Абсолютные показатели содержания в крови Т-лимфоцитов у опытных крыс обеих групп мало отличались от контрольных животных. Следовательно, воздействие КСБМ сопровождалось выраженными проявлениями активирующего иммуномодулирующего действия на организм при отсутствии такового на воздействие ФГСБМ.

Таблица 2. — Иммуно-аллергологические и гематологические показатели у белых крыс после месячного внутрижелудочного введения ФГСБМ и КСБМ

Показатели	Ед. измерения	Группы (M+m)		
		контрольная (n = 10)	2-я опытная — ФГСБМ, n = 8	3-я опытная — КСБМ, n = 8
ВТОЛ - АКА: ФГСБМ	10^{-2} мм	39,2±5,80	42,9±7,20	–
КСБМ	10^{-2} мм	36,6±5,20	–	63,0±4,72***
– ГЗТ: ФГСБМ	10^{-2} мм	5,34±2,26	12,6±5,80	–
	Н	3/10	2/8	–
	Балл	0,30±0,15	0,75±0,50	–
КСБМ	10^{-2} мм	8,06±2,22	–	30,1±7,70**
	Н	2/10	–	6/8
	Балл	0,30±0,20	–	2,25±0,67*+
РДТК: ФГСБМ	усл. ед.	0,36±0,04	0,61±0,25	–
КСБМ		0,11±0,06	–	$0,32±0,10^0$
РСЛЛ: ФГСБМ	Н	1/10	3/8	–
	%	8,44±2,21	8,67±1,67	–
КСБМ	Н	1/10	–	6/8
	%	9,26±1,29	–	$12,8±1,23^0$
ЦИК	усл. ед.	69,6±5,94	77,8±10,2	63,7±11,0
Лизоцим в сыворотке крови	%	44,3±2,79	41,3±0,65	42,7±1,25
Комплементарная активность сыворотке крови	усл. ед.	64,1±6,85	66,7±10,6	90,7±9,35*
РСНСТ				
ФГСБМ:				
- возрастание к контрольной пробе	%	29,6±5,90	39,7±9,42	–
- индекс стимуляции	усл. ед.	1,02±0,03	1,09±0,06	–
КСБМ:				
- возрастание к контрольной пробе	%	48,9±7,50	–	9,75±4,50***
- индекс стимуляции	усл. ед.	1,17±0,04	–	1,02±0,01**
БАСК	%	72,0±7,40	67,0±8,40	64,5±10,2
Иммуноглобулины в сыворотке крови:				
- Ig G	мг/мл	2,55±0,12	2,24±0,09	3,04±0,36
- Ig A		0,07±0,002	0,07±0,003	0,08±0,005
- Ig M		0,07±0,003	0,07±0,004	0,08±0,003
НСТ-тест гранулоцитов				
Спонтанный уровень:				
- возрастание к контрольной пробе	%	26,9±5,77	28,5±7,90	6,94±2,84**
Зн-стимулиров. уровень:				
- возрастание к контрольной пробе	%	73,4±11,4	62,0±6,33	17,4±4,70***
- индекс стимуляции	усл. ед.	1,35±0,05	1,27±0,05	1,09±0,01***
Величина фагоцитарного резерва	%	46,5±7,70	33,5±5,61	10,5±2,30***
Гемограмма:				
Эритроциты (Эр)	10^{12}/л	7,98±0,32	7,47±0,58	$7,24±0,26^0$
Средний объем Эр	усл. ед.	53,0±0,54	55,8±2,09	$55,2±0,11^0$
Коэффициент вариации ЭР	усл. ед.	0,12±0,002	0,14±0,021	0,13±0,005*
Стандартное отклонение ЭР	усл. ед.	26,8±0,56	33,8±6,97	30,9±1,77*
Гемоглобин (Hb)	г/л	150,0±5,57	147,7±8,00	146,3±4,58
Среднее содержание Hb в Эр	г/л	353,3±2,46	359,7±4,17	$366,6±5,27^0$
Среднеклеточный Hb	мкг/кл	18,8±0,29	20,1±0,73	20,2±0,42*
Гематокрит	усл. ед.	42,3±1,60	41,1±2,40	40,0±1,50

Окончание таблицы 2

Показатели	Ед. измерения	Группы (M+m)		
		контрольная (n = 10)	2-я опытная — ФГСБМ, n = 8	3-я опытная — КСБМ, n = 8
Тромбоциты (Тр)	10^9/л	711,9±78,3	843,9±95,8	568,9±146,3
Средн. объем Тр	усл. ед.	6,12±0,15	5,91±0,08	6,13±0,31
Коэффициент вариации Тр	усл. ед.	15,3±0,11	15,2±0,04	15,5±0,22
Тромбоцитарная масса	усл. ед.	4,30±0,45	5,01±0,62	3,27±0,80
Лейкоциты	10^9/л	10,3±0,86	10,9±1,66	9,53±2,90
Лейкограмма:				
- нейтрофилы	%	21,3±1,80	27,7±6,20	25,7±1,50*
-//-	10^9/л	2,10±0,25	3,42±1,23	1,66±0,61
- эозинофилы	%	3,40±0,30	4,60±0,90	5,40±0,80**
-//-	10^9/л	0,34±0,04	0,46±0,07	0,52±0,15
- лимфоциты	%	68,9±1,30	55,2±5,40**	60,9±4,60^0
-//-	10^9/л	7,00±0,64	5,79±0,88	5,13±1,09
- моноциты	%	6,30±0,70	12,1±2,30	17,8±3,70**
-//-	10^9/л	0,66±0,09	1,19±0,21^0	2,18±1,12
- базофилы	%	0,23±0,070	0,31±0,13	0,29±0,009
-//-	10^9/л	0,026±0,008	0,04±0,02	0,04±0,03
Т-лимфоциты	%	13,6±0,95	16,1±1,10^0	20,3±1,45**
	10^9/л	0,94±0,10	0,80±0,05	1,00±0,19

Примечания:
1 — * — Достоверные различия с контролем при P<0,05.
2 — ** — Достоверные различия с контролем при P<0,01.
3 — 0 — Достоверные различия с контролем при P<0,1.
4 — + — Достоверные различия с контролем при P<0,05 по критерию «Х».
5 — Н — Числитель — количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами, знаменатель — всего в опыте.

Заключение. Из представленных результатов исследований можно сделать следующие выводы:

1. Препарат концентрата сывороточных белков молока на экспериментальной модели воспроизведения гиперчувствительности на белых мышах проявил сильную сенсибилизирующую способность (1-й класс аллергенной активности). Ферментативный гидролиз сывороточных белков молока позволил получить пептидный препарат со слабой сенсибилизирующей способностью, которая значительно (почти в 4 раза) ниже аллергенной активности исходных сывороточных белков молока.

2. Субхроническое (в течение 1 мес.) внутрижелудочное введение белым крысам концентрата сывороточных белков молока в средней дозе на уровне 600 мг по белку на кг массы животных (1/10 $ЛД_{50}$) вызывало в организме индукцию выраженного аллергизирующего эффекта по смешанному немедленному анафилактическому, комплементзависимому цитотоксическому и замедленному клеточно-опосредованному типам гиперчувствительности, что отражает сильную аллергенную активности КСБМ, проявления иммуно- и гемотоксического действия на организм.

3. На внутрижелудочное введение белым крысам пептидов ферментативного гидролиза сывороточных белков молока в течение 1 мес. в средней дозе на уровне 720 мг по белку на кг массы животных не установлено развитие в организме аллергических процессов, иммунотоксического, иммуномодулирующего и гемотоксического действия ФГСБМ.

4. Полученные ферментативным гидролизом сывороточных белков молока пептиды обладают гипоаллергенными свойствами и даже при длительном поступлении в больших дозах в организм во много раз более безопасны, чем нативные сывороточные белки молока.

Литература

1. Hurley, W.L. Milk protein / W.L. Hurley // Thech: Croatia. — 2012. — Vol. 1. — P. 3-82.

2. Rutherfurd-Markwick, K.J. Bioactive peptides derived from food / K.J. Rutherfurd-Markwick, P.J. Moughan // J. AOAC Int. — 2005. — Vol. 88, № 3. — P. 955–966.

3. Ebringer, L. Beneficial health effects of milk and fermented dairy products: review / L. Ebringer, M. Ferenčík, J. Krajčovič // Folia Microbiol. — 2008. — Vol. 53, № 5. — P. 378–394.

4. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция № 1.1.11-12-35-2004 / Л.В. Половинкин [и др.]. — Минск: ГУ РЦГЭиОЗ, 2004. — 43 с.

5. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 11-11-10-2002 / В.В. Шевляков [и др.] // Сб. офиц. док. по медицине труда и производственной санитарии. — Минск, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.

6. Классификация и перечень аллергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики: руководство Р 11-11-11 РБ 02 // Сб. офиц. док. по медицине труда и производственной санитарии. — Минск: РЦГЭ и ОЗ, 2003. — Ч. XI. — С. 94–126.

COMPARATIVE EVALUATION OF SENSIBILISATION AND IMMUNOTOXIC PROPERTIES OF MILK SERUM PROTEIN CONCENTRATE AND PEPTIDES OF ENZYMATIC HYDROLYSIS OF MILK SERUM PROTEINS

Erm G.I.[1], Shevlyakov V.V.[2], Holovach T.N.[3], Cigankov V.G.[1], Ushkov A.A.[1], Chernyshova E.V.[1], Buinitskaya A.V.[1], Mikhailova N.N.[1]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;
[2]Educational Establishment "Minsk University of Management", Minsk, Republic of Belarus;
[3]Educational Establishment "Belarusian State University", Minsk, Republic of Belarus

The concentrate of native milk serum proteins possesses a strong sensibilisation capacity and expressed hemototoxic and immunotoxic properties. Peptides obtained by enzymatic hydrolysis of the milk serum proteins did not cause development of allergic processes, immunotoxic, immunomodulating and hematotoxic effects on laboratory animals even after prolonged intake of high doses at the organism.

Keywords: milk serum protein concentrate, peptides of enzymatic hydrolysis of milk serum proteins, allergenicity, immunotoxicity.

Поступила 12.06.2015

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПО МЕТОДАМ ОЭСР. ОСОБЕННОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Юркевич Е.С., Ильюкова И.И., Попель А.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В настоящее время в мире синтезировано и зарегистрировано в системе CAS (Chemical Abstracts Service) более 10 млн химических веществ и их соединений. Примерно 70 тыс. внесены в Международный регистр как потенциально токсичные и около 1 тыс. — как высокотоксичные вещества. Регламентом ЕС REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) констатировано присутствие около 150 тыс. химических соединений, из которых только 15% в той или иной степени изучено в токсикологическом плане. Для разработки профилактических и превентивных мер необходимо наличие достоверной информации о свойствах химической продукции [1].

Одним из обязательных требований международных стандартов является определение опасности химической продукции для здоровья человека, при изучении которой могут быть использованы испытания по определению опасных свойств в соответствии с научными принципами, признаваемыми на международном уровне.

С целью гармонизации национальных нормативных актов с принятыми в Евросоюзе необходимо научно оценить токсикологические показатели по оценке безопасности химической продукции, наработать данные по изучению различий в процедуре оценки путем сравнения с национальными методическими подходами по тестированию продукции, разработать токсикологические методы исследования и нормативно-техническую базу для оценки химической продукции в Республике Беларусь по методам, признаваемым международным сообществом [2–5].

Ключевые слова: эмбриотоксическое действие, методы ОЭСР, химическая продукция, международные требования.

Введение. Проблема химической безопасности для судеб человечества в настоящее время приобретает приоритетное значение. Многообразие химических веществ, обращающихся в среде обитания, различие в их химической структуре, физических и химических свойствах, трудности управления риском химических воздействий превратили химические соединения в реальную угрозу выживания человека и живой природы. В настоящее время известно свыше 10 млн химических соединений. Примерно 70 тыс. внесены в Международный регистр как потенциально токсичные и около 1 тыс. — как высокотоксичные вещества. Глобализация химической опасности требует интеграции международных усилий в создании единой системы химической безопасности, где большое значение имеет токсикологическое изучение химических веществ, особенностей их действия, а также профилактика и лечение отравлений.

В условиях, когда Европа ужесточает свое химическое законодательство внедрением регламента REACH Европейского союза (Regulation (EC) № 1907/2006 от 01.06.2007), остро стоит вопрос о соответствии национальной химической промышленности международным стандартам и о конкурентоспособности отечественной химической продукции [1].

На данном этапе развития токсикологической науки наиболее адекватными и признаваемыми в мире являются методы токсикологических исследований, выполняемые в соответствии с требованиями организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), одобренные рабочей группой ОЭСР Межведомственного координационного комитета по проверке достоверности альтернативных методов (ICCVAM), Национальной токсикологической программой (NTP) и Межведомственным центром оценки альтернативных токсикологических методов (NICEATM) в соответствии с системой GHS СГС/GHS (Глобальной гармонизированной системы классификации и маркировки химических веществ) Организации Объединенных Наций и регламента REACH. С целью гармонизации национальных нормативных актов с принятыми в Евросоюзе необходимо научно оценить токсикологические показатели по оценке безопасности химической продукции, наработать данные по изучению различий в процедуре оценки путем сравнения с национальными методическими подходами по тестированию продукции [2–5].

Учитывая тесные экономические, социально-политические и культурные связи, географическое соседство нашей страны, проблема гармонизации токсикологических методов исследования и нормативно-технической базы для оценки химической продукции, как выпускаемой белорусскими производителями, так и ввозимой из-за рубежа, является актуальной.

Цель исследования — разработка гармонизированных с международными требованиями методов по изучению эмбриотоксического действия по методам ОЭСР, необходимых для изучения безопасности химической продукции, производимой предприятиями Республики Беларусь, при разработке паспортов безопасности продукции (MSDS), отчетов о химической безопасности продукции для внесения в реестр, при подтверждении соответствия химической продукции требованиям Технических регламентов Таможенного союза, для классификации и маркировки химической продукции в соответствии с требованиями СГС, что особенно актуально в связи с перспективой вступления стран-участниц Таможенного и Евразийского союза в ВТО.

В процессе работы решались следующие задачи: изучить токсикологические методы, используемые ОЭСР, по оценке эмбриотоксического действия химической продукции с разработкой программ исследований; провести экспериментальные токсикологические исследования по изучению эмбриотоксического действия по методам ОЭСР на различных группах химических соединений; выявить особенности и ограничения в отношении объектов исследований; разработать стандартные протоколы по изучению эмбриотоксического действия по методам ОЭСР.

Материалы и методы. Материалами исследований являлись группы наиболее широко используемых химических соединений — лакокрасочная продукция, пестициды отечественного и зарубежного синтеза, химические композиции бытовой и промышленной химии.

В качестве методов были использованы основные руководства ОЭСР по изучению эмбриотоксического действия: оценка токсического действия на пренатальное развитие [2], оценка репродуктивной токсичности на одном поколении [3], оценка репродуктивной токсичности на двух поколениях [4], оценка репродуктивной/эмбриональной токсичности скрининговым методом [5], расширенное изучение репродуктивной токсичности на одном поколении [6].

В исследовании использовали общепринятые в лабораторной практике методы исследований: токсикологические, биохимические, гематологические. Эксперименты на животных проведены с соблюдением правил биоэтики. Исследования осуществлялись в соответствии с техническими нормативными правовыми актами, руководствами. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием компьютерной программы Statistica 6.

Результаты и их обсуждение. На основании анализа методов ОЭСР по изучению эмбриотоксического действия установлено следующее.

Метод ОЭСР № 414 [2] предназначен для получения общей информации о воздействии химических веществ и продукции на их основе на беременных экспериментальных животных и развивающиеся организмы на пренатальной стадии.

Принцип метода заключается в том, что исследуемое вещество вводят беременным животным, начиная с момента имплантации до дня, предшествующего дню запланированного умерщвления животных, который должен быть как можно ближе ко дню нормальных родов и не приводящий к риску потери данных в результате досрочных родов. Изучается период органогенеза, преимплантационные эффекты и на протяжении всего периода беременности до кесарева сечения; после умерщвления женских особей изучают содержимое матки и оценивают изменения мягких тканей и скелета плода.

Результаты испытаний позволяют получить сведения об ответе материнской особи на вводимые дозы (количество животных до и после испытания, выживших, беременных животных, количество выкидышей и преждевременных родов (день гибели во время испытания, день наблюдения аномального клинического признака и его последующее развитие; масса тела и беременной матки; потребление пищи и воды (при необходимости); результаты аутопсии, значения NOAEL (No Observable Adverse Effects Level/минимальная действующая доза) токсичности для материнской особи и токсичности для развивающегося организма; показатели токсичности для развития помета с имплантатами, в т. ч. количество желтых тел; количество имплантаций, количество и процент живых и мертвых плодов и резорбций; количество и процент потерь до и после имплантации; показатели токсичности по дозам для развития помета с живым плодом (количество и процент живого потомства; соотношение полов; масса тела плода, пороки внешнего развития, мягких тканей и скелета, виды и случаи отдельных аномалий и других соответствующих изменений.

Исследование токсичности для пренатального развития позволяет получать информацию о влиянии повторного перорального воздействия вещества в период беременности. Результаты исследования необходимо рассматривать в совокупности с результатами испытаний субхронической, репродуктивной токсичности, токсикокинетических и других исследований.

Учитывая, что внимание уделяется как общей токсичности, так и токсичности для развивающегося организма, результаты исследования позволят разделять эффекты для развития организма, происходящие в отсутствие общей токсичности, и эффекты, проявляющиеся только на уровнях, которые также являются токсичными для материнских особей.

Метод ОЭСР № 415 [3] предназначен для получения информации о воздействии испытуемого вещества на репродуктивную функцию самцов и самок: функцию гонад, эстральный цикл, поведение во время спаривания, зачатие, роды, лактацию и отлучение от материнского питания; не универсален и может потребовать изменений при изучении веществ, вводимых ингаляционным путем; дает предварительную информацию о токсических эффектах испытуемого вещества на эмбриональное развитие, таких как неонатальные заболевания, смертность, поведение и тератогенез.

Принцип метода заключается в следующем: испытываемое вещество вводится нескольким группам самок (на протяжении двух полных эстральных циклов с целью выявления любых изменений, вызванных воздействием вещества на эстральной стадии) и самцов (на протяжении развития и по меньшей мере одного полного сперматогенного цикла — около 56 дней у мышей и 70 дней у крыс — с целью изучения влияния вещества на стадии сперматогенеза. Животные затем спариваются, испытываемое вещество вводится животным обоего пола на протяжении периода спаривания и затем только самкам в течение периода беременности и кормления.

В результате получают следующие данные: токсические реакции с указанием пола и дозы, включая фертильность, беременность и жизнестойкость; время гибели во время эксперимента; если животное выжило — время запланированного умерщвления или факт умерщвления по окончанию эксперимента; масса каждого потомка, значения средней и индивидуальной массы новорожденных по окончании испытания; токсические или другие эффекты на репродуктивную функцию, потомство и постнатальное развитие; даты наблюдения за каждым аномальным случаем и его последующее тече-

ние; масса тела животных; данные аутопсии; подробное описание данных микроскопического исследования; статистическая обработка результатов.

Исследование репродуктивной токсичности дает информацию об эффектах повторного орального воздействия вещества. Результаты исследования необходимо рассматривать совместно с результатами субхронического, тератогенного и других исследований. Экстраполяция результатов на людей действительна до определенной степени, результаты исследования могут дать полезную информацию о недействующих и допустимых уровнях воздействия на организм человека.

Метод ОЭСР № 416 [4] предназначен для получения информации о влиянии химических веществ на целостность и состояние мужской и женской репродуктивных систем, в т. ч. на функцию гонад, эстральный цикл, поведение во время спаривания, зачатие, беременность, роды, лактацию и отлучение от материнского питания; рост и развитие потомства; позволяет дать предварительную оценку токсического действия исследуемых веществ на эмбриональное и постэмбриональное развитие, а также на такие показатели, как неонатальные заболевания, смертность, поведение и тератогенез, и может служить руководством для последующих исследований.

Принцип метода заключается во введении исследуемого вещества с пищей, питьевой водой или через желудочный зонд в установленных дозах нескольким группам животных. Самцам доза вводится на протяжении развития и по меньшей мере одного полного сперматогенного цикла (около 56 дней у мышей и 70 дней у крыс) с целью выявить любое неблагоприятное воздействие на сперматогенез. Самкам материнского поколения (P) доза вводится в период роста и в течение нескольких полных эстральных циклов с целью выявления любых неблагоприятных воздействий исследуемого вещества на эстральный цикл. Исследуемое вещество вводят животным обоего пола на протяжении периода спаривания, а затем только самкам в течение периода беременности и кормления с целью выявления любых неблагоприятных воздействий исследуемого вещества на поведение во время спаривания, зачатия, беременности, родов и лактации. После отлучения от материнского питания вещество продолжают вводить потомству F1 во время его роста, во взрослом возрасте, при спаривании, рождении F2 поколения вплоть до отлучения от материнского питания с целью выявления любых неблагоприятных воздействий исследуемого вещества нарост и развитие потомства, а также неонатальные заболевания, смертность, поведение и тератогенез. Исследования в соответствии с процедурой проводят на всех животных на наличие признаков токсического действия исследуемого вещества на целостность и функциональное состояние мужской и женской репродуктивной систем, а также на рост и развитие потомства.

Полученные результаты позволяют установить NOAEL значения для матери и потомства; получить информацию о последствиях многократного воздействия вещества на всех этапах репродуктивного цикла, о репродуктивных параметрах, данные о развитии, росте и выживании потомства.

Результаты исследования необходимо интерпретировать в сочетании с результатами субхронического пренатального развития, токсикокинетики и других имеющихся данных исследований. Результаты данного исследования могут часто использоваться в оценке необходимости дополнительных испытаний химических веществ.

Экстраполяция результатов исследования на человека носит ограниченный характер. Наилучшим образом они могут быть использованы для получения информации об уровнях доз, не вызывающих негативные эффекты и допустимые уровни воздействия на человека.

Метод ОЭСР № 421 [5] используется для получения первоначальных данных по возможным воздействиям на репродуктивность и/или эмбрион, как на первоначальном этапе оценки токсикологических свойств химического вещества, так и по известным химическим веществам, вызывающим вопросы; может использоваться как часть ряда первоначальных скрининговых исследований для существующих химических веществ, по которым не имеется токсикологических данных; как исследование по поиску уровня дозы для более широких репродуктивных/эмбриональных исследований или для других значимых целей. Не обеспечивает полноту данных по всем аспектам репродуктивности и эмбрионального развития, т. к. предлагает только ограниченные средства для обнаружения послеродовых проявлений и воздействий. В связи с относительно малым количеством животных в дозируемых группах, избирательностью конечных целей и короткой длительностью исследования, этот метод не обеспечивает доказательств для однозначного утверждения об отсутствии воздействий и не служит доказательством абсолютной безопасности в отношении репродуктивности и эмбрионального развития. При отсутствии данных о других исследованиях на репродуктивную/эмбриональную токсичность положительные результаты применимы для первоначальной оценки опасности и способствуют принятию решений относительно необходимости и длительности дополнительного исследования.

Принцип метода заключается в том, что исследуемое вещество вводится градуированными дозами нескольким группам мужских и женских особей (минимум 2 недели перед и после спаривания, во время него). Учитывая ограниченный период дозирования мужских особей перед спариванием, тестикулярную токсичность оценивают не только по фертильности, но и проводят гистологические исследования яичек, позволяющие обнаружить воздействия на оплодотворяющую способность спермы и сперматогенез.

Женские особи получают дозы на протяжении всего исследования, не менее 54 дней, (как минимум 14 дней перед спариванием, до 14 дней — спаривание, 22 дня — беременность, 4 дня — кормление). В течение периода введения животных тщательно обследуют на предмет выявления признаков токсичности, проводится аутопсия.

Оценка данных включает соотношение доза-эффект, наличие аномалий, определение органов-мишеней, бесплодность, воздействие на репродуктивность и потомство, изменения массы тела, влияние на смертность и любые другие токсические проявления; гистопатологию яичек и придатков яичек необходимо рассматривать вместе с данными по фертильности.

Данный метод дает оценку репродуктивной/эмбриональной токсичности, связанной с введением повторяющихся доз. Он может показать необходимость дополнительного изучения и стать руководством по разработке дальнейших исследований.

Метод ОЭСР № 443 [6] предназначен для расширенного изучения репродуктивной токсичности на одном поколении с целью оценки специфических периодов жизни, не охваченных другими типами изучения токсичности, и выявления эффектов, которые могут быть результатом пре- и постнатального химического воздействия. Изучают данные по дру-

гим исследованиям, сперматогенез (гистопатология семенников) у самцов и эстральные циклы, подсчет фолликулов/созревание ооцитов, состояние яичников (гистопатология) у самок и пр.). Метод оценивает также пре- и постнатальные эффекты химических веществ по системной токсичности для беременных и кормящих самок и молодого и взрослого потомства, выявляет специфические органы-мишени у потомства, служит для получения и/или подтверждения информации о действии изучаемого вещества на целостность и работу репродуктивных систем взрослых самцов и самок; для определения неблагоприятных эффектов (NOAELs), минимальных уровней вещества, при которых наблюдаются неблагоприятные эффекты (LOAELs).

Принцип метода включает детальное изучение репродуктивной токсичности на одном поколении с описанием трех когорт F_1 животных: когорта 1 — оценивает показатели репродуктивности и развития потомства; эта когорта может быть расширена включением F_2 поколения; когорта —: оценивает потенциальный эффект воздействия химического вещества на развивающуюся нервную систему (нейротоксичногсть); когорта 3 — оценивает потенциальный эффект воздействия химического вещества на развивающуюся иммунную систему (иммунотоксичность).

При интерпретации результатов должна приниматься во внимание вся доступная информация о веществе и ранее проведенных исследований.

Для изучения эмбриотоксического действия с учетом положений ОЭСР №№ 414-416, 421 и 443 использовали 5 групп химических веществ: 1) лакокрасочный материал — краска ВД-АК-298; 2) композиция промышленной химии — антиоксидант TMQ; 3) композиция бытовой химии — гель для мытья посуды «Clean Tone»; 4) пестицид отечественного производства — гербицид Бутизан Стар/Butisan STAR 416, КС (д.в. Метазахлор, 333 г/л + Квинмерак, 83 г/л) по ТУ BY 100845648.002-2011 производства СП «Сельскохозяйственные услуги» ООО (РБ); 5) пестицид зарубежного производства — гербицид Майтус, ВГ (д.в. Римсульфурон, 250 г/кг) производства Sinochem Hebej Corporation (Sinochem Building, 707 Lianmeng Road, Shijiazhuang 050061, China).

Первичное изучение эмбриотоксического действия 5 групп химических композиций проводили на белых крысах по методу ОЭСР № 421, данных о возможном воздействии на репродуктивность не получено, что обусловило необходимость дальнейших исследований; по методу ОЭСР № 414 изучали показатели пренатальной токсичности — состояние материнского организма, гибель, структурные аномалии развития, статистически значимых изменений не выявлено; по методу ОЭСР № 415 изучали воздействие на репродуктивную функцию самок и самцов — функцию гонад, эстральный цикл, поведение во время спаривания, зачатие, роды, лактацию и отлучение от материнского питания, что позволило установить недействующие дозы (менее 1/100 от DL_{50}) и допустимые уровни воздействия на организм (число неразвившихся беременностей для материнского организма — пестициды отечественного производства); при изучении репродуктивной токсичности на двух поколениях лабораторных животных по методу ОЭСР № 416 при введении изучаемых веществ на всех этапах репродуктивного цикла не установлено негативных эффектов для родительских особей и двух поколений потомства; по методу ОЭСР № 443 при повторном введении изучали репродуктивную функцию самцов и самок и развитие потомства на 1 поколении с выявлением потенциальной нейротоксичности и иммунотоксичности, отрицательных эффектов в течение всех фаз репродуктивного цикла не установлено.

Таким образом, экспериментальные токсикологические исследования на белых крысах позволили установить различия в методологии проведения эксперимента по методам ОЭСР.

Метод ОЭСР № 414 предназначен для получения общей информации о воздействии химических веществ и продукции на беременных экспериментальных животных и развивающиеся организмы на пренатальной стадии и включает изучение воздействия на материнский организм, а также гибели, структурных аномалий или изменений развития плода, что позволяет установить как общие токсичные эффекты, так и эффекты на уровне материнских особей.

Метод ОЭСР № 415 предназначен для получения информации о воздействии испытуемого вещества на репродуктивную функцию самцов и самок: функцию гонад, эстральный цикл, поведение во время спаривания, зачатие, роды, лактацию и отлучение от материнского питания, что позволяет получить предварительную информацию о токсических эффектах испытуемого вещества на эмбриональное развитие — неонатальные заболевания, смертность, поведение и тератогенез; результаты исследований позволяют дать информацию о недействующих и допустимых уровнях воздействия на организм, экстраполяция результатов на людей действительна до определенной степени.

Метод ОЭСР № 416 предназначен для получения информации о репродуктивной токсичности изучаемого вещества на двух поколениях лабораторных животных — влияние на целостность и состояние мужской и женской репродуктивных систем, в т. ч. на функцию гонад, эстральный цикл, поведение во время спаривания, зачатие, роды, лактацию и отлучение от материнского питания, а также на рост и развитие потомства, что предоставляет информацию о последствиях многократного воздействия вещества на всех этапах репродуктивного цикла — репродуктивных параметрах, данных о развитии, росте и выживании потомства, которые используются в оценке необходимости дополнительных испытаний химических веществ; экстраполяция результатов на человека носит ограниченный характер, используется для получения информации об уровнях доз, не вызывающих негативные эффекты и допустимые уровни воздействия на человека.

Метод ОЭСР № 421 используется для получения первичных данных по возможным воздействиям на репродуктивность и/или эмбрион на первоначальной оценке токсических свойств химического вещества и не обеспечивает полноту данных по всем аспектам репродуктивности и эмбрионального развития, а предоставляет только ограниченные средства для обнаружения пред- и послеродовых воздействий, связанных с введением повторяющихся доз; результаты эксперимента могут показать необходимость дополнительных исследований.

Метод ОЭСР № 443 предназначен для расширенного изучения репродуктивной токсичности на одном поколении для получения информации о воздействии испытуемого вещества на репродуктивную функцию самцов и самок, а также на репродуктивную функцию и развитие потомства и при необходимости выявления потенциальной нейро- и иммунотоксичности вещества для потомства первого поколения, что позволяет получить информацию об эффектах повторного введения вещества в течение все фаз репродуктивного цикла.

Заключение. На основании исследований установлено, что изучение эмбриотоксического действия химического вещества может быть проведено по одной или нескольким экспериментальным схемам, детально прописанным в руководствах ОЭСР, а выбор предлагаемых схем исследований необходимо обосновывать в каждом конкретном случае, в зависимости от физико-химических свойств исследуемого вещества, результатов ранее проведенных исследований по изучению эмбриотоксических свойств, токсикодинамических и токсикокинетических показателей и поставленных в эксперименте целей и задач.

Литература

1. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. — Введ. 01.01. 1977. — М.: Госстандарт СССР, 1977. — 22 с.
2. Метод OECD TG № 414. Prenatal Developmental Toxicity Study (Руководство № 414 ОЭСР. Оценка токсического действия на пренатальное развитие): междунар. док.; разраб. Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD); принят 22.01.2001.
3. Метод OECD TG № 415. One-Generation Reproduction Toxicity Study (Руководство № 415 ОЭСР. Испытания по оценке репродуктивной токсичности на одном поколении): междунар. док.; разраб. Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD); принят 26.05.1983.
4. Метод OECD TG № 416. Two-Generation Reproduction Toxicity Study (Руководство № 416 ОЭСР. Исследование репродуктивной токсичности на двух поколениях): междунар. док.; разраб. Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD); принят 22.01.2001.
5. Метод OECD TG № 421. Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (Руководство № 421 ОЭСР. Оценка репродуктивной/эмбриональной токсичности скрининговым методом): междунар. док.; разраб. Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD); принят 27.07.1995.
6. Метод OECD TG № 443. Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (Руководство № 443 ОЭСР. Расширенное изучение репродуктивной токсичности на одном поколении: междунар. док.; разраб. Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD); принят 28.07.2011.

STUDY ON METHODS OF EMBRYOTOXIC OECD. FEATURES AND LIMITATIONS

Jurkiewic E.S., Ilyukova I.I., Popel A.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Now in the world more than 10 million chemicals and their connections are synthesized and registered in CAS system (Chemical Abstracts Service). About 70 thousand are brought in the International register as potentially toxic and about 1 thousand — as highly toxic substances. The regulations of the EU of REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) stated presence about 150 thousand chemical compounds from which only 15% are in a varying degree studied in the toxicological plan. Development of preventive and preventive measures requires existence of reliable information about properties of chemical production [1].

One of obligatory requirements of the international standards is determination of danger of chemical production to health of the person at which studying the tests by determination of dangerous properties which are carried out according to the scientific principles recognized at the international level can be used.

For the purpose of harmonization of national regulations with accepted in the European Union it is necessary to estimate scientifically toxicological indicators according to safety of chemical production, to acquire the estimates given on studying of distinctions in procedure, by comparison with national, the used methodical approaches on testing of production, to develop toxicological methods of research and normative and technical base for an assessment of chemical production in Republic of Belarus on the methods recognized by the international community [2–5].

Keywords: fetotoxic effects, methods of the OECD, chemical products, international requirements.

Поступила 29.06.2015

ИЗУЧЕНИЕ РАЗДРАЖАЮЩЕГО/РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА КОЖУ И СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ ПО МЕТОДАМ ОЭСР. СТРАТЕГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ

Юркевич Е.С., Ильюкова И.И., Щербинская Е.С.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Стратегия проведения испытаний по изучению раздражающего/разъедающего действия на кожу и слизистые, разработанная и рекомендованная организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) для испытаний в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС), предлагается к использованию до начала исследований *in vivo*.

Новые вещества рекомендуется исследовать поэтапно с целью пополнения научной базы данных о раздражающих/разъедающих (коррозионных) свойствах вещества. Использование различных тестовых стратегий или процедур, как и принятие решений об исключении ряда из них из поэтапного тестирования, должно быть оправдано. Если невозможно определить раздражение/разъедание (коррозию) кожи или глаз путем анализа доступной информации в соответствии с последовательной стратегией тестирования, целесообразно провести исследование *in vivo* при однократном воздействии на кожу и/или слизистые оболочки животных.

Использование стратегии при гармонизации национальных нормативных актов с принятыми в Евросоюзе является оправданным и обязательным, позволит при наличии необходимой информации об исследуемом веществе избежать не-

нужных испытаний с использованием животных и минимизировать любые явления, которые могут привести к тяжелым последствиям для животных [2, 3].

Ключевые слова: раздражение, разъедание/коррозия, методы ОЭСР, стратегия проведения испытаний.

Введение. Многообразие химических веществ, обращающихся в среде обитания, различие в их химической структуре и физических и химических свойствах, трудности управления риском химических воздействий превратили химические соединения в реальную угрозу выживания человека и живой природы. Глобализация химической опасности требует интеграции международных усилий в создании единой системы химической безопасности, где большое значение имеет токсикологическое изучение химических веществ, особенностей их действия, а также профилактика и лечение отравлений [1, 4].

В настоящее время наиболее адекватными и признаваемыми в мире являются методы токсикологических исследований, выполняемые в соответствии с требованиями ОЭСР. С целью гармонизации национальных нормативных актов с принятыми в Евросоюзе необходимо научно оценить токсикологические показатели по оценке безопасности химической продукции, наработать данные по изучению различий в процедуре оценки путем сравнения с национальными методическими подходами по тестированию продукции [2, 3].

Наша страна имеет тесные экономические, социально-политические и культурные связи со многими европейскими странами, поэтому наличие современной нормативно-технической базы и возможность проведения токсикологических исследований химической продукции общепризнанными международными методами является актуальной задачей.

Цель исследования — разработка гармонизированных с международными требованиями методов по изучению раздражающего/разъедающего действия на кожу и слизистые оболочки животных на основании стратегии проведения испытаний, используемой ОЭСР, необходимых для изучения безопасности химической продукции, производимой предприятиями Республики Беларусь, при разработке паспортов безопасности продукции (MSDS), отчетов о химической безопасности продукции для внесения в реестр, при подтверждении соответствия химической продукции требованиям Технических регламентов Таможенного союза, для классификации и маркировки химической продукции в соответствии с требованиями СГС, что особенно актуально в связи с перспективой вступления стран-участниц Таможенного и Евразийского союза в ВТО.

В процессе работы решались следующие задачи: изучить токсикологические методы, используемые ОЭСР, по оценке раздражающего/разъедающего действия химической продукции на кожу и слизистые оболочки животных; разработать программы исследований данным методом с использованием стратегии проведения испытаний ОЭСР; подготовить схему по объективной интерпретации результатов, основанную на использовании классификации глазных и кожных поражений.

Материалы и методы. Материалами исследований являлись группы наиболее широко используемых химических соединений — лакокрасочная продукция, пестициды отечественного и зарубежного синтеза, химические композиции бытовой и промышленной химии. В качестве методов были использованы основные руководства ОЭСР по изучению раздражающего/разъедающего действия: оценка острого раздражающего/разъедающего действия на кожу [2], оценка острого раздражающего/разъедающего (коррозионного) действия на слизистые оболочки глаз [3].

В исследовании использовали стратегию проведения испытаний по изучению раздражающего/разъедающего действия на кожу и слизистые оболочки, рекомендованную ОЭСР. Эксперименты на животных проведены с соблюдением правил биоэтики. Исследования осуществлялись в соответствии с действующими техническими нормативными правовыми актами, руководствами. Оценка и интерпретация полученных результатов проведена с использованием классификации глазных и кожных поражений.

Результаты и их обсуждение. На основании изучения и анализа методов ОЭСР по изучению острого раздражающего/разъедающего действия на кожу и слизистые установлено следующее.

Метод ОЭСР № 404 [2] предполагает использовать всю имеющуюся информацию об испытываемом веществе с целью избежать ненужных экспериментов на подопытных животных перед тем, как начать исследование *in vivo* разъедающего/раздражающего воздействия вещества; позволяет получить недостающие данные в ходе последовательных исследований; рекомендует последовательное, а не одномоментное нанесение трех повязок с испытываемым веществом на животное в предварительных испытаниях *in vivo*; исследования *in vivo* не предпринимаются до тех пор, пока не собраны, не рассмотрены и не взвешены все доступные данные о раздражающих/разъедающих свойствах вещества

Факторы стратегии испытаний по изучению раздражающего/разъедающего действия на кожу:

Шаг 1. Оценка существующих данных о воздействии на человека и животных. Рассматривают и учитывают существующие данные о воздействии на человека (клинические или профессиональные испытания, истории клинических случаев) и животных (одиночные или повторяющиеся испытания на кожную токсичность), в частности, информацию по воздействии на кожу. Вещества с имеющимися доказательствами разъедающих (коррозионных) или раздражающих свойств испытаниям in vivo не подвергают.

Шаг 2. Анализ взаимосвязи структура-активность (SAR). Для получения информации о наличии разъедающего (коррозионного) или раздражающего действия вещества рассматривают результаты испытаний веществ со схожей структурой, при этом наличие у них отрицательных эффектов не является доказательством отсутствия разъедающего (коррозионного) или раздражающего действия вещества.

Шаг 3. Физико-химические свойства и химическая реакционная способность. Вещества с экстремальными значениями pH (≤2 и ≥11,5) относят к едким разъедающим (коррозионным) для кожи; в случаях, когда буферная емкость показывает отрицательный результат, его подтверждают дальнейшими исследованиями с использованием подтвержденных или общепризнанных *in vitro* или *ex vivo* тестов (см. шаг 5 и 6).

Шаг 4. Кожная токсичность. Доказанная токсичность вещества при поступлении через кожу затрудняет изучение разъедающих (коррозионных) и раздражающих свойств *in vivo*, т. к. наносимое на кожу количество вещества может значительно превышать токсичную дозу и привести к гибели и тяжелым поражениям животных. При отсутствии на кроликах-

альбиносах разъедания (коррозии) или раздражения кожи на предельной дозе 2000 мг/кг массы животного дополнительные исследования не проводят. При наличии неполной информации о кожных поражениях при оценке острой кожной токсичности проводят исследования на других видах животных с иными чувствительным реакциям. При отрицательных результатах дермальной токсичности на кроликах вещество не является разъедающим (коррозионным) или раздражающим.

Шаги 5 и 6. Результаты in vitro или ex vivo испытаний. Вещества с положительными разъедающими (коррозионными) или сильными раздражающими свойствами в общепринятых *in vitro* или *ex vivo* испытаниях не тестируют на животных, заведомо предполагая наличие этих свойств и *in vivo*.

Шаги 7 и 8. In vivo испытания на кроликах. Испытания начинают с исследования на одном животном, при положительных результатах дальнейшие испытания не проводят. Отрицательные реакции, полученные на одном животном, обязательно подтверждают на двух дополнительных животных с периодом экспозиции 4 ч (тест проводят последовательно или одновременно).

Принцип метода: испытываемое вещество наносится на кожу животного однократно; необработанная кожа служит контролем. Степень раздражения/разъедания (коррозии) тщательно фиксируют. Продолжительность исследования должна быть достаточной для оценки процесса обратимости/необратимости наблюдаемых результатов.

Градация кожных реакций неизбежно является субъективной. Для классификации кожных реакций и интерпретации результатов привлекают персонал, обученный используемой системе оценок (таблица 1).

Таблица 1. — Классификация кожных реакций

Образование эритемы и отека	Уровень классификации
Отсутствие эритемы	0
Слабая эритема (едва заметная, розоватый тон)	1
Умеренно-выраженная эритема (розовато-красный тон)	2
Выраженная эритема (красный тон)	3
Резко выраженная эритема (говяжья краснота) — образование ожога, препятствующего классификации эритемы (ярко-красный тон)	4
Возможный максимум	4
Отсутствие отека	0
Слабый отек (едва заметный)	1
Умеренный отек (область отека хорошо различима за счет определенной припухлости)	2
Выраженный отек (припухлость примерно на 1 мм)	3
Резко выраженный отек (припухлость более 1 мм и выход отека за границы области экспозиции)	4
Возможный максимум	4

Метод ОЭСР № 405 [3] позволяет определить степень раздражения вещества при однократном воздействии; выполняется после анализа доступной существующей информации о веществе. При недостатке данных проводят последовательные испытания. Стратегия испытаний включает подтвержденные и общепризнанные испытания *in vitro*. Тесты *in vivo* по оценке разъедания (коррозии) или раздражения кожи используют для предположения возможного эффекта до проведения теста *in vivo* на глазах.

Испытания на животных *in vivo* не проводят до выяснения всех доступных данных о потенциальных раздражающих или разъедающих (коррозионных) свойствах вещества: результаты исследований на человеке и/или лабораторных животных, у веществ со схожей структурой или их смесей, кислотности или щелочности вещества, результаты исследований *in vitro* и *ex vivo*. Перед проведением теста *in vivo* на слизистых оболочках проводят и оценивают исследования на коже. При наличии доказанных эффектов — исследования не проводят. При невозможности использования последовательной стратегии проводят исследования *in vivo* по изучению раздражения и разъедания (коррозии) глаз. Предпочтительна последовательная стратегия испытаний, включающая проведение *in vitro* или *ex vivo* испытаний по определению раздражающих или разъедающих (коррозионных) свойств.

Факторы стратегии испытаний по изучению раздражающего/разъедающего действия на глаза:

Шаг 1. Оценка существующих данных о воздействии на человека и животных. Учитывают данные о воздействии на человека (клинические или профессиональные испытания, истории клинических случаев) и животных (одиночные или повторяющиеся испытания на слизистые оболочки глаза). Вещества с доказанными эффектами не вводят в глаза животному и считают раздражающими и/или разъедающими (коррозионными) для глаз. Вещества с известным доказательствами отрицательных и положительных эффектов испытаниям *in vivo* не подвергают.

Шаг 2. Анализ взаимосвязи структура-активность (SAR). Учитывают эффекты веществ со схожей структурой и доказанного действия на глаза человека и животных — испытания не проводят. Отрицательные результаты веществ со схожей структурой должны быть доказаны в рамках последовательной стратегии. Подходы SAR используют для выявления раздражающих/разъедающих (коррозионных) воздействий на кожу и глаза.

Шаг 3. Физико-химические свойства и химическая реакционная способность. Вещества с экстремальными значениями pH (≤2 и ≥11,5) относят к едким разъедающим (коррозионным) для глаз, учитывают буферную емкость, отсутствие эффектов подтверждают дальнейшими исследованиями *in vitro* или *ex vivo* тестов (см. шаг 5 и 6).

Шаг 4. Рассмотрение другой существующей информации. Оценивают всю информацию о соматической токсичности при поступлении через кожу, острую кожную токсичность. При доказанной токсичности для кожи исследования на глазах не проводят и считают, что вещество будет опасным для глаз. Данную информацию рассматривают между 2 и 3-м этапами.

Шаги 5 и 6. Результаты in vitro или ex vivo испытаний. Вещества с сильными раздражающими или разъедающими (коррозионными) свойствами по методам *in vitro* или *ex vivo* для кожи или глаз не тестируют, предполагая, что их опасное воздействие и *in vivo*. При отсутствии испытаний *in vitro* или *ex vivo* приступают к этапу 7, пропуская этапы 5 и 6.

Шаг 7. Оценка in vivo раздражающих/разъедающих (коррозионных) свойств вещества для кожи. Испытания *in vivo* начинают с исследования на одном животном. При положительном действии на кожу испытания прекращают, отрицательные эффекты подтверждают на двух животных (через 4 ч, последовательно или одновременно). Наличие раздражающего или разъедающего (коррозионного) действия на кожу признается таковым же и для глаз. *In vivo* испытание на кроликах начинают на одном животном. При положительном эффекте — дальнейшие испытания не проводят, при отрицательном тесте — подтверждают эффект на двух дополнительных животных (таблица 2).

Таблица 2. — Стратегия проведения испытаний на раздражение/коррозию глаз и оценка результатов

Показатели	Верхний предел	Итог
1. Существующие данные для человека и животных о воздействии на глаза		
Тяжелые поражения глаз	Наличие разъедающих (коррозионных) свойств	Испытания не нужны
Раздражение глаз	Наличие раздражающих свойств	Испытания не нужны
Отсутствие раздражения или разъедания (коррозии) глаз	Отсутствие раздражающих или разъедающих (коррозионных) свойств	Испытания не нужны
Существующие данные для человека и животных о воздействии на кожу		
Разъедание (коррозия) кожи	Принимается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Испытания не нужны
Тяжелое раздражение кожи	Принимается раздражающим для глаз	Испытания не нужны
2. Проведение оценки SAR коррозии/раздражения глаз		
Предсказание тяжелых поражений глаз	Вещество считается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Испытания не нужны
Предсказание появления раздражения глаз	Вещество считается обладающим раздражающими свойствами для глаз	Испытания не нужны
Предсказание разъедания (коррозии) для кожи	Вещество принимается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Испытания не нужны
3. Измерение pH (оценка буферной емкости, если это существенно)		
pH≤2 или pH≥11,5 (с большой буферной емкостью, если это существенно)	Вещество принимается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Испытания не нужны
2<pH<11,5 или pH≤2 или pH≥11,5 (с низкой или отсутствующей буферной емкостью, если это существенно)		
4. Оценка соматической токсичности при поступлении перкутанным путем		
Очень токсичное в концентрациях для испытания на глазах	Вещество будет слишком токсичным для испытания	Испытания не нужны
5. Проведение подтвержденных и общепризнанных испытаний *in vitro* и *ex vivo* по определению разъедающих (коррозионных) свойств при воздействии на глаз		
Разъедающая (коррозионная) реакция	Вещество признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Не обладает разъедающими (коррозионными) свойствами	Вещество не обладает разъедающими (коррозионными) свойствами или *in vitro* и *ex vivo* испытания не доступны	
6. Проведение подтвержденных и общепризнанных испытаний *in vitro* и *ex vivo* по определению раздражающих свойств при воздействии на глаз		
Реакция раздражения	Вещество признается обладающим раздражающими свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Не обладает раздражающим действием	Вещество не является раздражающим или *in vitro* и *ex vivo* испытания на раздражение глаз не доступны	
7. Экспериментальная оценка *in vivo* раздражения/разъедания (коррозии) кожи		
Коррозионная или тяжелая реакция раздражения	Признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Не вызывает разъедание (коррозию) или тяжелое раздражение кожи	Не признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется

Окончание таблицы 2

Показатели	Верхний предел	Итог
8. Проведение исходного теста *in vivo* на глаза кролика с использованием одного животного		
Тяжелые поражения глаз	Вещество признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Отсутствие серьезных поражений или реакций	Вещество не признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
9. Проведение подтверждающего теста с использованием одного или двух дополнительных животных		
Разъедание (коррозия) или раздражение	Признается разъедающим (коррозионным) или раздражающим для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Отсутствие разъедания (коррозии) или раздражения	Признается не обладающим разъедающими (коррозионными) или раздражающими свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется

Принцип метода: исследуемое вещество вводят однократно в один глаз подопытного животного. Глаз, который не подвергается воздействию вещества, используется в качестве контрольного. Степень разъедания (коррозии) или раздражения глаза оценивается путем подсчета баллов, оценивающих реакцию конъюнктивальной, роговой и радужной оболочек на определенных временных стадиях. Также для полной оценки воздействий регистрируются любые другие реакции глаз и негативные соматические проявления. Продолжительность исследования должна быть достаточной для оценки обратимости или необратимости воздействий. Животные, демонстрирующие признаки тяжелого недомогания и/или боли, на любой стадии испытания должны быть умерщвлены, а вещество оценено соответствующим образом.

Реакции раздражения глаза должны быть оценены с учетом природы и тяжести поражений, а также их обратимости или недостаточной обратимости. Индивидуальная реакция не является абсолютным стандартом проявления раздражающих свойств вещества, поэтому также должны быть оценены и другие эффекты воздействия тестируемого материала. Индивидуальные реакции должны рассматриваться как опорные величины, имеющие значение только в сочетании с полным описанием и оценкой всех наблюдений (таблица 3).

Таким образом, кожно-раздражающие реакции должны быть оценены с учетом природы и тяжести поражений, а также их обратимости или недостаточной обратимости. Индивидуальная реакция не является абсолютным стандартом проявления раздражающих свойств вещества, поэтому также должны быть оценены и другие эффекты от воздействия тестируемого материала. Обратимость кожных поражений должна рассматриваться исходя из оценки реакции раздражения. При наличии алопеции, гиперкератоза, гиперплазии и шелушения, сохраняющихся до конца 14-дневного срока наблюдения, исследуемое вещество должно быть признано раздражающим.

Таблица 3. — Классификация глазных поражений

Степень поражения	Уровень классификации
Роговая оболочка Мутность: степень мутности (по наиболее затемненной области)	
Отсутствие язв и мутности	0
Разрозненные или рассеянные области мутности (отличные от легкой матовости или обычного блеска); элементы радужной оболочки видны хорошо	1
Легко различимая полупрозрачная область; элементы радужной оболочки слегка затенены	2
Перламутровая область; элементы радужной оболочки не видны; размер зрачков едва различим	3
Матовая область; радужная оболочка не различима сквозь мутность	4
Возможный максимум	4
Радужная оболочка	
Обычная	0
Явно заметные рубцы, скопления, припухлость, умеренная околороговичная гиперемия или инъекция, реакция радужной оболочки на свет (замедленная реакция считается эффектом)	1
Кровотечение, серьезное разрушение, отсутствие реакции на свет	2
Возможный максимум	
Конъюнктивальная оболочка Покраснение (относится к пальпербальной и бульбарной конъюнктивальной оболочкам, исключая роговую и радужную оболочки)	
Обычная	0
Некоторые кровеносные сосуды переполнены кровью (инъекция)	1
Рассеянный, кровавый цвет; некоторые сосуды с трудом различимы	2

Окончание таблицы 3

Степень поражения	Уровень классификации
Рассеянная говяжья краснота	3
Возможный максимум	3
Хемоз Припухлость (относится к векам и мигательным оболочкам)	
Обычная	0
Некоторая припухлость, больше обычной	1
Очевидная припухлость, частичный выворот века	2
Припухлость, веки наполовину закрыты	3
Припухлость, веки закрыты более чем наполовину	4
Возможный максимум	4

Экстраполяция результатов исследований раздражения глаз у животных на человека возможна в ограниченной степени. Во многих случаях кролики-альбиносы более чувствительны к коррозии и раздражению глаз, чем люди. Следует уделять внимание тому, чтобы на интерпретацию результатов не повлияло раздражение, являющееся результатом вторичной инфекции.

Заключение. На основании исследований установлено, что использование стратегии проведения испытаний по изучению раздражающего/разъедающего действия на кожу и слизистые является оправданным и обязательным и позволит избежать ненужных испытаний с использованием животных и минимизировать явления, которые могут привести к тяжелым последствиям для животных.

Литература

1. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. — Введ. 01.01. 1977. — М.: Госстандарт СССР, 1977. — 22 с.

2. Метод OECD TG № 404 «Acute Dermal Irritation/Corrosion» (ОЭСР Руководство № 404 «Острое раздражающее/разъедающее действие на кожу»): междунар. док.; разраб. Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD); принят 24.04.2002.

3. Метод OECD TG № 405 «Acute Eye Irritation/Corrosion» (ОЭСР Руководство № 405 «Острое раздражающее/разъедающее (коррозионное) действие на слизистые оболочки глаз»): междунар. док.; разраб. Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD); принят 24.04.2002.

4. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 14.12.2004. — Минск, 2004. — 43 с.

STUDY ON METHODS OF EMBRYOTOXIC OECD. FEATURES AND LIMITATIONS

Jurkiewic E.S., Ilyukova I.I., Shcherbinskaya E.S.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Strategy of carrying out tests for carrying out the irritating/corroding action (further-strategy) on skin and mucous, developed and recommended by the Orgazation for economic Cooperation and Development (OECD) for carrying out test it agrees to system of classification of danger and marking of chemical production (SGS) Coordinated at the global level, it is recommended to use prior to the researches *in vivo*.

Use of strategy at harmonization of national regulations with accepted in the European Union is justified and obligatory and will allow to avoid, in the presence of necessary information on the studied substance, unnecessary test with use of animals and to minimize any test which can lead to serious consequences for animals.

Keywords: irritation, corrosion, methods of OECD, strategy of carrying out tests.

Поступила 29.06.2015

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ГРУНТОВЫХ ВОД ФУНГИЦИДАМИ РАЗНЫХ КЛАССОВ И ПРОГНОЗ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ КОНТАМИНИРОВАННОЙ ВОДЫ

Антоненко А.Н., Вавриневич Е.П., Коршун М.М., Омельчук С.Т.

Институт гигиены и экологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Реферат. Актуальность загрязнения грунтовых вод, в т. ч. фунгицидами, на сегодняшний день является актуальной проблемой экологии и охраны здоровья. Существует множество методик оценки риска загрязнения грунтовых вод, но ни одна из них не дает оценку риска для здоровья человека при употреблении такой воды. Нами была разработана методика комплексной оценки вероятного негативного влияния на организм человека пестицидов при их вымывании в грунтовые воды, которая основана на сравнении максимально возможной концентрации вещества в воде с ее допустимым суточным поступлением с водой.

Ключевые слова: грунтовые воды, фунгициды, риск, прогнозирование, здоровье.

Введение. Стабильный рост численности населения и его потребностей привели к активному развитию промышленного комплекса и сельского хозяйства и, как следствие, увеличению загрязнения окружающей среды экотоксикантами.

Среди факторов, которые приводят к неблагоприятной ситуации с состоянием здоровья населения Украины и Беларуси, одно из важных мест занимают минеральные удобрения и средства защиты растений [1, 2]. Следует отметить, что для 70% населения сел и поселков Украины и около 65% других стран Европы основным источником водоснабжения являются грунтовые воды, которые имеют наибольшую вероятность загрязнения пестицидами [1, 2].

Фунгициды широко используют в мировом сельском хозяйстве. Так, в 2014 г. в Украине было зарегистрировано и перерегистрировано 330 фунгицидов, в Беларуси —122 [3, 4]. Наиболее распространенными и перспективными из них, защищающими сельскохозяйственные культуры, являются триазолы, стробилурины, цианопирролы, этилен-бис-дитиокарбаматы, пиразолкарбоксамиды, анилинопиримидины, пиразолкарбоксамиды [3, 4].

Однако следует отметить, что особенностью использования фунгицидов является их двух- и трехкратное применение для защиты сельскохозяйственных культур в течение одного периода вегетации, что может привести к накоплению указанной группы пестицидов в объектах окружающей среды (в частности в почве с последующей миграцией в грунтовые воды).

Цель исследования — сравнительная оценка риска загрязнения грунтовых вод Украины и других стран Европы наиболее распространенными фунгицидами, а также разработка оптимальной методики оценки риска неблагоприятного воздействия этих веществ на здоровье человека при употреблении загрязненной ими воды.

Материалы и методы. Нами были изучены наиболее перспективные представители широко используемых в сельском хозяйстве химических классов фунгицидов:

- триазолы (дифеноконазол, тебуконазол);
- стробилурины (пираклостробин, азоксистробин);
- цианопиррол (флудиоксонил);
- этилен-бис-дитиокарбаматы (метирам, манкоцеб);
- анилинопиримидины (ципродинил, пириметанил);
- пиразолкарбоксамиды (флуксапироксад, изопиразам).

Информация об основных физико-химических свойствах применяемых фунгицидов приведена в таблице 1 [5].

Параметры стойкости исследуемых фунгицидов в почвенно-климатических условиях изучены в различных регионах Украины: Полесье (Киевская область), Лесостепь (Винницкая, Киевская, Полтавская, Черкасская области) и Степь (Одесская, Херсонская области). Приведены результаты собственных натурных исследований, проведенных в течение последних 10 лет в Институте гигиены и экологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца.

Прогнозирование миграции фунгицидов в грунтовые воды осуществляли по индексу потенциального вымывания (GUS — Groundwater Ubiquity Score) [6], который рассчитывали по формуле:

$$\mathrm{GUS} = \log DT_{50} \times [4 - \log K_{oc}],$$

где T_{50} — стабильность в почве, сутки;

K_{oc} — коэффициент сорбции органическим углеродом.

Если величина GUS >2,8 — пестицид вероятно вымывается в грунтовые воды; если <1,8 —вероятно не вымывается в грунтовые воды; 1,8–2,8 — возможность вымывания незначительна.

Также специалистами Агентства по защите окружающей среды (EPA) США и специалистами во всем мире широко используется скрининг-модель SCI-GROW (скрининг концентрации в грунтовых водах) [7] для определения потенциального риска для окружающей среды и здоровья человека при употреблении воды, содержащей пестициды.

SCI-GROW-оценка учитывает скорость деградации вещества в почве, коэффициент сорбции органическим углеродом, норму расхода и кратность использования пестицида и показывает максимально возможную концентрацию вещества (мг/л) в грунтовых водах при норме расхода 1 кг/га или 1 л/га. Методики оценки данного показателя не существует.

Результаты и их обсуждение. Результаты математического моделирования данных натурных исследований, проведенных в почвенно-климатических условиях Украины, позволили рассчитать период полуразрушения исследуемых соединений в почве (T_{50}) (таблица 2). Статистическая обработка полученных результатов показала, что T_{50} в почве веществ одного химического класса не отличались, что дало возможность рассчитать средний показатель T_{50} для класса триазолов 31,6±0,6 сут, стробилуринов — 11,5±0,6 сут, этилен-бис-дитиокарбаматов — 7,33±0,2 сут, цианопирролов — 14,1±0,4 сут, анилидов — 11,7±1,2 сут, анилинопиримидинов — 11,7±0,6 сут, пиразолкарбоксамидов — 12,1±0,4 сут.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что особенности химической структуры и физико-химические свойства исследуемых веществ одного химического класса не влияют на скорость их метаболизма в почве. Также полученные данные показывают, что наиболее стойкими в объектах агроценоза оказались триазолы. Расхождения значений T_{50} триазолов в почве по сравнению со стойкостью фунгицидов других классов достоверны по t-критерию Стъюдента ($p \leq 0,05$).

Учитывая, что при применении фунгицидов основным источником загрязнения грунтовых вод является собственно почва, нами была проведена оценка риска вероятного загрязнения грунтовых вод путем использования показателя GUS в почвенно-климатических условиях Украины и других стран Европы (таблица 2).

Таблица 1. — Физико-химические свойства исследуемых веществ [5]

Торговое название	Химическое название (IUPAC)	lg P Kow	Растворимость в воде, мг/л	K_{oc}	Давление паров, Hg mm
Триазолы					
Дифеноконазол	3-хлор-4-[(2RS,4RS;2RS,4SR)-4-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-2-ил] фенил 4-хлорфенил эфир	4,2	15,0	3760	9×10^{-10}
Тебуконазол	(RS)-1-р-хлорфенил-4,4-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)пентан-3-ол	3,7	32,0	769	1×10^{-8}
Стробилурины					
Пираклостробин	метил {2-[1-(4-хлорфенил)пиразол-3-илоксиметил]фенил}(метокси)карбамат	3,99	1,9	9304	$1,95\times10^{-10}$
Азоксистробин	метил (E)-2-{2-[6-(2-цианофенокси)пиримидин-4-илокси]фенил}-3-метоксиакрилат	2,5	6,7	589	$7,5\times10^{-8}$
Этилен-бис-дитиокарбаматы					
Метирам	цинка аммониат этиленбис(дитиокарбамат)-поли(этилентиурам дисульфид)	1,76	2,0	998	$7,5\times10^{-7}$
Манкоцеб	марганец этиленбис(дитиокарбамат) (полимер) комплекс с солью цинка	1,33	6,2	500000	$9,75\times10^{-8}$
Цианопиррол					
Флудиоксонил	4-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)-1H-пиррол-3-карбонитрил	4,12	1,8	145600	$2,9\times10^{-9}$
Анилинопиримидины					
Ципродинил	4-циклопропил-6-метил-N-фенилпиримидин-2-амин	4,5	13,0	2277	$3,82\times10^{-8}$
Пириметанил	N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)анилин	2,84	0,121	301	$1,65\times10^{-7}$
Пиразолкарбоксамиды					
Флуксапироксад	3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифторбифенил-2-илl)пиразол-4-карбоксамид	3,13	3,44	728	$2,7\times10^{-6}$
Изопиразам	смесь 2 изомеров 3-(дифторметил)-1-метил-N-[(1RS,4SR,9RS)-1,2,3,4-тетрагидро-9-изопропил-1,4-метаннафтален-5-ил]пиразол-4-карбоксамид и 2 изомеров 3-(дифторметилl)-1-метил-N-[(1RS,4SR,9SR)-1,2,3,4-тетрагидро-9-изопропил-1,4-метаннафтален-5-ил]пиразол-4-карбоксамид	4,25	0,55	2416	$1,3\times10^{-4}$

Установлено, что при использовании триазолов, стробилуринов, этилен-бис-дитиокарбаматов, цианопирролов, анилинопиримидинов, анилидов, пиразолкарбоксамидов в почвенно-климатических условиях Украины риск загрязнения грунтовых вод низкий, т. к. во всех случаях GUS был <1,8. Риск вымывания тебуконазола, азоксистробина, пириметанила, флуксапироксада из почв других европейских стран незначителен, для остальных веществ — такой же, как и в почвенно-климатических условиях Украины [5].

Согласно Pesticide Properties Data Base, более высокие значения GUS, вероятно, связаны с большей стойкостью исследуемых веществ в почвах Северной и Западной Европы. Следует отметить, что ни для одного из веществ риск загрязнения грунтовых вод не является высоким.

Несмотря на различия значений GUS в почвенно-климатических условиях Украины и других стран Европы, ни для одного из исследуемых веществ нет высокого риска загрязнения грунтовых вод.

Указанный индекс оценки имеет ряд недостатков. Во-первых, для веществ с коротким периодом полуразрушения и/или большими значениями коэффициента сорбции органическим углеродом получаются отрицательные значения показателя. Во-вторых, по данному показателю можно оценить проникновение пестицида в грунтовые воды, но невозможно дать достоверную оценку его вредного влияния на организм человека при употреблении такой воды.

Таблица 2. — Условия использования, параметры стойкости и миграции в грунтовые воды исследуемых пестицидов

Действующее вещество	Максимальная норма расхода действующего вещества, кг/га	T_{50}[1] почва, сут	T_{50}[2] почва, сут	ДСП[1], мг/сут	ДСП с водой, мг/сут	ДСП[2], мг/сут	GUS[1]	GUS[2]	SCI-GROW[1] (мкг/л) при норме расхода 1 кг/га	SCI-GROW[1] (мкг/л) при фактической норме расхода	SCI-GROW[2] (мкг/л) при норме расхода 1 кг/га
Дифеноконазол	0,250	31,3±1,7	85 (20–265)	0,6	0,12	0,12	0,99	0,9	$1,00\times10^{-2}$	$7,50\times10^{-3}$	$1,79\times10^{-2}$
Тебуконазол	0,175	32,3±0,6	47,1 (25,8-91,6)	1,8	0,36	1,8	1,68	2,0	$1,89\times10^{-2}$	$9,93\times10^{-3}$	$2,77\times10^{-1}$
Пираклостробин	0,100	10,7±0,8	32 (8–55)	1,8	0,36	1,8	0,032	0,05	$1,78\times10^{-3}$	$5,34\times10^{-4}$	$5,52\times10^{-3}$
Азоксистробин	0,200	10,5±0,4	180,7 (120,9-261,9)	12,0	2,40	1,8	1,26	2,60	$1,23\times10^{-2}$	$7,38\times10^{-3}$	$1,98\times10^{-1}$
Метирам	1,750	7,1±0,3	7 (~7)	1,8	0,36	1,2	0,88	0,00	$4,74\times10^{-2}$	$2,49\times10^{-1}$	$5,35\times10^{-3}$
Манкоцеб	1,625	7,5±0,2	18 (1)	3,0	0,60	0,3	-1,44	-1,00	$3,90\times10^{-2}$	$1,90\times10^{-1}$	$2,84\times10^{-6}$
Флудиоксонил	0,250	14,1±0,4	20,5 (8–43)	22,2	4,44	0,9	-1,33	-2,48	$3,00\times10^{-3}$	$2,25\times10^{-3}$	$5,35\times10^{-3}$
Ципродинил	0,375	12,3±0,8	45 (11–98)	1,8	0,36	1,8	0,70	1,01	$9,38\times10^{-3}$	$1,06\times10^{-4}$	$2,33\times10^{-2}$
Пириметанил	0,480	11,0±0,8	29,5 (23–54)	10,2	2,04	1,2	1,58	2,65	$4,33\times10^{-2}$	$6,24\times10^{-2}$	$1,90\times10^{-1}$
Флуксапироксад	0,063	11,3±1,8	151 (53–424)	1,2	0,24	1,2	1,70	2,57	$2,59\times10^{-3}$	$4,90\times10^{-4}$	$1,85\times10^{-1}$
Изопиразам	0,150	12,5±0,7	72 (9,11–173)	0,6	0,12	1,8	0,66	1,47	$5,51\times10^{-3}$	$2,48\times10^{-3}$	$4,01\times10^{-2}$

Примечания:
1 — [1] — Результаты, полученные в почвенно-климатических условиях Украины.
2 — [2] — Данные литературы [5].

В Украине были попытки разработки интегральной методики оценки. Так, Сергеевым С.Г. и соавт. была разработана методика, которая включала оценку в баллах показателей GUS, T_{50} в воде и соотношения среднесмертельной концентрации при попадании в желудок ($ЛД_{50}$) к порогу хронического воздействия и дальнейший расчет по формуле интегрального вектора опасности.

Однако эта методика, по нашему мнению, имеет ряд недостатков. Как уже было сказано выше, показатель GUS не является наиболее полным и оптимальным для оценки миграции вещества в грунтовые воды. Кроме того, расчет по формуле с использованием квадратного корня может приводить к появлению погрешностей и неточностей, которые в дальнейшем отобразятся на интегральной оценке. И самое главное — эта методика не учитывает реальное количество вещества, которое может поступить в организм человека с водой при конкретном типе обработки.

Нами был разработан метод комплексной оценки вероятного негативного влияния на организм человека пестицидов при их вымывании в воду, который основан на сравнении максимально возможной концентрации вещества в воде с ее допустимым суточным поступлением с водой.

На первом этапе, используя компьютерную программу, представленную на официальном сайте Агентства по охране окружающей среды (EPA) США, рассчитывали показатель SCI-GROW.

Было установлено, что в почвенно-климатических условиях Украины максимально возможные концентрации исследуемых фунгицидов при максимально возможной норме расхода 1 кг/га (обработка чистым действующим веществом) в грунтовых водах находятся на таком же уровне или на 1–2 порядка ниже, чем в условиях других стран (рисунок).

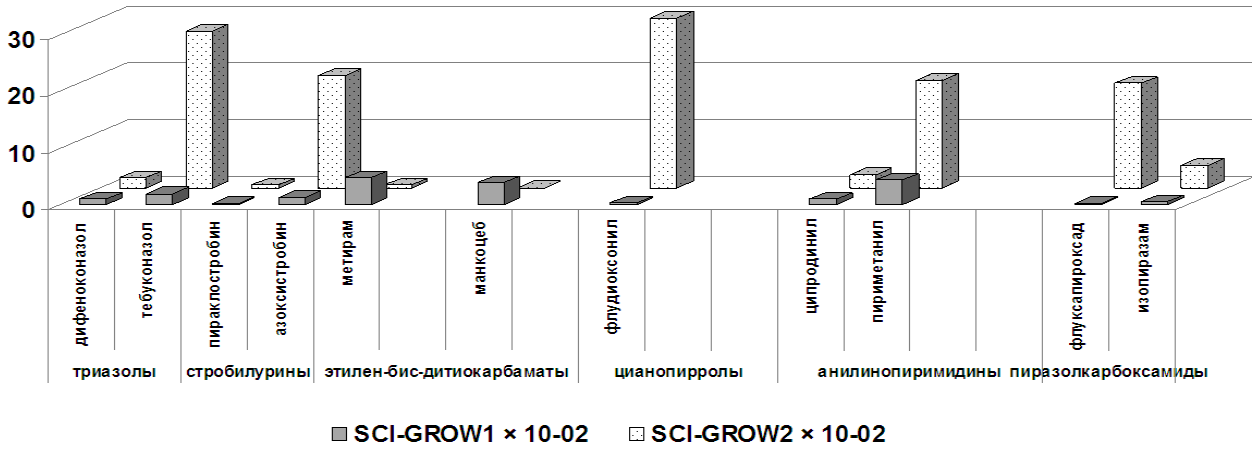


Рисунок — Максимально возможные концентрации исследуемых веществ в грунтовых водах

Исключением является только манкоцеб. Также следует отметить, что во всех случаях при максимальной норме расхода 1 кг/га концентрации исследуемых пестицидов меньше 1 мкг/л на 1–6 порядков.

Полученные максимальные концентрации были пересчитаны на максимально используемую норму расхода вещества, а также перемножены на 3 л (ежедневное потребление воды) (таблица 2). При пересчете на фактическую норму расхода по действующему веществу в большинстве случаев максимально возможное количество пестицида в грунтовых водах уменьшалось в 2–10 раз. Исключением были только манкоцеб и метирам, максимальное количество которых увеличилось на 1 порядок, однако не превышало 1 мкг/л.

На втором этапе было рассчитано допустимое суточное поступление вещества (ДСП): допустимая суточная доза × 60 кг (средний вес человека). Значения колебались от 0,6 до 22,2 мг/сут.

Исходя из принципов комплексного гигиенического нормирования, принятых в Украине, с водой в организм человека может поступить до 20% пестицида. Таким образом, рассчитываем допустимое суточное поступление с водой (таблица 2), которое только в случае азоксистробина и тебуконазола превышало 1 мг/сут (2,40 и 4,44 мг/сут соответственно). Несмотря на это, результаты расчетов показали, что максимальная концентрация веществ, которая может поступить в организм человека с водой, на 3–6 порядков ниже допустимого суточного поступления с водой, что свидетельствует об относительной безопасности исследуемых пестицидов для защиты сельскохозяйственных растений от болезней.

Заключение. Таким образом, из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Показано, что исследованные фунгициды из химических классов триазолов, стробилуринов, этилен-бис-дитиокарбаматов, цианопирролов, анилинопиримидинов, анилидов, пиразолкарбоксамидов являются преимущественно малостойкими в почве в почвенно-климатических условиях Украины и мало и умеренно стойкими в почвах других европейских государств, что свидетельствует не только об их относительно быстрой деградации, но и возможности перехода в другие среды, в т. ч. и воду.

2. Установлено, что в почвенно-климатических условиях Украины для всех исследованных веществ риск загрязнения грунтовых вод низкий, в условиях других европейских стран — также низкий для всех веществ, кроме тебуконазола, азоксистробина, пириметанила, флуксапироксада, для которых вероятность вымывания незначительна.

3. Разработанный нами метод комплексной оценки вероятного негативного влияния на организм человека пестицидов при их вымывании в воду основан на сравнении максимально возможной концентрации вещества в воде с ее допустимым суточным поступлением с водой.

4. Установлено, что максимальная концентрация веществ, которая может поступить в организм человека с водой, на 3–6 порядков ниже допустимого суточного поступления с водой, что свидетельствует об отсутствии (или минимальном риске) риска для здоровья человека при употреблении такой воды.

Литература

1. Стан здоров'я населення в зонах інтенсивного сільськогосподарського виробництва / Л.Г. Засипка [та ін.] // Медичні перспективи. — 2011. — Т. XVI, № 1. — С. 91–96.

2. Загрязнение вод в Беларуси [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.o8ode.ru/article/onew/nontradit/belarus.htm. — Дата доступа: 27.05.2015.

3. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: офіц. видання. — Київ: Юнівест Медіа, 2014. — 832 с.

4. Государственный реестр средств защиты растений (пестицидов) и удобрений, разрешенных к применению на территории Республики Беларусь 2014 год / ГУ «Главная государственная инспекция по семеноводству, карантину и защите растений» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.ggiskzr.by/gosudarstvennyj_rees/. — Дата доступа: 27.05.2015.

5. PPDB: Pesticide Properties Data Base [Electronic resource]. — Mode of access: http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/. — Date of access: 27.05.2015.

6. Gustafson, D.I. Groundwater ubiquity score : a simple method for assessing pesticide leachability / D.I. Gustafson // Environ. Toxicol. Chem. — 1989. — № 8. — P. 339–357.

7. Cohen, S. Recent examples of pesticide assessment and regulation under FQPA / S. Cohen // Agricult. Chem. News. — 2000. — P. 41–43.

COMPARATIVE RISK ASSESSMENT OF GROUNDWATER CONTAMINATION WITH FUNGICIDES OF DIFFERENT CLASSES AND HAZARD PREDICTION FOR HUMAN CONSUMING CONTAMINATED WATER

Antonenko A.N., Vavrinevych E.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M.

Hygiene & Ecology Institute of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Urgency of groundwater contamination, including fungicides, today is one of the most topical ecological and health protection problems. There are many methodologies for assessing the risk of ground water contamination, but none of them gives a human health risk estimation during consuming of such water. We have developed a comprehensive methodology for evaluating of possible negative impact of pesticides leaching into the groundwater on the human body, which is based on a comparison of the maximum possible concentration of the substance in the water with its acceptable daily intake with water.

Keywords: groundwater, fungicides, risk, prediction, health.

Поступила 28.05.2015

СПОСОБ ПРОБОПОДГОТОВКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТРЕПТОМИЦИНА В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ–МС/МС

Белышева Л.Л.[1], Шуляковская О.В.[1], Шупилова Е.П.[1], Башун Т.В.[2]

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;

[2]Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработан способ подготовки пробы для определения содержания стрептомицина в пищевых продуктах, содержащих животноводческое сырье. Показано, что экстракцию стрептомицина следует проводить, используя смесь (4% трихлоруксусной кислоты + 0,4 ммоль/л этилендиаминтетрауксусной натриевой соли) и 0,05 моль/л формиата аммония (pH = 7,3) в соотношении 1.5:1. Проведены исследования по изучению удерживания стрептомицина на картриджах для твердофазной экстракции. Установлено, что стрептомицин лучше удерживается на слабых катионообменных сорбентах на основе силикагеля с привитыми карбоксикислотными группами (Oasis WCX и Strata XCW).

Ключевые слова: стрептомицин, экстрагент, твердофазная экстракция, высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием.

Введение. Для контроля содержания остаточных количеств стрептомицина в продовольственном сырье и продуктах питания применяются различные методы: микробиологические, иммуноферментные, капиллярного электрофореза, хроматографические с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ–МС/МС) [1]. Последнему отдается предпочтение, т. к. он характеризуется наибольшей чувствительностью и позволяет обнаружить стрептомицин в продукции животноводства на требуемом уровне. Извлечение остаточных количеств стрептомицина из пищевых матриц является одной из проблем при его определении методом ВЭЖХ–МС/МС. Способы экстракции и очистки экстрактов стрептомицина из пищевых продуктов различаются в зависимости от состава пищевой матрицы. Отсутствие унифицированного метода затрудняет исследования, т. к. вынуждает аналитика каждый раз использовать для анализа разные реактивы и материалы, перенастраивать рабочие характеристики оборудования. В литературе описаны способы экстракции и очистки экстрактов из продуктов питания, отличающихся составом экстрагентов и методами очистки в зависимости от пищевой матрицы [2–7].

Цель исследования — разработка унифицированного способа экстракции и очистки экстрактов при определении стрептомицина методом ВЭЖХ–МС/МС в пищевых продуктах.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись образцы молока, детской мясной консервы, содержащие внесенный стрептомицин для установления степени извлечения. Линейность градуировочного графика изучалась с помощью матричной калибровки.

В качестве экстрагирующих растворов исследовали смеси, состоящие из следующих компонентов:

1) водный раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУ) концентрацией 5%;

2) водный раствор ТХУ (5%) с добавлением раствора натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (Na_2EDTA) концентрацией 0,6 мМоль/л и раствор калия фосфорнокислого однозамещенного (KH_2PO_4) концентрацией 15 мМоль/л;

3) водный раствор ТХУ (4%) с добавлением раствора Na_2EDTA концентрацией 0,4 мМоль/л и формиата аммония ($HCOONH_4$) концентрацией 0,05 Моль/л с pH = 7,3;

4) водный раствор хлорной кислоты (2%) с добавлением раствора Na2EDTA концентрацией 0,5 и 10 мМоль/л раствор калия фосфорнокислого однозамещенного (KH_2PO_4).

Очистку экстрактов и концентрирование стрептомицина изучали на картриджах для твердофазной экстракции (ТФЭ): Cromabond HR-X, Oasis HLB, SampliQ OPT, Strata X, Bond Elut Plexa, Strata XCW и Oasis WCX.

Количественное определение проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектором Agilent 6410 (США).

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены полученные результаты исследования различных смесей экстрагентов при экстракции стрептомицина из молока.

Как видно из таблицы 1, использование в качестве экстрагента 5% раствора ТХУ приводит к затруднениям при доведении pH экстракта до значения 8,0. Точный показатель pH имеет значение для дальнейшей очистки выделенного экстракта с помощью твердофазной экстракции. Наилучшим экстрагирующим раствором является раствор № 3: (смесь 4% ТХУ + 0,4 мМоль/л Na_2EDTA) + $HCOONH_4$ концентрацией 0,05 Моль/л (pH = 7,3) при их соотношении 1,5:1. Данный состав позволяет полностью извлечь стрептомицин из пищевой матрицы. Добавление формиата аммония $HCOONH_4$ (pH = 7,3) позволяет быстро доводить pH экстракта до нужного значения.

На рисунке 1 представлены результаты исследований очистки экстракта и концентрирования стрептомицина с помощью твердофазной экстракции.

Из рисунка 1 следует, что стрептомицин лучше удерживается на слабых катионообменных сорбентах на основе силикагеля с привитыми карбоксикислотными группами (Oasis WCX и Strata XCW). Хорошее удерживание аналита объясняется образованием лабильных адсорбционных комплексов с переносом заряда π–π типа за счет π-взаимодействия между ароматической группой стационарной фазы и ароматическим кольцом молекул стрептомицина, а также за счет образования кулоновских взаимодействий между карбоксильной группой стационарной фазы и молекулой стрептомицина.

Таблица — Результаты исследования различных соединений в качестве экстрагентов при экстракции стрептомицина из молока

Экстрагирующий раствор	Наблюдения
5% ТХУ	Очень кислая среда (pH = 1). Затруднительно доводить pH до 8,0, возрастает время анализа
5% ТХУ + 0,6 мМоль/л Na_2EDTA + 15 мМоль/л KH_2PO_4	Плохо воспроизводимые результаты. Большой расход реактива Na_2EDTA при дальнейшей очистке на картридже
4% ТХУ + 0,4 мМоль/л Na_2EDTA + 0,05 моль/л $HCOONH_4$ (pH = 7,3)	Результаты хорошо воспроизводимы. Доведение pH до 8,0 не вызывает затруднений
2% ТХУ + 10 мМоль/л NH_4OOCH_3 + 0,4 мМоль/л Na_2EDTA + 1% NaCl	Плохо воспроизводимые результаты. Доведение pH до 8,0 вызывает небольшие затруднения
2% $HCLO_4$+ 0,5 мМоль/л Na_2EDTA + 10 мМоль/л KH_2PO_4	Нет полной экстракции. Результаты невоспроизводимы

Рисунок 1. — Зависимость степени извлечения стрептомицина от используемого картриджа для твердофазной экстракции

Для оптимизации процесса твердофазной экстракции с целью достижения максимального извлечения аналита с картриджа Oasis WCX проведены исследования по установлению влияния состава раствора, применяемого для элюирования стрептомицина, на величину его извлечения. Для этого в пробу детской мясной консервы вносили 500 нг/см^3 стрептомицина. Затем извлекали аналит экстрагирующей смесью (4% ТХУ + 0,4 мМоль/л Na_2EDTA) + $HCOONH_4$ концентрацией 0,05 Моль/л (pH = 7,3) при соотношении 1,5:1. Для удаления жира экстракт обрабатывали гексаном, затем pH доводили до 8,0±0,1. Далее полученный экстракт наносили на картридж для ТФЭ Oasis WCX (6 см^3, 150 мг) и элюировали стрептомицин с картриджа метанолом, содержащим различные концентрации муравьиной кислоты: 2; 5 и 10%. Результаты исследований представлены на рисунке 2.

Рисунок 2. — Зависимость степени извлечения стрептомицина с картриджа Oasis WCX от содержания муравьиной кислоты в метаноле

Из рисунка 2 видно, что стрептомицин максимально элюируется с картриджа раствором, содержащим 10% муравьиной кислоты в метаноле.

При анализе методом ВЭЖХ–МС/МС большое влияние на отклик аналита оказывают соединения, присутствующие в пищевой матрице, которые могут как увеличивать, так и уменьшать его ионизацию. Поэтому для минимизации этого эффекта и учета потерь аналита в результате пробоподготовки в ВЭЖХ–МС/МС анализе принято пользоваться матричной калибровкой. Для построения матричной калибровки из основного раствора готовили серию градуировочных растворов с концентрациями стрептомицина 200,0; 400,0; 800,0; 1600,0 и 2000 нг/см^3. Для этого в центрифужные пробирки вместимостью 50 см^3 помещали по 1,000±0,005 г соответствующей пищевой матрицы, не содержащей стрептомицин (бланк), последовательно добавляли необходимое количество подвижной фазы и аликвоты основного градуировочного раствора стрептомицина. На рисунке 3 представлен градуировочный график зависимости площади пика от концентрации стрептомицина, построенный на основе матрицы молока для детского питания.

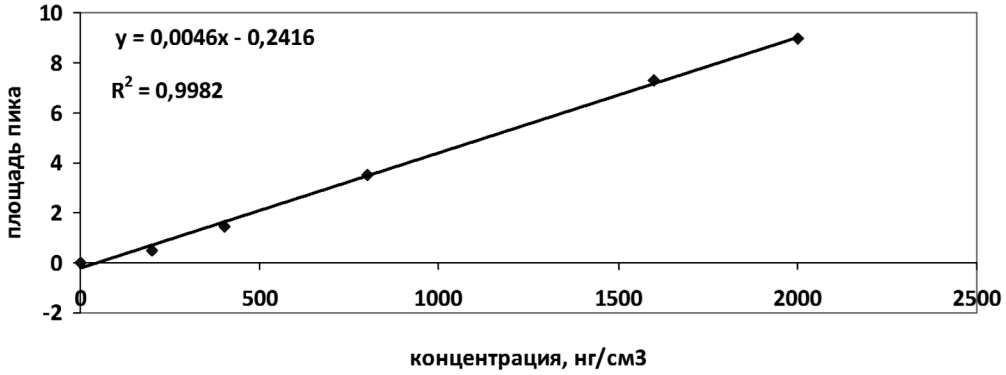


Рисунок 3. — Градуировочный график зависимости площади пика от концентрации стрептомицина, построенный на основе матрицы молока для детского питания

Из рисунка 3 видно, что в диапазоне концентраций 200–2000 нг/см3 график носит линейный характер. на основании исследований разработан способ подготовки проб для определения стрептомицина в пищевых матрицах.

Образец предварительно термостатируют при комнатной температуре в течение 30 мин, гомогенезируют. Из подготовленной таким образом пробы отбирают навеску 1,0–5,0 г с точностью ±0,001 г, помещают в пропиленовую пробирку вместимостью 50 см^3, добавляют 10 см3 экстрагирующего раствора (смесь 4% ТХУ + 0,4 мМоль/л Na_2EDTA) + $HCOONH_4$ концентрацией 0,05 Моль/л (pH = 7,3) при соотношении 1,5:1. Пробирку помещают на вортекс и перемешивают содержимое в течение 10 мин. Далее пробирку с содержимым центрифугируют при скорости 1000 об./мин при температуре 5°С в течение 10 мин. Полученный экстракт отбирают в новую пробирку пипеточным дозатором. Процедуру экстракции повторяют дважды. Объединенные экстракты обезжиривают 30 см3 гексана и доводят pH до 8,0±0,1 с помощью 40% раствора NaOH. Затем проводят очистку экстракта методом ТФЭ. Предварительно картридж для ТФЭ кондиционируют метанолом и уравновешивают деионизованной водой. Наносят экстракт, промывают картридж деионизованной водой и сушат под вакуумом в течение 5 мин. Стрептомицин элюируют с кратриджа раствором 10%-й муравьиной кислоты в метаноле. Элюат упаривают на нагревательном модуле при 40°С досуха. К сухому остатку приливают 1,0 см^3 водного раствора гептафторбутановой кислоты концентрацией 10 мМоль/л, тщательно перемешивают на встряхивателе, затем фильтруют через мембранный шприцевой фильтр (13 мм, 0,2 мкм) из регенерированной целлюлозы в виалу. Полученный раствор используют для дальнейшего ВЭЖХ–МС/МС анализа.

Время хроматографического анализа при определении стрептомицина составляет 15 мин. Время удерживания стрептомицина — 4,7 мин.

Заключение. Таким образом, в результате исследований разработаны условия экстракции стрептомицина из пищевых матриц. Установлено, что экстракцию стрептомицина следует проводить раствором, состоящим из смеси (4% трихлоруксусной кислоты + 04 мМоль/л натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты) и 0,05 моль/л формиата аммония (pH = 7,3) при их соотношении 1,5:1. Изучено удерживание стрептомицина на картриджах для твердофазной экстракции. Показано, что стрептомицин лучше удерживается на слабых катионнообменных сорбентах на основе силикагеля с привитыми карбоксикислотными группами (Oasis WCX и Strata XCW). Разработан способ подготовки пробы для определения содержания стрептомицина в пищевых продуктах, содержащих животноводческое сырье.

Литература

1. Cara, M. Determination of streptomycin residues in honey / M.C. Cara, S. Ghrorghita, M. Panfiloiu // Medicamentul Veterinar/Veterinary Drug. — 2011. — Vol. 5, № 1. — P. 89–92.

2. Hsiao, Y.-M. Determination of tetracycline and streptomycin in mixed fungicide products by Capillary zone electrophoresis / Y.-M. Hsiao, J.-L. Ko, Ch.Ch. Lo // J. Agric. Food Chem. — 2001. — Vol. 49. — P. 1669–1674.

3. Hydrophilic interaction chromatography (HILIC) in the analysis antibiotics / G. Kahsay [et al.] // J. Pharm. Biomed. Analysis. — 2014. — Vol. 87. — P. 142–154.

4. The confirmation and quantification of selected aminoglycoside residues in animal tissue and bovine milk by liquid chromatography tandem mass spectrometry / T. Plozza [et al.] // Int. Food Res. J. — 2011. — Vol. 18, № 3. — P. 1077–1084.

5. UPLC/MS/MS Determination of Aminoglycoside Antibiotics in Meat and Milk / M.S. Young [et al.] [Electronic resource] // Waters. — 2012. — December. — P. 1–63. — Mode of access: www.waters.com/webassets. — Date of access: 15.05.2015.

6. Andy, Zh. Aminoglycosides in Bovine Muscle Using Agilent Bond Elut Plexa, SPE an Agilent Poroshell 120 Column, and LC/Tandem MS [Electronic resource] / Zh. Andy // Agile Technol. — 2012. — Oktober. — P. 1–63. — Mode of access: http://www.chem.agilent.com/Library/applications/5991–1321EN.pdf/. — Date of access: 15.05.2015.

7. Development and Validation of an LC-APCI-MS-MS analytical method for the determination of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk / R.C. Oliveria [et al.] // J. Chromatography A. — 2001. — Vol. 47. — P. 756–761.

METHOD OF SAMPLE PREPARATION FOR DETERMINING STREPTOMYCIN BY HPLC-MS/MS IN FOOD

Belysheva L.L.[1], Shulyakovskaya O.V.[1], Shupilova E.P.[1], Bashun T.V.[2]

[1]Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;

[2]State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

The conditions of streptomycin extraction from food matrices have been developed. It was shown that the extraction of streptomycin should be carried out by using a mixture (4% trichloroacetic acid + 0.4 mmol ethylenediaminetetraacetic sodium salt) and 0.05 mol/l ammonium formate (pH = 7.3) at a ratio of 1.5:1. We studied the retention of streptomycin on cartridges for solid phase extraction. It was shown that streptomycin was best kept on low cation exchange sorbents based on silica gel with grafted carboxyl groups (Oasis WCX and Strata XCW). A method of sample preparation for the determination of streptomycin in food products containing animal raw materials was developed.

Keywords: streptomycin, extraction, solid phase extraction, high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection.

Поступила 15.06.2015

УСТАНОВЛЕНИЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРИДОВ В ПРОДУКТАХ ПЕРЕРАБОТКИ ПЛОДОВ И ОВОЩЕЙ, В МЯСНЫХ И МЯСОРАСТИТЕЛЬНЫХ КОНСЕРВАХ

Бордак Л.В., Еркович Т.В.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Рассчитаны метрологические характеристики методики определения хлоридов в продуктах переработки плодов и овощей, в мясных и мясорастительных консервах (повторяемость, промежуточная прецизионность) и расширенная относительная неопределенность, которые составили 3,2; 5,6 и 5,8% соответственно.

Ключевые слова: метрологические характеристики, пищевые продукты, хлориды, методика, показатели точности, исследование, повторяемость, прецизионность, расширенная неопределенность.

Введение. Соль, которую мы используем в питании, подчеркивает вкус продуктов и блюд. Однако постоянное злоупотребление солью вызывает дополнительную нагрузку на почки, может нарушить обмен веществ, неблагоприятно сказаться на работе сердечно-сосудистой системы. Детский организм гораздо уязвимее взрослого. Чем меньше ребенок, тем труднее его организму из-за незрелой мочевыделительной системы поддерживать правильный баланс минералов, в особенности бороться с их избытком. По этой причине детям младше одного года категорически не рекомендуют присаливать пищу. Крайне важно как для взрослых, так и для детей, чтобы содержание хлоридов (соли) в употребляемых продуктах переработки плодов и овощей, мясных и мясорастительных консервах не превышало установленных норм для каждого конкретного продукта, в т. ч. и предназначенного для детей. Для контроля содержания соли в продуктах необходим высокоэффективный метод анализа, позволяющий статистически достоверно определять ее содержание.

Содержание хлоридов в пересчете на натрий хлористый (соль) в продуктах переработки плодов и овощей, мясных и мясорастительных консервах определяют по методике, описанной в ГОСТ 26186-84 [1]. Однако в данной методике отсутствуют данные о точности метода, прецизионности и расширенной относительной неопределенности, что не позволяет статистически достоверно определять содержание хлоридов (соли).

Цель исследования — определение показателей точности (повторяемость, промежуточная прецизионность) и расширенной относительной неопределенности титриметрического метода определения хлоридов в продуктах переработки плодов и овощей, мясных и мясорастительных консервах.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись различные продукты переработки плодов и овощей, мясные и мясорастительные консервы, в т. ч. предназначенные для детей.

Подготовку проб и анализ проводили согласно ГОСТ 26186-84 [1], установление метрологических характеристик методики в соответствии с регламентирующими документами [2–5].

Методика основана на титровании хлоридов в водной вытяжке продукта титрованным раствором азотнокислой ртути (I) в присутствии индикатора дифенилкарбазона.

Результаты и их обсуждение. Для определения показателей прецизионности методики были взяты продукты, характеризующие начало, середину и конец диапазона определений (0,1–2,5%);

- консервы мясорастительные для детского питания с содержанием хлоридов 0,30% (1-й уровень);
- оливки консервированные с содержанием хлоридов 1,0% (2-й уровень);
- маринады с содержанием хлоридов 2,0% (3-й уровень).

Показатели точности (относительные стандартные отклонения повторяемости и промежуточной прецизионности) для каждого уровня рассчитывали в соответствии с рядом СТБ [2–3]. Для каждого уровня проведено 30 определений со-

держания хлоридов (каждое определение в двух параллелях), выполненных в одной и той же лаборатории с двумя изменяющимися факторами — время и оператор. Статистическая обработка полученных данных показала, что они достоверны при доверительной вероятности 95%. Значения величины относительного стандартного отклонения повторяемости и относительного доверительного интервала среднего значения не превышают критериев приемлемости 5%, что свидетельствует о прецизионности методики в условиях повторяемости. Рассчитанные на основании полученных данных относительные стандартные отклонения повторяемости и промежуточной прецизионности для различных уровней и операторов приведены в таблице 1.

Таблица 1. — Относительные значения повторяемости (srj) и промежуточной прецизионности ($s_{(то)}$)

Уровень j	*pj*	*mj*	*srj*	*srj*, %	*s(TO)*	*s(TO)*, %
1	15	0,309	0,0063	2,04	0,0151	4,89
1	15	0,312	0,00984	3,15	0,0167	5,35
2	15	1,093	0,01474	1,35	0,0329	3,01
2	15	1,046	0,02139	2,09	0,0359	3,43
3	15	1,850	0,05578	3,02	0,1037	5,60
3	15	1,878	0,05260	2,8	0,0939	5,0
max				**3,2**		**5,6**

Как видно из таблицы 1, максимальные значения повторяемости s_r = 3,2% и промежуточной прецизионности $s_{(то)}$ = 5,6% установлены, исходя из наибольших рассчитанных значений. Соответственно пределы повторяемости r и промежуточной прецеонннности R составили 9,0 и 15,7%.

Величину степени извлечения (правильности) метода определяли как отношение результата измеренного содержания хлоридов в пробе с добавкой к расчетному количеству хлоридов в пробе с добавкой в соответствии с [4]. Для эксперимента использовали пробу (горошек консервированный) с содержанием хлорида натрия 0,5%, в которую внесена добавка хлорида натрия (0,4%). Выполнено 10 определений при двух параллельных измерениях. Анализ полученных данных показал, что степень извлечения хлоридов равна 99,0% и смещение метода незначимо.

Относительная стандартная неопределенность измерения содержания хлоридов в продуктах переработки плодов и овощей, мясных и мясорастительных консервах, в т. ч. предназначенных для детей, согласно ГОСТ 26186-84 [1], включает неопределенность, обусловленную случайными факторами (фактор повторяемости); неопределенность, обусловленную смещением метода, неопределенность массы навески; неопределенность приготовления титрованного раствора, неопределенность объема водной вытяжки из навески образца, неопределенность объема аликвоты и титранта. Исходя из полученных данных по каждому типу неопределенности, рассчитали суммарную относительную неопределенность и относительную расширенную неопределенность [5]. Расчет показал, что наибольший вклад в суммарную неопределенность измерения содержания хлоридов вносят неопределенность, обусловленная случайными факторами (2,26%), и неопределенность, связанная с приготовлением титрованного раствора (1,48%). Остальные неопределенности колеблются в пределах от 0,45 до 0,83%. Неопределенность, обусловленная подготовкой пробы, незначительна и составляет 0,04%. Расширенная относительная неопределенность определения хлоридов в продуктах переработки плодов и овощей, мясных и мясорастительных консервах составила 5,8%. Относительные значения точности методики, правильности и неопределенности измерений при доверительной вероятности P = 95% приведены в таблице 2.

Таблица 2. — Относительные значения точности методики, правильности и неопределенности измерений при доверительной вероятности P = 95%

Относительное стандартное отклонение		Предел повторяемости (для двух результатов параллельных определений) r, %	Предел промежуточной прецизионности (для двух единичных измерений) R, %	Величина степени извлечения Rec, %	Относительная расширенная неопределенность, U (к = 2), %
повторяемости s_r, %	промежуточной прецизионности $s_{(TO)}$, %				
3,2	5,6	9,8	15,4	99,0	5,8

Заключение. В результате исследований по определению содержания хлоридов в пересчете на натрий хлористый (соль) в продуктах переработки плодов и овощей, мясных и мясорастительных консервах установлены метрологические характеристики методики: повторяемость, промежуточная прецизионность и расширенная неопределенность, которые составили 3,2; 5,6 и 5,8% соответственно.

Рассчитанные метрологические характеристики методики анализа позволяют проводить исследования по определению содержания хлоридов с высокой достоверностью и точностью измерений.

Литература

1. ГОСТ 26186-84. Продукты переработки плодов и овощей, консервы мясные и мясорастительные. Методы определения хлоридов. — Минск: Госстандарт, 1984. —5 с.

2. СТБ ИСО 5725-2-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений в 6 ч. — Ч. 2: Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода определений. — Минск: Госстандарт, 2003. — 48 с.

3. СТБ ИСО 5725-3-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений в 6 ч. — Ч. 3: Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений. — Минск: Госстандарт, 2003. — 28 с.
4. СТБ ИСО 5725-3-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений в 6 ч. — Ч. 4: Основные методы определения правильности стандартного метода определений. — Минск: Госстандарт, 2003. — 25 с.
5. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях: руководство ЕВРАХИМ/СИТАК / Под ред. Л.А. Конопелько. — 2-е изд. — СПб., 2002. — 141 с.

ASSESMENT OF METHOD PERFORMANCE FOR CHLORIDE DETERMINATION IN AGRICULTURAL FOOD PRODUCTS AND CANNED FOODS

Bordak L.V., Erkovich T.V.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

There is an official method of chloride content (in sodium chloride terms) determination in agricultural food products and canned foods. The method is based on the titration of chloride in the water extract of the product by mercury (I) nitrate solution in the presence of diphenylcarbazone as indicator. There are no data on the method performance.

The studies for method performance assessment were carried out. Values of repeatability, intermediate precision and expanded relative uncertainty based on experimental data were calculated (3.2; 5.6 and 5.80% respectively).

Keywords: chloride, titration, agricultural food products, canned foods, method performance.

Поступила 12.06.2015

РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОЛИБРОМДИФЕНИЛОВЫХ ЭФИРОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

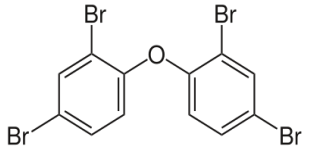
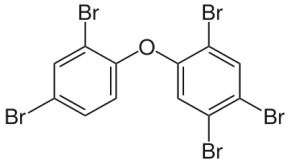
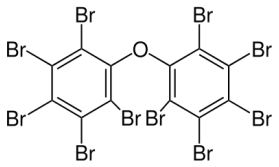
Вашкова О.Н., Ковшова Т.В., Ивашкевич Л.С.
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработаны оптимальные условия пробоподготовки для определения полибромированных антипиренов (БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209) в питьевой воде методом газовой хроматографии с использованием масс-спектрометрического детектора.

Ключевые слова: 2,2',4,4'-тетрабромдифениловый эфир, БДЭ-47, 2,2',4,4',5-пентабромдифениловый эфир, БДЭ-99, 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-декабромдифениловый эфир, БДЭ-209, стойкие органические загрязнители, газовая хроматография, масс-спектрометрический детектор.

Введение. Одной из общих мировых экологических проблем современности является предотвращение загрязнения окружающей среды стойкими органическими загрязнителями (СОЗ). Объединенные под названием СОЗ соединения, как правило, имеют некоторые общие характеристики. Они представляют собой малолетучие, химически прочные соединения, которые могут оставаться в окружающей среде в течение длительного времени, не подвергаясь разложению. В связи с очень медленным разрушением СОЗ накапливаются во внешней среде и переносятся на большие расстояния потоками воздуха, воды или подвижными организмами. Особое место среди полигалогенированных СОЗ занимают полибромированные антипирены (ПБДЭ) — вещества, применяемые в качестве добавок к материалам для придания им огнестойких свойств. При попадании ПБДЭ в воду компоненты этих сложных смесей частично адсорбируются илом и выпадают в осадок, а другая часть находится во взвешенном состоянии. Наиболее часто применяемыми являются 2,2',4,4'-тетрабромдифениловый эфир (БДЭ-47), 2,2',4,4',5-пентабромдифениловый эфир (БДЭ-99) и 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-декабромдифениловый эфир (БДЭ-209). Некоторые физико-химические свойства БДЭ-47, БДЭ-99, БДЭ-209 представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Физико-химические свойства БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 [1–3]

Параметр	Значения для		
	БДЭ-47	БДЭ-99	БДЭ-209
Название	Benzene,1,1'-oxybis[2,4-dibromo-]; 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether; BDE-47	Benzene, 1,2,4,-tribromo-5-(2,4-dibromophenoxy)-; 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether; BDE-99	2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decaBDE; decaBDE; benzene, 1,1'-oxybis[2,3,4,5,6,-pentabromo]-; decabromodiphenyl ether; BDE-209
Структурная формула			
Химическая формула	$C_{12}H_6Br_4O$	$C_{12}H_5Br_5O$	$C_{12}Br_{10}O$
Молекулярная масса	485,791	564,69	959,17
Растворимость в воде, мг/л	0,011	0,0024	<0,0001

В настоящее время отсутствуют методики определения ПБДЭ в питьевой воде. Одним из основных этапов разработки такой методики является изучение условий пробоподготовки для последующего хроматографического определения.

Цель исследования — изучение условий пробоподготовки образцов питьевой воды для определения БДЭ-47, БДЭ-99, БДЭ-209.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- подобрать растворитель;
- подобрать объем растворителя для экстракции;
- определить время экстракции для наиболее полного извлечения БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 из воды.

Исследования проводились с использованием стандартных растворов БДЭ-47 и БДЭ-99 в изооктане (концентрация 50,0 мкг/см^3±5%, чистота 99,9% для каждого) и БДЭ-209 в смеси изооктан:толуол (9:1) (концентрация 50,0 мкг/см^3±5%, чистота 97,3%). Для анализа использовался газовый хроматограф «Agilent» 6890, оснащенный автосамплером Agilent 7683 и масс-спектрометрическим детектором «Agilent» 5973 при следующих условиях:

- колонка Agilent DB-5MS, 15 м × 0,250 мм × 0,1 мкм;
- температура колонки: начальная — 110°С (удерживается 0,2 мин), далее происходит нагрев со скорость 30ºС/мин до 200ºС (удерживается 3 мин), далее — нагрев со скорость 40ºС/мин до 300°С (удерживается 10,3 мин);
- температура испарителя — 300ºС;
- температура источника МС-детектора — 230ºС;
- расход газа-носителя (гелий) — 1,2 мл/мин;
- время удерживания BDE-47 составило 6 мин 99 с;
- основной определяемый ион — m/z 325,9;
- подтверждающие ионы — m/z 483,4 и 485,7;
- время удерживания BDE-99 составило 7 мин 98 с;
- основной определяемый ион — m/z 405,7;
- подтверждающие ионы — m/z 563,6 и 565,6;
- время удерживания BDE-209 составило 15 мин 42 с;
- основной определяемый ион — m/z 799,3;
- подтверждающий ион — m/z 797,3.

В качестве растворителя использовали гексан и дихлорметан. Для экстракции готовили модельные пробы питьевой воды объемом 500 см^3 с определенным внесенным количеством искомых веществ (БДЭ-47 и БДЭ-99 — 0,07 мкг, БДЭ-209 — 0,4 мкг), что соответствует уровню ПДК для каждого определяемого вещества соответственно. Экстракцию проводили 50 см^3 соответствующего растворителя в течение 15 мин.

Результаты и их обсуждение. Степени извлечения БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 гексаном и дихлорметаном представлены на рисунке 1.

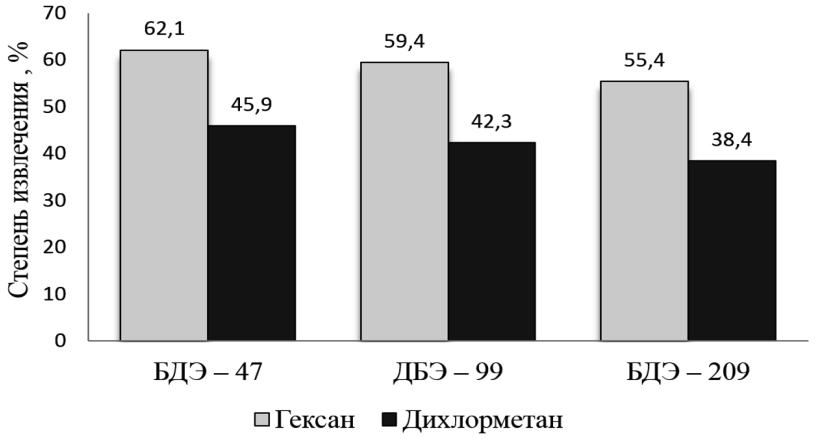


Рисунок 1. — Степень извлечения БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 из воды гексаном и дихлорметаном

Как видно из рисунка 1, лучшим растворителем для экстракции изучаемых загрязнителей из питьевой воды из использованных растворителей является гексан.

Для подбора необходимого объема растворителя для экстракции использовали следующие объемы гексана: 25, 50 и 100 см^3. Экстракцию проводили трижды по 10 мин для каждого объема растворителя. Из данных таблицы 2 видно, что при использовании экстрагента в объемах больше 50 см3 степень экстракции изменяется незначительно. Учитывая полученные результаты, с целью оптимального расхода растворителя было решено использовать объем 50 см^3.

Таблица 2. — Зависимость степени экстракции БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 из питьевой воды от объема гексана

Объем гексана, см^3	Степень экстракции, %		
	БДЭ-47	БДЭ-99	БДЭ-209
25	86,4	81,4	79,7
50	95,1	96,7	91,9
100	96,3	96,9	92,3

Для установления времени экстракции БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 из питьевой воды проводили четыре опыта, варьируя время экстракции от 6 до 60 мин:

1-й опыт: 500 см^3 питьевой воды, содержащей по 0,07 мкг БДЭ-47 и БДЭ-99 и 0,4 мкг БДЭ-209 экстрагировали 2 мин в делительной воронке трижды, используя 50 см^3 гексана на каждую экстракцию.

2-й опыт: 500 см^3 питьевой воды, содержащей по 0,07 мкг БДЭ-47 и БДЭ-99 и 0,4 мкг БДЭ-209 трижды экстрагировали по 5 мин в делительной воронке, используя 50 см^3 гексана на каждую экстракцию.

3-й опыт: 500 см^3 питьевой воды, содержащей по 0,07 мкг БДЭ-47 и БДЭ-99 и 0,4 мкг БДЭ-209 экстрагировали 10 мин в делительной воронке трижды, используя 50 см^3 гексана на каждую экстракцию.

4-й опыт: 500 см^3 питьевой воды, содержащей по 0,07 мкг БДЭ-47 и БДЭ-99 и 0,4 мкг БДЭ-209 трижды экстрагировали по 20 мин в делительной воронке, используя 50 см^3 гексана на каждую экстракцию.

Из данных, представленных на рисунке 2, видно, что степень экстракции растет при увеличении общего времени экстракции с 6 до 30 мин и практически не изменяется при увеличении продолжительности процесса до 60 мин. Оптимальным вариантом экстракции была выбрана трехкратная экстракция при общей продолжительности 30 мин.

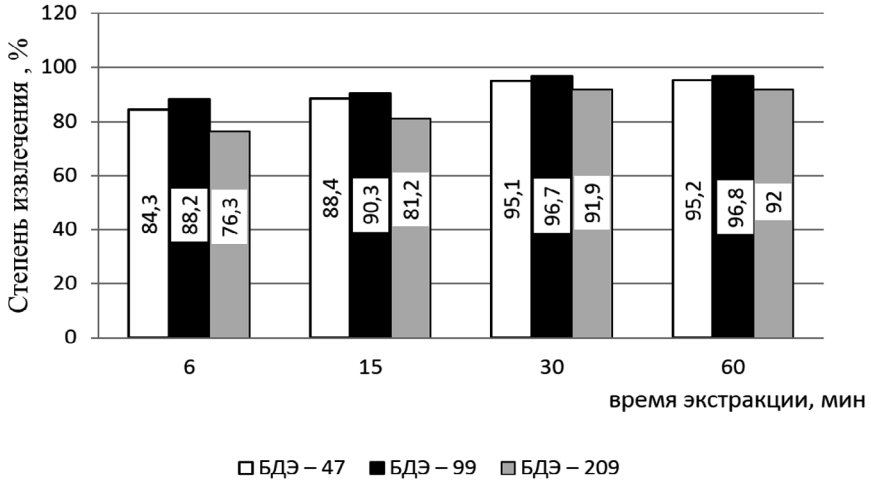


Рисунок 2. — Степени извлечений БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 от продолжительности экстракции

В результате исследований разработана следующая схема подготовки проб питьевой воды для дальнейшего инструментального определения БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209: в делительной воронке трижды проводят их экстракцию из 500 см^3 питьевой воды 50 см^3 гексана в течение 10 мин. Гексановую фракцию через осушитель (безводный Na_2SO_4 на фильтре «белая лента») собирают в грушевидную колбу, испаряют досуха на ротационном испарителе. Сухой остаток растворяют 1 см^3 изооктана и переносят с помощью пипетки Пастера в виалу для анализа.

Заключение. В результате исследований определены оптимальные условия проведения экстракции БДЭ-47, БДЭ-99 и БДЭ-209 из воды. При использовании в качестве экстрагента гексана в количестве 50 см3 для одной экстракции при суммарном времени экстракции, равном 30 мин, степень извлечения БДЭ-47 достигает 95,1%, БДЭ-99 — 96,7% и БДЭ-209 — 91,9%.

Литература

1. Toxicological review of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (bde-47) [Electronic resourse]. — Mode of access: www.epa.gov. — Date of access: 12.06.2015.

2. Toxicological review of decabromodiphenyl ether (bde-209) [Electronic resourse]. — Mode of access: www.epa.gov. — Date of access: 12.06.2015.

3. Toxicological review of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (bde-99) [Electronic resourse]. — Mode of access: www.epa.gov. — Date of access: 12.06.2015.

DEVELOPMENT OF SAMPLING WHEN DETERMINING POLYBROMINATED DIPHENYL ETHERS IN DRINKING WATER

Vashkova O.N., Kovshova T.V., Ivashkevich L.S.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Optimal conditions of sample preparation for determinating polybrominated flame retardants (BDE-47, BDE-99 and BDE-209) in drinking water by gas chromatography with mass spectrometric detection have been developed.

Keywords: 2,2', 4,4'-tetrabromodiphenyl ether, BDE-47, 2,2', 4,4', 5- pentabromodiphenyl ether BDE-99 , 2,2', 3,3', 4, 4', 5,5', 6,6'-decabromodiphenylether, BDE-209 , persistent organic pollutants , gas chromatography with mass spectrometric detection.

Поступила 17.06.2015.

ПРИМЕНЕНИЕ КАПИЛЛЯРНОЙ ТВЕРДОФАЗНОЙ МИКРОЭКСТРАКЦИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СРЕДНЕСМЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Волков С.М.[1], Калечёнок Д.И.[1], Баркатина Е.Н.[2]

[1]Научно-производственное общество с дополнительной ответственностью «Люкэп», Минск, Республика Беларусь;
[2]Учреждение образования «Белорусский государственный аграрный технический университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. С помощью капиллярной твердофазной микроэкстракции разработана, аттестована в Республике Беларусь и внедрена методика определения среднесменных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

Ключевые слова: газовая хроматография, капиллярная колонка, микроэкстракция, сорбент, капиллярная твердофазная микроэкстракция, ароматические углеводороды, алканы.

Введение. Контроль содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны проводится путем измерения среднесменных и максимально разовых концентраций и последующего их сравнения с предельно допустимыми значениями, представленными в гигиеническом нормативе [1]. Наличие двух величин предельно допустимых концентраций требует оценки условий труда как по максимально разовым, так и по среднесменным концентрациям; класс условий труда в этом случае устанавливается по более высокой степени вредности.

Среднесменная концентрация — это концентрация, усредненная за 8-часовую рабочую смену. Она определяется для характеристики уровней воздействия вещества в течение смены, расчета индивидуальной экспозиции, выявления связи изменений состояния здоровья работника с условиями труда. Существуют два подхода к процедуре отбора пробы для определения среднесменных концентраций вредных веществ. Первый подход предусматривает проведение ряда отборов пробы в течение всей смены через определенные интервалы времени с последующим усреднением полученных концентраций. В этом случае при 5-минутном интервале и 8-часовой смене для определения среднесменной концентрация необходимо отобрать 96 проб. Таким образом, этот способ определения среднесменной концентрации вредных веществ является непрактичным и дорогостоящим.

Второй путь решения этой задачи заключается в отборе пробы на один пробоотборник в течение всей смены. Тогда количество аналита, перешедшего в пробоотборник, прямо пропорционально средней концентрации этого аналита в воздухе рабочей зоны в течение смены. Такой подход представляется весьма привлекательным вследствие своей простоты и низкой стоимости, связанной с ограниченным числом проб.

Отбор проб в этом случае проводится методом активного или пассивного (диффузионного) пробоотбора. В первом случае используются насосы или аспираторы для пропускания воздуха с постоянной скоростью через твердые или жидкие поглотители. Во втором случае для переноса молекул аналита в поглощающую среду используют диффузионные процессы. Диффузионный пробоотбор применяется для мониторинга летучих органических соединений в воздухе с 1973 г. [2]. Основным преимуществом этого подхода является отсутствие необходимости использования дорогих, ненадежных и шумных аспираторов, а также постоянной подзарядки батарей.

В настоящей работе предлагается сочетание метода диффузионного пробоотбора с твердофазной микроэкстракцией летучих органических соединений. Концентрирование проб воздуха методом твердофазной микроэкстракции имеет ряд существенных преимуществ перед традиционными сорбционными методами [3]. Этот способ свободен от применения органических растворителей, обладает высокой точностью, а также простотой эксплуатации и градуировки. В данной работе обсуждается новый вариант диффузионного пробоотбора с твердофазной микроэкстракцией — пробоотбор с концентрацией на сорбционных микротрубках (microtube for microextraction — MTME) [4].

Данный вариант предусматривает использование стеклянной микропробирки или микротрубки, на внутреннюю поверхность которой нанесен сорбент (до 1,5 мг). Устройство является механически прочным, надежным, удобным в работе и недорогим. Кроме того, в отличие от устройств для твердофазной микроэкстракции, в данном случае можно значительно расширить ассортимент используемых адсорбентов (Tenax TA, Carbosieve, HayeSepQ и др.) [5].

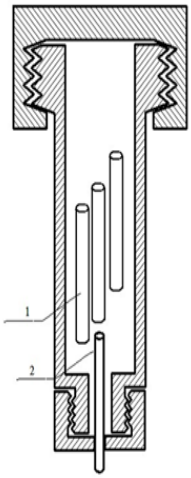
Цель исследования — применение метода MTME для определения среднесменных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. В работе использовали газовый хроматограф марки Хромос ГХ-1000, снабженный пламенно-ионизационным детектором (порог чувствительности по гептану $2{,}0\times10^{-11}$ г/с) и устройством для регистрации и обработки результатов хроматографического анализа. Газом-носителем являлся гелий марки «А».

В работе использовали две хроматографические колонки. Хроматографическая колонка № 1: материал — стекло, длина 80 м, внутренний диаметр 0,4–0,45 мм; неподвижная фаза — полиэтиленгликоль, толщина пленки 0,5 мкм; эффективность колонки не менее 70000 теоретических тарелок по толуолу при 70ºС. Хроматографическую колонку № 2 использовали для подтверждения качественного анализа: материал — стекло, длина 80 м, внутренний диаметр 0,4–0,45 мм; неподвижная фаза — полидиметилсилоксан (SE-30); эффективность колонки не менее 120000 теоретических тарелок по толуолу при 70ºС. Обе хроматографические колонки произведены в научно-практическом обществе с дополнительной ответственностью (НП ОДО) «Люкэп».

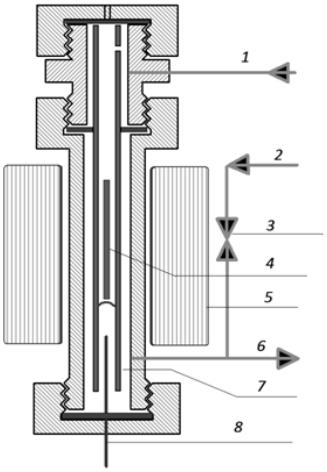
В работе использовали реактивы (ацетон, м-ксилол, н-гексан, н-гептан, о-ксилол, п-ксилол, толуол, этилбензол, н-бутанол, изопропанол) производства фирмы «Fluka». Для отбора воздушных проб применяли сорбционные стеклянные микротрубки длиной 20 мм, внутренним диаметром 1,0 мм, наружным диаметром 1,3 мм, с внутренними стенками, покрытыми слоем сорбента Tenax TA (производство НП ОДО «Люкэп»). На рисунке 1 приведен пробоотборник — картридж для сорбционных трубок (производство НП ОДО «Люкэп»).

Для десорбции вредных веществ с поверхности сорбента сорбционные трубки вводили в модифицированный испаритель газового хроматографа при 300ºС. Схематичное изображение модифицированного испарителя представлено на рисунке 2.



1 — сорбционная трубка;
2 — диффузионный капилляр

Рисунок 1. — Пробоотборник с сорбционными трубками



1 — вход газа-носителя; 2 — вход газа для извлечения сорбционной трубки; 3 — запорный вентиль; 4 — сорбционная трубка; 5 — нагреватель испарителя; 6 — делитель потока; 7 — стеклянный лайнер; 8 — хроматографическая колонка

Рисунок 2. — Устройство для ввода сорбционных трубок в испаритель

Результаты и их обсуждение. В результате собственных исследований разработана и аттестована методика количественного газохроматографического определения среднесменных концентраций ацетона, м-ксилола, н-гексана, н-пентана, о-ксилола, п-ксилола, толуола, этилбензола, н-бутанола в воздухе рабочей зоны [6]. Методика обеспечивает измерение содержания анализируемых компонентов в воздухе рабочей зоны с расширенной неопределенностью порядка 2,2–4,2% в диапазоне концентраций, приведенных в таблице.

Таблица — Диапазон измеряемых концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны

Вредные вещества	Диапазон измеряемых концентраций, мг/м^3
Ацетон	100–1000
М-ксилол	25–250
Н-гексан	150–1500
Н-пентан	150–1500
О-ксилол	25–250
П-ксилол	25–250
Толуол	25–250
Этилбензол	25–250
Н-бутанол	5–50

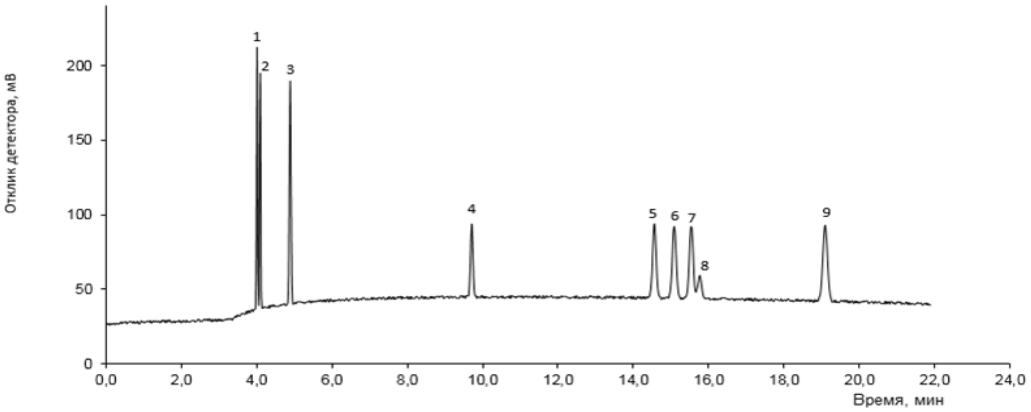
Градуировку хроматографа проводили путем анализа газообразных проб с известной концентрацией определяемых компонентов. С этой целью картридж с двумя сорбционными трубками и снабженный пневмосопротивлением (9,0×0,32 мм) помещали в градуировочный сосуд, заполненный паровоздушной смесью. С целью воспроизведения единиц концентрации определяемых веществ жидкую смесь этих соединений испаряли в градуировочном сосуде. Для получения трех градуировочных точек в каждый из трех калиброванных градуировочных сосудов вносили определенное количество жидкой смеси, полученной растворением смеси определяемых компонентов в изопропаноле.

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади хроматографических пиков определяемых вредных веществ от концентраций их паров в градуировочной газообразной пробе, устанавливали на колонке № 1. Условия проведения градуировки были следующие: температура термостата колонки составляла 70ºС, температура испарителя-термодесорбера — 300ºС, температура детектора — 200ºС, давление на входе в колонку — 0,07 Мпа, коэффициент деления потока на входе в колонку — 1:4; продолжительность пробоотбора — 1 ч. На стадии градуировки стандартное отклонение не превышало 9%. Коэффициент корреляции не опускался ниже 0,98 для линейной зависимости типа $y = a \times x$ по каждому компоненту. Линейная зависимость указанного типа сохранялась во всем диапазоне концентраций градуировочных растворов.

Перед началом отбора пробы сорбционные трубки прогревали в испарителе хроматографа при температуре 300ºС в течение 30 мин, после чего помещали их в пробоотборник и немедленно транспортировали в место отбора. Пробоотборник размещали в рабочей зоне на высоте 1,5–2 м от пола. Длительность отбора проб составляла 420–480 мин. Пробу

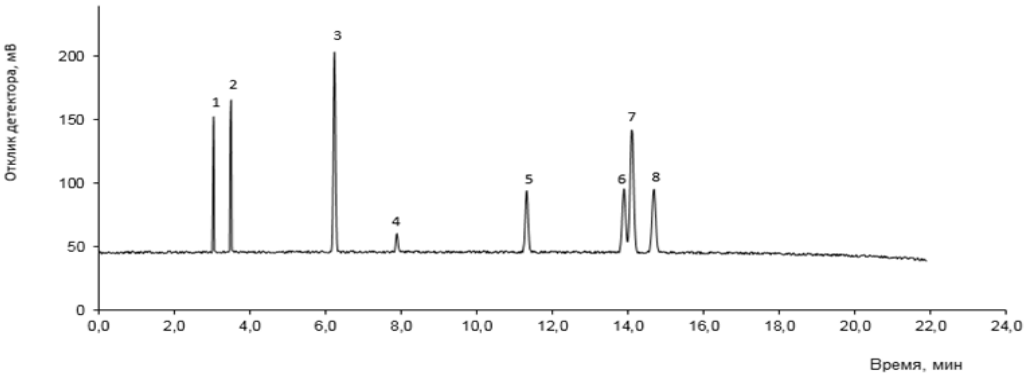
воздуха отбирали в два отдельных пробоотборника для двух параллельных определений. После отбора пробы сорбционные трубки извлекали из пробоотборника и помещали в микровиалу вместимостью 2 см^3, снабженную завинчивающейся крышкой с фторопластовой прокладкой. Срок хранения проб после отбора не должен превышать 15 сут при 20ºС и 40 сут при 4ºС. Перед выполнением измерений на испаритель хроматографа устанавливали устройство для ввода сорбционных трубок. После выхода хроматографа на режим открывали входное отверстие для ввода, помещали в него сорбционную трубку, закрывали отверстие и включали программу регистрации хроматограммы. После окончания анализа сорбционную трубку извлекали из испарителя путем открытия входного отверстия. Сорбционная трубка поднималась и выходила из испарителя за счет давления газа-носителя.

На рисунках 3 и 4 приведены хроматограммы смеси вредных веществ в воздухе рабочей зоны на колонках №№ 1 и 2 соответственно.



1 — пентан; 2 — гексан; 3 — ацетон; 4 — толуол; 5 — этилбензол; 6 — п-ксилол;
7 — м-ксилол; 8 — н-бутанол; 9 — о-ксилол

Рисунок 3. — Хроматограмма смеси вредных веществ в воздухе рабочей зоны на колонке № 1 (Карбовакс 20 М)



1 — пентан; 2 — гексан; 3 — ацетон; 4 — н-бутанол; 5 — толуол;
6 — этилбензол; 7 — п- + м-ксилол; 8 — о-ксилол

Рисунок 4. — Хроматограмма смеси вредных веществ в воздухе рабочей зоны на колонке № 2 (SE-30)

Среднесменную концентрацию вредного вещества в воздухе (C_{ci}, мг/м^3) определяли по формуле:

$$C_{ci} = \frac{H_i}{a_i \times h} \quad ,$$

где H_i — площадь пика отдельного компонента, ед. площади;
a — градуировочный коэффициент компонента;
h — длительность пробоотбора, ч.

Заключение. Разработана, аттестована и внедрена в Республике Беларусь методика определения среднесменных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны с помощью капиллярной твердофазной микроэкстракции.

Литература

1. Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ»: гигиенический норматив: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2008 № 240. — Введ. с 01.07.2009.

2. Palmes, E.D. Personal monitoring device for gaseous contaminants / E.D. Palmes, A.F. Cunnison// Am. Ind. Hyg Assoc. J. — 1973. — Vol. 34, № 2. — P. 78–81.

3. Method and device for solid phase microextraction and desorption: pat. WO1991015745: IPC G01N1/02 / J. Pawliszyn; publ. date: 17.10.1991.

4. Устройство для осуществления микроэкстракции и способ его использования: пат. 17400 Респ. Беларусь: МПК G01N 1/02 (2006) / С.М. Волков; дата публ. 30.08.2013.

5. Волков, С.М. Новая конструкция устройства для осуществления микроэкстракции / С.М. Волков, А.Н. Черновец // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2011. — Т. 11, вып.3. — С. 367–371.

6. Методика выполнения измерений среднесменных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны ОАО «БЕЛАЗ» — управляющая компания холдинга «БЕЛАЗ-Холдинг»: МВИ. Мн. 5010-2014: утв. зам. директора БелГИМ 28.08.2014; св-во о метролог. аттестации № 850/2014 от 28.08.2014.

THE METHOD OF AIR POLLUTANTS DETERMINATION AT THE PLACES OF WORK BY CAPILLARY SOLID PHASE MICROEXTRACTION

Volkov S.M.[1], Kalechenok D.I.[1], Barkatina E.N.[2]

[1]Scientific & Production Company with Additional Responsibility "Lucap", Minsk, Republic of Belarus;
[2]Educational Establishment "Belorussian State Agricultural Technology University", Minsk, Republic of Belarus

The method of air pollutants determination at the places of work by capillary solid phase microextraction was developed, certified in Belarus and implemented.

Keywords: gas chromatography, capillary column, microextraction, sorbent, capillary solidphase microextractionm, aromatic hydrocarbons, alkanes.

Поступила 16.06.2015

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОФЕИНА В КОФЕ, РАСТВОРИМЫХ КОФЕЙНЫХ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАПИТКАХ

Воронцова О.С.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. На современном рынке присутствует широкий ассортимент кофе, кофейных и безалкогольных энергетических напитков содержащих кофеин. Содержание кофеина в них колеблется от 0,02 до 3,5%. Необходимость определения содержания кофеина в кофе и кофейных напитках обусловлена как нормативными документами, так и интересами потребителей. Традиционные методы определения кофеина многостадийны, недостаточно чувствительны и дают большую ошибку определения.

Ключевые слова: кофеин, кофе, напитки, определение, ВЭЖХ, фотометрический, йодометрический, метод.

Введение. Содержание кофеина является одной из важнейших характеристик кофе, растворимых кофейных и энергетических напитков. Актуальность определения этого показателя обусловлена тем, что на современном рынке присутствует широкий ассортимент кофейной продукции, безалкогольных энергетических напитков, содержащих кофеин. Количество кофеина регламентировано требованиями ТНПА и его содержание отражается на этикетке для информирования потребителя.

В нормативно-методической литературе [1] в качестве основного метода анализа кофеина в кофе предложен метод фотометрического определения, основанный на гидролитическом окислении кофеина в тетраметилпурпуровую кислоту и последующем фотометрическом измерении интенсивности окраски ее раствора при длине волны 540 нм. Однако фотометрический метод не учитывает особенностей реальных образцов кофе, а именно изменения спектральных характеристик исследуемого кофейного экстракта вследствие возможного присутствия примесей в зависимости от сортовых особенностей кофе. В результате смещения максимума поглощения раствора от 540 нм могут получаться существенно заниженные данные. В приложении к ГОСТ 29148-97 [1] в качестве арбитражного предлагается спектрофотометрический метод, который не имеет широкого применения, т. к. требует использования дефицитного дорогостоящего реактива — диатомитовой земли.

Также для определения кофеина применяют йодометрический метод, основанный на количественном осаждении кофеина в форме его периодида раствором йода в йодистом калии с последующим разрушением этого соединения спиртом и титрованием выделившегося йода раствором тиосульфата натрия. В некоторых случаях этот метод может давать завышенные результаты, особенно при низком содержании кофеина в исследуемом образце, близком к пределу обнаружения метода (0,2%).

В настоящее время производители кофе и кофейных напитков расширяют свой ассортимент выпуском продукции с пониженным содержанием кофеина (менее 0,3%), в кофейных напитках (менее 0,03–0,07%). Точное определение кофеина в таких образцах с помощью вышеупомянутых методик практически невозможно.

Для определения кофеина в кофе с пониженным содержанием кофеина используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [2, 3].

В связи с этим представляется актуальным правильный выбор метода анализа кофеина, обеспечивающий надежную и достоверную оценку этого показателя.

Цель исследования — сравнительный анализ методов испытаний по определению кофеина в кофе, кофейных и энергетических напитках различными методами: ВЭЖХ, фотометрическим, йодометрическим.

Материалы и методы. Объектом исследования явились пять образцов кофе с различным содержанием кофеина, три образца напитка (кофейных — 2, энергетических — 1).

Исследования проведены методами:

- фотометрическим [1] с использование спектрофотометра СМ 2203 при длине волны 540 нм;
- йодометрическим [1] с применением спиртовых растворов (титрование);
- ВЭЖХ [3], в качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрил : ацетатный буферный раствор (25:80);
- ВЭЖХ [4], в качестве подвижной фазы использовали смесь метанол : фосфатный буферный раствор (20:75);

Исследования проведены с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence (Япония), оснащенного диодно-матричным детектором, на спектрофотометре СМ 2200 (РБ).

Для разделения сложно-компонентных смесей, экстрактов кофе и напитков при анализе ВЭЖХ применяли колонку NUCLEODUR C 18 Gravity (Япония) размером 250×3,8 мм с сорбентом, размер зерна которого равен 5 мкм. Температура колонки составляла 30°С. Элюирование проводили в градиентном режиме. Скорость подачи подвижной фазы составляла 0,6 см^3/мин, объем вводимой пробы — 20 мкл. Регистрацию сигнала проводили при длине волны 272 нм. Время выхода кофеина — 4,4 мин по МН 1037-99 [3]; 4,9 мин — по EN12856:1999 [4].

Результаты и их обсуждение. На рисунках 1, 2 представлены хроматограммы стандартного раствора кофеина с концентрацией 6,0 мкг/см^3, полученные методами ВЭЖХ [3, 4].

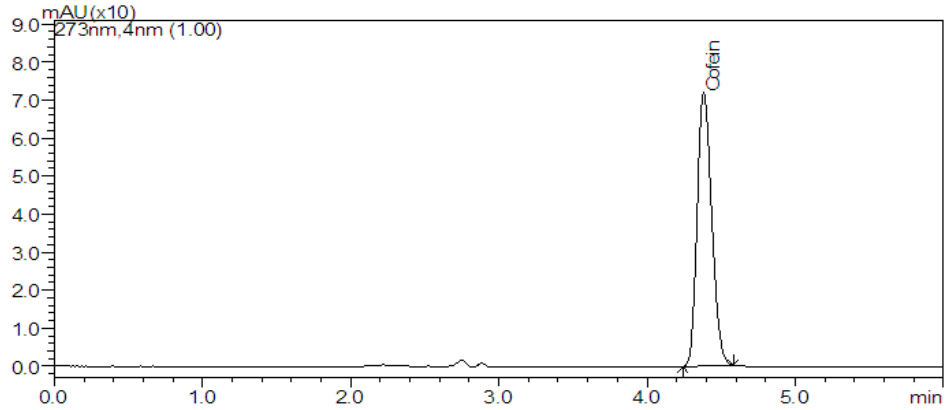


Рисунок 1. — Хроматограмма градуировочного раствора кофеина 6,0 мкг/см^3

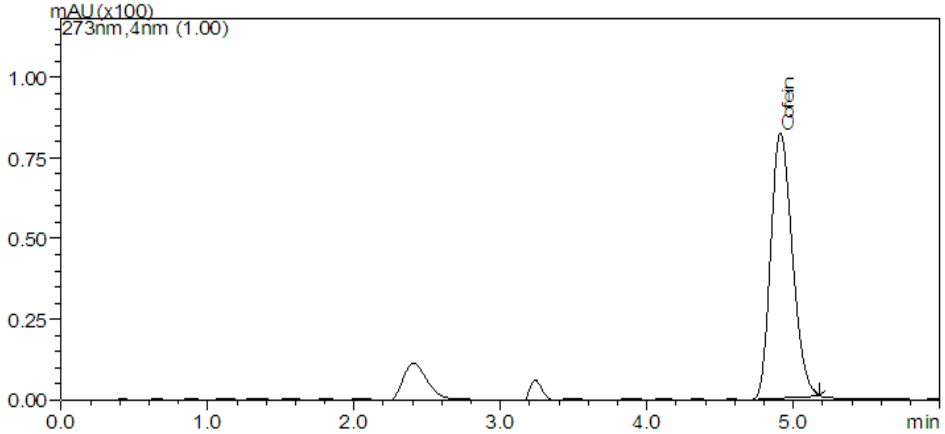


Рисунок 2. — Хроматограмма градуировочного раствора кофеина 6,0 мкг/см^3

Из рисунков 1 и 2 видно, что достигнуто четкое разделение как по методике МН 1037-99 [3], так и по EN12856:1999 [4].

Для определения линейности метода исследованы градуировочные характеристики графиков, построенных по сериям градуировочных растворов кофеина, в диапазоне концентрацией 2,0–10,0 мкг/см^3. Каждая серия градуировочных растворов подвергалась хроматографическому анализу трижды. Установлено, что график кофеина описывается линейным уравнением.

На рисунке 3 приведены хроматограммы кофеина выделенного из экстракта кофе (А), напитка энергетического (Б), напитка кофейного (В).

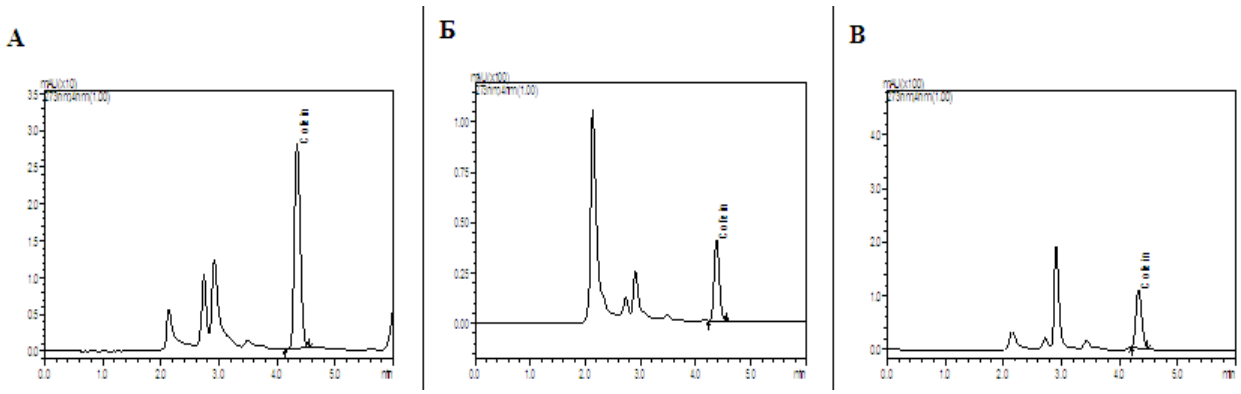


Рисунок 3. — Хроматограмма кофеина, выделенного из экстракта кофе «Lavazza» (А), напитка энергетического«Red BUL» (Б) и кофейного «Nescafe Классик» (В)

Из рисунка 3 видно, что пики кофеина четкие, отделяются от других пиков во всех исследованных образцах, корректно обсчитаны программой «Custom Parameters».

Результаты исследования различными методами образцов кофе и напитков представлены в таблицах 1, 2 соответственно.

Таблица 1. — Содержание кофеина в исследуемых образцах кофе, определенное разными методами (n = 3)

Наименование образца	Содержание кофеина, %			
	йодометрический [1]	фотометрический [1]	ВЭЖХ [3]	ВЭЖХ [4]
Кофе в зернах «Lavazza» 100% премиум арабика	3,74	2,97	3,52	3,55
Кофе молотый «PRONTO CREMA»100% рабуста	4,12	3,84	4,75	4,68
Кофе молотый «Lavazza» 100% премиум арабика	3,51	2,86	3,27	3,36
Кофе в зернах «Paylig Esprsso» 80% арабика, 20% рабуста	4,35	2,55	3,96	4,02
Кофе в капсулах «ILLY» декофеиновый	0,02	не обнаружено	0,04	0,04
Примечание — Не обнаружено в пределах чувствительности метода.				

Как видно из таблицы 1, при содержании в исследуемых образцах кофеина (0,04–4,7%) оба метода (ВЭЖХ и йодометрический) имеют хорошую корреляцию. Для образцов с пониженным содержанием кофеина точные воспроизводимые результаты удалось получить только с помощью ВЭЖХ. Фотометрический и йодометрический методы во всех случаях дали неудовлетворительные результаты. Из таблицы 2 видно, что точные воспроизводимые результаты удалось получить только с помощью жидкостной хроматографии для напитков как кофейных, так и энергетических.

Таблица 2. — Содержание кофеина в образцах кофейных и энергетических напитках

Наименование образца	Содержание кофеина, %			
	йодометрический [1]	фотометрический [1]	ВЭЖХ [3]	ВЭЖХ [4]
Кофейный напиток Nescafe Классик 3в1, растворимый	0,055	не обнаружено	0,113	0,113
Кофейный напиток Nescafe double choca mocha	0,023	не обнаружено	0,072	0,074
Напиток энергетический «Red BUL»	не обнаружено	не обнаружено	0,035	0,037
Примечание — Не обнаружено в пределах чувствительности метода.				

Заключение. Таким образом, сравнивая полученные результаты по определению кофеина в кофе и кофейных, энергетических напитках, можно сделать вывод о том, что:

- при высоком содержании кофеина в кофе его анализ можно проводить методом ВЭЖХ, а также йодометрическим методом с получением коррелирующих результатов;

- в кофейных и энергетических напитках с низким содержанием кофеина анализ необходимо проводить только методами ВЭЖХ.

Установлено, что методика выявления уровня кофеина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяет проводить определение в широком диапазоне концентраций от 0,037 до 6,0% продукта, а при разбавлении экстракта он может быть расширен до 10,0%.

Литература

1. ГОСТ 29148-97 Кофе натуральный растворимый. Технические условия. — М., 2010. — 16 с.
2. ГОСТ Р 53193–2008. Напитки алкогольные и безалкогольные определение кофеина, аскорбиновой кислоты, консервантов и подсластителей методом капиллярного электрофореза. — М., 2010. — 11 с.
3. МВИ. МН 1037-99 Методика определения концентраций кофеина в кофе растворимом, молотом, зернах и чае методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. — Минск: БелГИСС, 1998. — 24 с.
4. EN12856:1999 Определение содержания ацесульфама-К, аспартама и сахарина. Метод жидкостной хроматографии высокого разрешения (кофеин). — Минск: Госстандарт, 2011. — 19 с.

COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS FOR CAFFEINE DETERMINATION IN COFFEE, SOLUBLE COFFEE AND ENERGY DRINKS

Vorontsova O.S.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The comparative analysis of methods for caffeine determination in coffee, soluble coffee and energy drinks has been carried out. The quantification of caffeine by HPLC, photometry and iodometry was studied. It is shown that HPLC and iodometry are suitable in case of high caffeine content in coffee. The analysis of soluble coffee and energy drinks is just performed by HPLC.

Keywords: caffeine, coffee, drinks, content, determination, HPLC, photometry, iodometry.

Поступила 15.06.2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРОМАДИОЛОНА В ПРИМАНКЕ РОДЕНТИЦИДА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Голуб А.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработан селективный способ идентификации и количественного определения бромадиолона (антикоагулянта класса кумаринов), входящего в состав готовых для применения форм приманок, предназначенных для уничтожения грызунов. Способ чувствителен, воспроизводим и точен, что позволяет осуществлять определение бромадиолона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

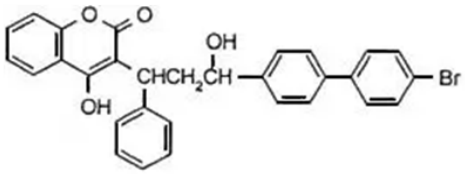
Ключевые слова: родентицид, бромадиолон, действующее вещество, ВЭЖХ.

Введение. Для борьбы с грызунами, за многие века приспособившимися существовать рядом с человеком и наносящими огромный экономический ущерб сельскому хозяйству, а также являющимися переносчиками возбудителей инфекционных и инвазионных заболеваний, опасных для людей и животных, современное человечество изобретает все новые, изощренные методы. Однако, несмотря на затрачиваемые усилия, численность грызунов не уменьшается, за несколько поколений они вырабатывают иммунитет к ядам и многие из них утрачивают свою эффективность, поэтому постоянно разрабатываются и внедряются все более эффективные препараты.

Новым препаратом, используемым в качестве родентицида, является бромадиолон, входящий в состав готовых к использованию приманок на различной пищевой основе, предназначенных для уничтожения крыс и мышей.

Бромадиолон является антикоагулянтом класса кумаринов второго поколения с отсроченным сроком действия. Кумарины в естественном виде и в безопасных количествах, найденные в клубнике, абрикосах, вишне, лаванде, сельдерее, корице, помогают растениям отпугивать насекомых, тем не менее в больших концентрациях при использовании в качестве родентицидов они могут быть смертельно опасны как для животных, так и для людей. Этот медленно действующий яд имеет свойство накапливаться в печени, замедляет процесс синтеза протромбина, является антагонистом витамина К. Недостаток этого витамина в системе кровообращения снижает свертываемость крови и в больших дозах ведет к смерти от внутренних кровоизлияний. Грызуны, подвергшиеся воздействию препарата, умирают примерно через 3 недели.

Структурная формула вещества:



Эмпирическая формула бромадиолона: $C_{30}H_{23}BrO_4$, молекулярная масса — 527.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) бромадиолона в атмосферном воздухе — 0,0002 мг/м^3; предельно допустимая концентрация (ПДК) в воздухе рабочей зоны — 0,01 мг/м3; ПДК в воде водоемов — 0,0005 мг/м^3.

Цель исследования — разработка аналитической методики определения бромадиолона в образцах препаративной формы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материалы и методы. Объектами исследований явились образцы пластилинообразных пастилок, восковых блоков, окрашенного зерна, содержащие в качестве активного ингредиента бромадиолон.

Навеску образца препарата переносят в мерную колбу, заполняют до половины объема этанолом и помещают в ультразвуковую баню для экстракции действующего вещества на 10 мин. Доводят объем раствора этанолом до метки, тщательно перемешивают. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» и аликвоту экстракта пропускают через экономфильтр Cromafilter в виалу для последующего хроматографирования.

Для исследования использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1200, оснащенный диодно-матричным детектором (DAD детектором), стальной колонкой 4.0×250 mm Hypersil BDS-C18 зернением 5 мкм.

Идентификация вещества проводилась по времени удерживания, а количественное определение — методом абсолютной калибровки.

Результаты и их обсуждение. В результате исследований установлено, что для разделения смеси действующего вещества бромадиолона с компонентами препаративной формы в качестве подвижной фазы необходимо использовать смесь метанол – вода – ортофосфорная кислота в объемном соотношении 83:17:0,1 при скорости подачи подвижной фазы 1,0 $см^3$/мин. Наиболее высокая чувствительность определения достигается при длине волны 264 нм. Установлено, что при данных условиях линейный диапазон детектирования составляет 1,0–15,0 нг. Ориентировочное время удерживания бромадиолона — 6,0 мин.

Заключение. Разработан селективный, чувствительный и воспроизводимый способ определения бромадиолона в образцах препаративной формы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Способ был применен для исследования образцов пластилинообразных пастилок, восковых блоков, окрашенного зерна и позволил достоверно идентифицировать и количественно определить содержание изучаемого вещества. Применение разработанного способа позволило рассчитать метрологические характеристики методики: стандартное отклонение — 0,0007%, доверительный интервал среднего результата — 0,00023%, среднее значение определения — 98,2% (доверительная вероятность P = 95%), а также установить содержание действующего вещества бромадиолона в образцах препаративной формы в заявленных концентрациях 0,005%.

Литература

1. Методика определения содержания бромадиолона, действующего вещества препарата «Гардентоп Паста», методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: № 119/10-02/4878: утв. 24.01.2014. — Минск, 2014. — 8 с.

2. Токсичность родентоброма (бромадиолона) для мышевидных грызунов и метод его определения в технических продуктах и отравленных приманках [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.dissercat.com/content/toksichnost-rodentobroma-bromadiolona-dlya-myshevidnykh-gryzunov-i-metod-ego-opredelenia-v-tecnicheskih-produktah-i-otravlenih-primankah. — Дата доступа: 10.06.2015.

3. Гигиенические нормативы содержания действующих веществ пестицидов (средств защиты растений) в объектах окружающей среды, продовольственном сырье, пищевых продуктах. — Минск, 2012. — 173 с.

4. Химические средства защиты растений / Ю.А. Миренков [и др.]. — Несвиж, 2007.

BROMADIOLONE DETERMINATION RODENTICIDE BAIT BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Golub A.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

A selective method for identification and quantitative determination of bromadiolone (anticoagulant class of coumarins), part of the ready for use of baits designed for destroying rodents. The method is sensitive, reproducible and precision, which allows the determination of bromadiolone by high performance liquid chromatography (HPLC).

Keywords: rodenticide, bromadiolone, active ingredient, HPLC.

Поступила 17.06.2015

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ТИУРАМА Д И КАПТАКСА, ВЫДЕЛЯЮЩИХСЯ ИЗ УПАКОВКИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Залуцкая Н.Ф., Ивашкевич Л.С., Гаврилова Д.Н.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработан селективный метод определения микроколичеств тиурама Д и каптакса, позволяющий с высокой точностью контролировать содержание данных ускорителей вулканизации в упаковочных материалах, используя доступное современное аналитическое оборудование. Проведены расчеты показателей прецизионности и правильности метода.

Ключевые слова: тиурам Д, каптакс, ускорители вулканизации, допустимые количества миграции вредных веществ, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, прецизионность, правильность, смещение.

Введение. Резины, благодаря высоким эластическим свойствам в широком диапазоне температур, высокой водо- и газопроницаемости, стойкости к действию ряда контактирующих сред, получили широкое применение в отраслях народного хозяйства, производящих, транспортирующих и реализующих продукты питания [1].

В то же время химическая природа эластомеров и ингредиентов, входящих в состав резин, обусловливают возможность перехода из них в контактирующие среды веществ, способных в ряде случаев, оказывать отрицательное влияние на здоровье людей [1]. В целях защиты здоровья населения и обеспечения безопасности упаковочных материалов, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами, разработана система подтверждения их качества и безопасности.

Требования гигиенической безопасности, изложенные в Техническом регламенте Таможенного союза «О безопасности упаковки» (ТР/ТС 005/2011), устанавливают допустимые максимальные значения показателей химической безопасности укупорочных средств.

Укупорочные средства, на которые распространяется действие технического регламента, характеризуются многообразием как по функциональному назначению (упаковка, предназначенная для контакта с пищевыми продуктами, парфюмерно-косметической продукцией, игрушек и изделий детского ассортимента, имеющих непосредственный контакт со ртом ребенка), так и по используемым для их изготовления материалам (металлические, корковые, полимерные, комбинированные, из картона и др.) [2].

Перечень контролируемых химических веществ определяется в зависимости от химического состава материала и вида изделия. В резиновых изделиях и резино-пластиковых материалах (прокладки, уплотнители бидонов, уплотнительные кольца крышек для консервирования и т. д.) необходимо контролировать содержание тиурама Д и каптакса.

Каптакс совместно с тиурамом Д при длительном воздействии на человека вызывает головную боль, плохой сон, может вызвать дистрофические изменения миокарда, хронический гастрит, анемию [3]. Поступление тиурама Д в организм человека может привести к поражению центральной нервной системы, эндокринных желез, печени, сердца. Тиурам Д вызывает раздражение дыхательных путей, кожи, желудочно-кишечного тракта, угнетает продукцию лейкоцитов [3].

Допустимое количество миграции тиурама Д — 0,03 мг/дм^3, каптакса — 0,15 мг/дм^3 [1, 2]. Таким образом, предельно допустимые концентрации этих веществ очень низкие и их определение требует наличия чувствительных методик.

В настоящее время действующие в Республике Беларусь методы определения тиурама Д и каптакса, способных мигрировать в водную среду из укупорочных материалов, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами, основаны на предварительном выделении ускорителей вулканизации из вытяжек путем экстрагирования органическими растворителями, концентрировании и хроматографировании в тонком слое. В таблице 1 приведена краткая характеристика данного метода.

Таблица 1. — Характеристика метода определения тиурама Д и каптакса в тонком слое

Определяемое соединение	Предел обнаружения, мг/дм^3	Сорбент	Величина фактора удержания R_f в подвижных фазах		Окраска пятна на хроматограмме с проявляющим реагентом			
			хлористый метилен или хлороформ	гексан: хлористый метилен 2:3	модифицированный нингидриновый реагент или раствор сернокислой меди	реактив Драгендорфа	2,6-дихлорхинон-4 хлоримид*	бромфеноловый синий с азотнокислым серебром
Тиурам Д	0,025	Силикагель + гипс, «Силуфол» (закрепленный слой)	0,32± -0,04	0,24±-0,04	Желто-зеленая	Красная	Красно-коричневая	–
Каптакс	0,02–0,03		0,26± -0,02	–	–	Красно-оранжевая	Оранжево-красная	Лиловая
Примечание — Пластинки с 2,6-дихлорхинон-4-хлоримидом выдерживаются в течение 5–10 мин при температуре 100–105°С.								

Из таблицы 1 следует, что при совместном определении:

- тиурам Д и каптакс имеют близкие по значению величины фактора удержания R_f и, соответственно, близкие пройденные расстояния на пластине.

Исходя из данных таблицы 1 и длины пластины (15 см), можно оценить степень разделения двух веществ, рассчитав параметр разрешающей способности Rs путем деления расстояния между центрами двух пятен на ширину хроматографического пика. В данном случае разрешающая способность равна 0,5 и перекрывается 20% площадей двух зон;

- есть сложности при визуальной оценке хроматографических пиков ввиду перекрывания зон и нечеткости перехода окраски (красная→красно-оранжевая, красно-коричневая→оранжево-красная);

- на качество получаемого результата существенно влияет нанесение образца на пластинку, условия окружающей среды, наличие загрязняющих веществ в воздухе.

Таким образом вышеизложенное позволяет сделать вывод, что метод тонкослойной хроматографии не позволяет определить тиурам Д и каптакс в одной водной вытяжке одновременно с высокой чувствительностью, точностью и селективностью.

Цель исследования — разработка методики определения содержания тиурама Д и каптакса при совместном присутствии в водных вытяжках из упаковочных материалов, контактирующих с пищевыми продуктами, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материалы и методы. Поставленной цели отвечает метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). С помощью данного метода можно определять вещества, содержащиеся в вулканизованных резинах, а также продукты их химического превращения в процессе вулканизации [4].

Исследования проводились на хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США), оснащенном диодно-матричным детектором, обеспечивающем возможность выполнения анализа на нескольких длинах волн одновре-

менно. Значения, полученные с помощью диодно-матричного детектора, надежны во всех точках спектра, что очень важно для методик многокомпонентного анализа, в которых используются данные из определенного спектрального диапазона.

Объектами исследования для разработки метода являлись водные растворы тиурама Д и каптакса, а также водные вытяжки из уплотнительных колец крышек для консервирования, прокладки для упаковки разливочного материала.

Результаты и их обсуждение. Разработанный нами метод совместного определения содержания тиурама Д и каптакса в водных вытяжках из исследуемых материалов заключается в экстракции вышеперечисленных веществ дихлорметаном, упаривании полученного экстракта досуха и растворении выпаренного остатка смесью ацетонитрил : дистиллированная вода, с последующим анализом аликвоты на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity.

Учитывая, что задачей исследования являлось одновременное определение ускорителей вулканизации в водных растворах, условия хроматографирования выбирали так, чтобы время хроматографирования не превышало 20 мин, коэффициент асимметрии пиков лежал в интервале 0,8–1,2, а колонка для анализа была селективна (пики анализируемых веществ удовлетворительно разделялись). При анализе литературных данных [4] и полученных спектров поглощения стандартных растворов анализируемых ускорителей вулканизации были получены следующие длины волн максимума поглощения: тиурам Д — 216 нм, каптакс — 320 нм.

Для оптимального определения изучаемых компонентов нами были подобраны следующие условия хроматографического анализа:

- колонка хроматографическая Hypersil BDS, длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм;
- подвижная фаза для ВЭЖХ: смесь ацетонитрил : дистиллированная вода (80:20 по объему);
- скорость потока подвижной фазы — 0,6 мл/мин;
- температура колонки — 20ºС;
- рабочая длина волны — 216 и 320 нм;
- объем вводимой пробы — 25 мм^3.

Ориентировочное время удерживания тиурама Д при подобранных условиях анализа составляет 3,5 мин, каптакса — 3,4 мин. Идентификацию веществ проводили по временам удерживания, а количественное определение — методом абсолютной калибровки по площадям пиков.

Завершающей стадией являлось определение обеспечиваемых методикой значений показателей точности результатов испытаний и их соответствия заданным требованиям.

В качестве образцов для оценки показателей точности (правильности и прецизионности) методики были использованы модельные пробы — водные растворы тиурама Д и каптакса. В процессе эксперимента было исследовано 3 уровня концентраций, охватывающих весь диапазон измерения методики.

Учитывая узкий диапазон определяемых концентраций тиурама Д и каптакса, было принято решение диапазон измерений не разбивать на части. Для всего диапазона были проведены исследования по набору статистических данных и расчету прецизионности в соответствии с СТБ ИСО 5725-2-2002 п. 7 [5]. При внутрилабораторных исследованиях для каждого уровня в условиях промежуточной прецизионности с изменяющимися факторами «время + оператор» в течение 1 мес. двумя операторами было проанализировано 15 серий стандартных растворов тиурама Д и каптакса, каждая из которых включала в себя два повторных определения в условиях повторяемости.

Для идентификации резко выделяющихся результатов (выбросов) использовали два типа статистических критериев — Граббса (G_p) и Кохрена.

Критерий Граббса применяется для проверки наличия выбросов в величинах средних арифметических значений результатов испытаний в пределах одного уровня. Критическое значение критерия Граббса для идентификации одного выбросового наблюдения при количестве групп данных p = 15 равно 2,549.

Критерий Кохрена используется для оценки однородности (отсутствия выбросов) дисперсий результатов испытаний в лаборатории на исследуемом уровне измеряемой характеристики. При количестве групп данных p = 15 и количестве параллельных определений n = 2 5%-е критическое значение критерия Кохрена составляет 0,471.

Поскольку для всех трех уровней статистические критерии Граббса и рассчитанные значения критерия Кохрена не превысили своего 5%-го критического значения, то результаты считались корректными и по ним оценивали общее среднее значение и стандартное отклонение внутрилабораторной воспроизводимости согласно правилам дисперсионного анализа.

В качестве показателей прецизионности для методики были установлены: показатель повторяемости как корень из среднего квадрата значений стандартных отклонений повторяемости, полученных для всех уровней, и показатель внутрилабораторной воспроизводимости как максимальное стандартное отклонение внутрилабораторной воспроизводимости.

На основании показателей повторяемости и воспроизводимости для проб устанавливали критический размах для двух параллельных измерений, полученных в условиях повторяемости, $Cr_{0,95}$, и предел внутрилабораторной воспроизводимости, R [5].

Принятые значения показателей прецизионности методики по измерению концентрации веществ в пробах представлены в таблице 2.

Правильность метода оценивали по показателю смещения.

Правильность метода измерений определялась с помощью расчета 95% доверительных интервалов показателя правильности — лабораторного смещения результатов измерений Δ [6].

При внутрилабораторных исследованиях использовались стандартные растворы ускорителей вулканизации. В процессе эксперимента было исследовано 3 уровня, соответствующие трем значениям концентраций, охватывающих весь диапазон измерения методики.

Совокупности значений в пределах каждого уровня проверяли на наличие выбросов с применением критерия Граббса [6]: 5%-е критическое значение критерия Граббса (для идентификации одного выбросового наблюдения) при количестве групп данных n = 10 $G_{p\ крит}$ = 2,290.

Таблица 2. — Показатели повторяемости и внутрилабораторной воспроизводимости методики измерения концентрации веществ в пробах и их пределы

Название вещества	Диапазон измерений в водной вытяжке, мг/дм^3	Стандартное отклонение внутрилабораторной повторяемости, σ_r, мг/дм^3	Стандартное отклонение внутрилабораторной воспроизводимости, $\sigma_{R(TO)}$, мг/дм^3	Критический размах для двух параллельных измерений в условиях повторяемости $Cr_{0,95}$, мг/дм^3	Предел внутрилабораторной воспроизводимости R, мг/дм^3
Тиурам Д	0,015–0,06	0,000219	0,000220	0,00062	0,00062
Каптакс	0,0075–0,03	0,000364	0,001154	0,00101	0,00323

Поскольку для всех уровней статистические критерии Граббса не превысили своего 5%-го критического значения, то результаты считались корректными и по ним оценивали общее среднее значение и стандартное отклонение результатов измерений.

Значения смещения могут принимать как отрицательные, так и положительные значения. Рассчитывают 95%-й доверительный интервал для лабораторного смещения. Если полученный интервал имеет нулевое значение, то лабораторное смещение незначимо при уровне значимости $\alpha = 5\%$, в противном случае оно значимо.

В таблице 3 приведены результаты оценки смещения.

Таблица 3. — Результаты оценки смещения

Название вещества	Уровень измерения	Δ	$\hat{\Delta} - A_w s_r$	$\hat{\Delta} + A_w s_r$
Тиурам Д	1	-0,00112	-0,00310	0,00086
	2	0,00190	-0,00008	0,00388
	3	-0,00162	-0,00360	0,00036
Каптакс	1	0,00478	-0,00328	0,01284
	2	0,00113	-0,00693	0,00919
	3	-0,00477	-0,01283	0,00329

Как видно из таблицы 3, 95%-й доверительный интервал для лабораторного смещения методики содержит нулевое значение для всех исследуемых уровней, лабораторное смещение признано незначимым.

В ходе апробации разработанного способа определения тиурама Д и каптакса были исследованы образцы прокладки для упаковки разливочного материала, уплотнительных колец крышек для консервирования (таблица 4).

Получение вытяжек из исследуемых материалов проводили согласно инструкции [1]. Одновременно анализировали контрольные растворы (дистиллированная вода), которые обрабатывали аналогично пробам. При этом у образца измеряли общую поверхность, тщательно промывали нагретой питьевой водопроводной водой, ополаскивали дистиллированной водой, просушивали фильтровальной бумагой. Образец помещали в стеклянный сосуд с пришлифованной пробкой и заливали дистиллированной водой в соотношении S см^2/Vсм^3, равном общей поверхности резины (см^2) к объему водной вытяжки (см^3) 1:10. В другой стеклянный сосуд с пришлифованной пробкой наливали дистиллированную воду (контрольная проба). Сосуды с образцом и контрольной пробой выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. После этого образец извлекали из колбы. Полученную водную вытяжку и контрольную воду подвергали анализу.

Полученную вытяжку (100 см^3) экстрагировали в делительной воронке трижды по 5 мин, использовав по 20 см^3 дихлорметана на каждую экстракцию. После каждой экстракции смеси давали расслоиться. Объединенные дихлорметановые экстракты собирали в колбу для отгонки растворителя на роторном испарителе. Из экстракта удаляли полностью растворитель. Далее в ту же колбу вносили 1 см^3 смеси ацетонитрил : дистиллированная вода в соотношении 80:20 по объему. Аликвоту (25 мм3) смеси хроматографировали дважды на хроматографе.

Таблица 4. — Результаты определения тиурама Д и каптакса в объектах исследования

Наименование образца	Обнаружено, мг/дм^3	
	тиурам Д	каптакс
Прокладка разливочного материала	не обнаружено	не обнаружено
Уплотнительные кольца крышек для консервирования	не обнаружено	не обнаружено
Примечание — Не обнаружено при чувствительности метода 0,004 мг/дм^3 для тиурама Д и 0,0005 мг/дм^3 для каптакса.		

Как видно из таблицы 4, ни в одном из исследуемых образцов тиурам Д и каптакс не обнаружен. Исследования проводились на уровне чувствительности на несколько порядков ниже регламентируемых значений.

Заключение. Разработанный способ с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяет с высокой чувствительностью выполнять количественное определение концентраций тиурама Д и каптакса при совместном присутствии в укупорочных материалах, используя одну водную вытяжку.

Литература

1. Санитарно-химические исследования резин и изделий из них, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами: инструкция по применению 4.1.10-15-92-2005: утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 26.12.2005.

2. Технический Регламент Таможенного Союза 007/2011. О безопасности товаров, предназначенных для детей и подростков: утв. Решением Таможенного Союза от 23.09.2011 № 798.

3. Лазарев, Н.В. Вредные вещества в промышленности / Под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. — Л.: Химия, 1976. — 624 с.

4. Аверко-Антонович, И.Ю. Методы исследования структуры и свойств полимеров: учеб. пособие / И.Ю. Аверко-Антонович, Р.Т. Бикмуллин. — Казань: КГТУ, 2002. — 604 с.

5. СТБ ИСО 5725-2-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. — Ч. 2: Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода определений.

6. СТБ ИСО 5725-4-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. — Ч. 4: Основные методы определения правильности стандартного метода определений.

METHOD FOR DETERMINING THIURAM D AND KAPTAKS ALLOCATED FROM THE PACKAGING AS SAFETY INDICATORS

Zalutskaya N.F., Ivashkevich L.S., Gavrilova D.N.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Sensitive and selective method for the determination of trace thiuram D and kaptaks allowing precise control of the content of these accelerators in packaging materials using modern analytical equipment has developed. Calculation and evaluation of precision and accuracy of measurement procedures concentrations of thiuram D and kaptaks had been conducted.

Keywords: thiuram D, kaptaks, vulcanization accelerators, allowable amounts of migration of harmful substances, thin layer chromatography, high performance liquid chromatography, precision, accuracy, shift.

Поступила 19.06.2015

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ N-НИТРОЗАМИНОВ В МЯСНЫХ И МЯСОРАСТИТЕЛЬНЫХ КОНСЕРВАХ ДЛЯ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ

Залуцкая Н.Ф., Турко М.С.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Сравнивали различные способы получения производных N-нитрозаминов с 5-диметиламинонафталин-1-сульфонилхлоридом: при комнатной температуре под действием света, в затемненном месте и при нагревании. Выбраны оптимальные условия пробоподготовки мясных и мясорастительных консервов для детского питания.

Ключевые слова: N-нитрозамины, N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин, высокоэффективная жидкостная хроматография, флуоресцентный детектор, дериватизация, буферный раствор, дансилхлорид.

Введение. Расширенное применение азотсодержащий удобрений и пестицидов, увеличение выбросов в атмосферу оксидов азота, аммиака, аминов приводит к увеличению загрязнения окружающей среды и продуктов питания связанным азотом [1]. Серьезную угрозу для здоровья людей представляет группа нитрозосоединений, из которых высокой токсичностью и канцерогенностью обладают алифатические и некоторые циклические N-нитрозамины [2]. Эти вещества в определенных условиях способны образовываться прямо в желудке человека из неканцерогенных предшественников — нитратов и нитритов. Нитриты в кислой среде желудка соединяются со вторичными и третичными аминами с образованием нитрозаминов. Источниками пищевых нитратов и нитритов являются преимущественно продукты растениеводства. В мясном сырье нитрозамины не содержатся или обнаруживаются в небольших количествах, а наиболее часто и в высоких концентрациях определяются в продуктах его технологической переработки и при хранении.

Основной группой риска отравлений N-нитрозосоединениями являются дети раннего возраста. В связи с этим в Республике Беларусь особое внимание уделяется производству мясных и мясорастительных консервов для детского питания: используются вода и овощи с низким содержанием нитратов, а также ограничивается употребление длительно хранившихся овощей и мясного сырья. В целях защиты здоровья детей и обеспечения безопасности детского питания разработана система контроля качества данной категории продукции.

Требования гигиенической безопасности, изложенные в Техническом регламенте Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР/ТС 021/2011), устанавливают допустимые максимальные значения показателей химической безопасности пищевой продукции для детей. В продуктах питания нормируется содержание суммы летучих N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина). В мясных и мясорастительных консервах для детского питания, согласно требованиям ТР/ТС 021/2011, их содержание не допускается [3].

Ввиду очень низких допустимых концентраций N-нитрозаминов в продуктах питания детей предпочтение отдается высокочувствительному и специфичному методу анализа. Одним из таких методов является обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с предварительным переводом анализируемых соединений в соответствующие амины и последующим превращением реакцией с 5-диметиламинонафталин-1-сульфонилхлоридом (дансилхлоридом) в сульфамиды, которые обладают очень яркой и легко детектируемой флуоресценцией. Выход сульфамидов в значительной степени зависит от условий проведения реакции дериватизации.

Цель исследования — оптимизация условий реакции получения производных для количественного определения N-нитрозаминов в мясных и мясорастительных консервах для детского питания.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись градуировочные растворы и растворы, приготовленные из образцов детских мясных и мясорастительных консервов, содержащие внесенные количества N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в концентрациях 0,303 и 0,456 мкг/см^3 соответственно для установления степени извлечения и оценки полноты протекания реакции.

Наибольшее распространение в аналитической химии для определения N-нитрозаминов нашел подход, заключающийся в предварительном их денитрозировании с последующим определением образовавшихся вторичных аминов. Лимитирующей стадией пробоподготовки является образование дансильных (ДНС) производных вторичных аминов [5].

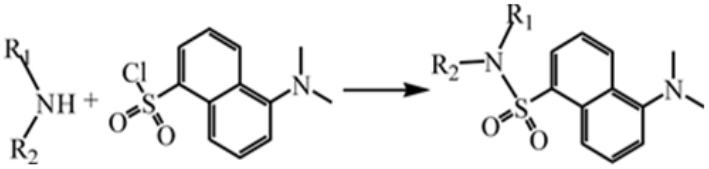


Рисунок — Схема реакции получения ДНС-производных

Дансилхлорид взаимодействует с непротонированной аминогруппой в щелочной среде при pH >9, т. к. в более кислых растворах аминогруппа находится в неактивном состоянии в виде NH_3^+ [6]. Однако с повышением pH среды растет вероятность протекания конкурирующей образованию производных реакции — гидролиза органического реагента. При pH >11 гидролиз протекает очень интенсивно, что приводит к полной деструкции реагентов реакционной смеси. Таким образом, оптимальное значение pH для реакции дериватизации составляет 9,5–11.

Для поддержания pH реакционной смеси необходим буферный раствор. Для сравнения протекания реакции использовались 0,5 М натрий гидрокарбонатный буферный раствор с pH 10,2 и 0,4 М литий-карбонатный буферный раствор с pH 10,2. Исследования показали, что степень образования производных в гидрокарбонатном и карбонатном буферных растворах отличается несущественно. Однако поскольку флуктуации базовой линии и величина фонового сигнала заметно ниже при использовании гидрокарбонатного буферного раствора, то именно он был использован в данной работе.

Использованный нами метод определения N-нитрозаминов основан на выделении их перегонкой с водяным паром, экстракции органическим растворителем, денитрозировании бромистым водородом в уксусной кислоте до соответствующих аминов, получении производных аминов с дансилхлоридом, хроматографическом разделении и количественном определении образовавшихся производных методом ВЭЖХ [4].

Получение дансильных производных N-нитрозаминов проводили при различных соотношениях реагентов смеси. Было установлено, что в условиях большого избытка дериватизирующего реагента возможно протекание побочной реакции с образованием дансиламида, поэтому большие избытки реагента не использовали. Установление оптимального молярного соотношения реагентов требовало дальнейшего изучения. В эксперименте использовали 0,8 см^3 дансилхлорида в ацетоне концентрацией 0,5 мг/см^3 [4]. При использовании такого количества органического реагента было изучено влияние температуры и света на полноту и скорость образования дансильных производных.

Согласно литературным данным [5, 6], полнота образования производных зависит от температуры, времени реакции и соотношения реагентов. Было исследовано влияние данных факторов на образование дансильных производных N-нитрозаминов.

Нагревание образцов проводили на водяной бане при 55ºС. Образцы помещали в баню на 60 мин, затем быстро их извлекали, охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали бензолом и хроматографировали. Реакцию при комнатной температуре проводили в течение 120 мин в затемненном месте и на свету.

Количественное определение проводили на хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies, США), оснащенном флуоресцентным детектором при следующих условиях хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали (250×4,6 мм), заполненная сорбентом Eclipse XDB-C18, зернением 5 мкм;
- подвижная фаза для ВЭЖХ — смесь ацетонитрил : бидистиллированная вода (73:27 по объему);
- скорость элюирования — 1,1 см^3/мин;
- температура колонки — 30ºС;
- длина волны возбуждения — 350 нм;
- эмиссионный фильтр — 530 нм;
- объем вводимой пробы — 25 мкл.

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены полученные результаты исследований при различных условиях получения дансильных производных N-нитрозаминов.

Как видно из таблицы, нагревание реакционной смеси приводит к уменьшению выхода продуктов реакции на 24 и 27%, реакция при комнатной температуре на свету — на 11 и 12% для N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина соответственно по сравнению с максимально достигнутым при комнатной температуре в затемненном месте.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно утверждать, что получение дансильных производных N-нитрозаминов лучше проводить при комнатной температуре в затемненном месте. Несмотря на продолжительность реакции дериватизации, выход продуктов реакции в этом случае значительно выше.

Таблица — Сравнительная характеристика условий получения дансильных производных N-нитрозаминов (n = 3, P = 0,95)

Условия получения дансильных производных	N-нитрозодиметиламин в виде дансилпроизводного, (концентрация в градуировочном растворе 1,0 мкг/см^3)		N-нитрозодиэтиламин в виде дансилпроизводного, (концентрация в градуировочном растворе 1,5 мкг/см^3)	
	время образования, мин	степень извлечения, %	время образования, мин	степень извлечения, %
Комнатная температура 18±4ºС, затемненное место	120	92±3	120	89±3
Комнатная температура 18±4ºС, на свету	120	81±5	120	77±5
Водяная баня, 55±5ºС	60	68±4	60	62±5

Заключение. Установлены оптимальные параметры условий пробоподготовки мясных и мясорастительных консервов для детского питания, благодаря которым возможно добиться максимальных откликов N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина при их детектировании. Применяемый способ позволяет достигнуть высокой чувствительности не менее 0,0005 мг/кг для N-нитрозодиметиламина и не менее 0,00075 мг/кг для N-нитрозодиэтиламина, удовлетворяющей санитарно-гигиеническим требованиям законодательства Республики Беларусь и Таможенного Союза.

Литература

1. Майстренко, В.Н. Эколого-аналитический мониторинг суперэкотоксикантов / В.Н. Майстренко, Р.З. Хамитов, Г.К. Будников. — М.: Химия, 1996. — 319 с.

2. СанПиН. Требования к продовольственному сырью и пищевым продуктам. Гигиенический норматив. Показатели безопасности и безвредности для человека продовольственного сырья и пищевых продуктов: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 21.06.2013 № 52.

3. Технический Регламент Таможенного Союза 021/2011. О безопасности пищевой продукции: утв. решением Таможенного Союза 09.12.2011 № 880.

4. МВИ МН.3543-2010. Методика определения нитрозаминов в пищевых продуктах и продовольственном сырье методом высокоэффективной жидкостной хроматографии:

утв. 24.08.2010.

5. Зульфигаров, О.С. Канцерогенные N-нирозамины, токсические свойства, образование, определение / О.С. Зульфигаров, В.В. Юрченко // Промислова токсикология. — 2005. — № 1. — С. 16–24.

6. Влияние температуры и микроволнового излучения на образование производных аминокислот с 5-диметиламинонафталин-1-сульфонилхлоридом / М.В. Шунина [и др.] // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. — 2006. — № 4. — С. 262–265.

OPTIMIZATION OF SAMPLING FOR DETERMINING N-NITROSAMINES IN MEAT AND MEAT-VEGETABLE PRESERVES FOR BABY FOOD

Zalutskaya N.F., Turko M.S.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The comparison of different methods for producing N-nitrosamines with 5-dimethylaminonaphthalene-1-sulfonyl chloride: at room temperature under the action of light and dark place, at higher temperatures had been carried out. Optimal conditions for the sample preparation of meat and meat-vegetable preserves for baby food had been selected.

Keywords: N-nitrosamines, N-nitrosodimethylamine, N-nitrosodiethylamine, high performance liquid chromatography, fluorescence detector, derivatization, buffer solution, dansyl chloride.

Поступила 19.06.2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В МАСЛОЖИРОВОЙ ПРОДУКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АТОМНО-ЭМИССИОННОГО АНАЛИЗА

Ивашкевич Л.С., Черник Д.В., Ковшова Т.В.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработан способ определения низких концентраций токсичных элементов в масложировой продукции с использованием метода атомно-эмиссионного анализа и пробоподготовки, основанной на полной минерализации образцов.

Ключевые слова: атомно-эмиссионная спектрометрия, токсичные элементы, масличное сырье, масложировая продукция, пробоподготовка, прецизионность.

Введение. Оценка безопасности продукции масложировой промышленности включает контроль содержания токсичных элементов, которые могут попадать в готовые продукты из сырья или в процессе производства. В растительных маслах источником тяжелых металлов являются масличные семена, т. к. в них всегда содержится незначительное количество различных металлов.

В масложировой продукции и сырье, согласно санитарным нормам, правилам и гигиеническим нормативам «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов», «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», а также техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции», требуется определение следующих элементов: свинец, мышьяк, кадмий, ртуть, никель, железо, медь.

Учитывая невысокие предельно допустимые уровни содержания свинца, кадмия, мышьяка, ртути и меди, регламентируемые для данных элементов, ставится вопрос о возможности использования метода атомно-эмиссионной спектрометрии для анализа их низких концентраций после минерализации без дополнительной пробоподготовки.

Цель исследования — разработка способа определения низких концентраций токсичных элементов в масложировой продукции с использованием метода атомно-эмиссионного анализа.

Для реализации данной цели решались следующие задачи: разработка параметров атомно-эмиссионного анализа и условий пробоподготовки для анализа низких концентраций элементов.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись образцы маргарина.

В работе использовали концентрированную азотную кислоту (67%, х.ч.), соляную кислоту (36%, х.ч.), перекись водорода (36%, х.ч.), деионизированную воду, полученную с помощью устройства для деионизации воды Direct-Q3 (Millipore Corporation, США), стандартные образцы состава растворов кадмия, мышьяка, меди, свинца и ртути

При пробоподготовке образцов использован метод кислотной экстракции и полной минерализации.

Минерализацию образцов с использованием способа кислотной экстракции (неполной минерализации) проводили по ГОСТ 26929-94, п.5. В термостойкую коническую колбу объемом 200 мл с навеской образца массой 25 г вносили центры кипения и 40 мл раствора соляной кислоты (1:1) по объему. Колбу с обратным холодильником помещали на плитку и кипятили в течение 1,5 ч с момента закипания. Затем содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через 2 фильтра, смоченных раствором используемой кислоты, в мерную колбу объемом 50 мл. Затем фильтр промывали 5–7 мл 5%-й соляной кислоты. Объем фильтрата доводили деионизованной водой до метки.

При полной минерализации навеску образца массой 0,5–2,0 г вносили во фторопластовый стаканчик, заливали окислительной смесью из концентрированной азотной кислоты и концентрированной перекиси водорода, а затем после предварительной экспозиции проводили минерализацию при нагревании или под действием микроволнового излучения.

В минерализованных образцах определяли содержание элементов с использованием атомно-эмиссионного спектрометра (ИСП) Horiba Jobin Yvon (Япония–Франция) с радиальным обзором аргоновой плазмы.

Результаты и их обсуждение. Для сокращения времени анализа оптимальным методом пробоподготовки является тот, который позволит определить содержание токсичных элементов в одной пробе. В то же время пробоподготовка должна обеспечить концентрации определяемых элементов на уровнях, соответствующих пределам детектирования используемого для анализа оборудования.

В таблице 1 приведено допустимое содержание токсичных элементов в минерализованном растворе после кислотной экстракции в сравнении с пределами детектирования прибора.

Как видно из данных таблицы 1, пределы детектирования прибора позволяют определять содержание токсичных элементов в масложировой продукции с использованием метода кислотной экстракции.

Таблица 1. — Допустимое содержание токсичных элементов в продукции, минерализованном растворе и пределы детектирования ИСП

Определяемый элемент	Допустимое содержание, мкг/кг		Пределы детектирования ИСП с пневматическим распылителем, мкг/дм^3
	в продукции	в минерализованном растворе*	
Свинец	100–1000	200–2000	1,5
Мышьяк	100–1000	200–2000	1,5
Медь	100–400	200–800	0,2
Кадмий	30–500	60–1000	0,15
Ртуть	3–300	6–600	0,4
Примечание — * — При массе навески 25 г и объеме минерализата 50 мл.			

При данном способе пробоподготовки для определения ртути минерализацию образцов нужно проводить отдельно в закрытом сосуде в связи с высокой летучестью ее солей [1].

В связи с этим была рассмотрена возможность использования для анализа минерализата, полученного с использованием автоклавов или микроволнового минерализатора. Преимуществом метода является использование закрытых систем, что предотвращает потери летучих веществ. Однако в данном методе используется небольшая величина навески. Эта проблема решается либо концентрированием минерализата, либо использованием методов анализа и приборов с низкими пределами детектирования.

Для снижения пределов детектирования ИСП использовали следующие параметры прибора:

- мощность генератора — 1000–1100 Вт;
- скорость потока газа плазмы — 12 л/мин;
- скорость потока газа в оболочке — 0,2 л/мин;
- скорость вспомогательного газа — 0 л/мин;
- распылитель — 0,8 л/мин при 2,8 барах;

- скорость подачи пробы — 0,84 л/мин;
- усиление фотоэлектроумножителя — 100.

Измерения проводили при следующих длинах волн, нм: Pb — 220,353; As — 193,695; Cd – 228,802; Hg — 194,163; Cu — 324,754.

Учитывая измеряемые низкие концентрации элементов, использован режим анализа «максимальный» при интеграции на вершине пика в трех точках. Для всех элементов время интеграции составляет 2 с, ширина щели — 20/15. Для меди шаг измерения равен 0,002 нм, для всех остальных элементов — 0,001 нм.

Предел детектирования для элемента вычисляется путем десятикратного его измерения в растворе, считающемся контрольным. Для свинца и мышьяка предел обнаружения получен с использованием ультразвукового распылителя, для меди и кадмия — пневматического распылителя. Ультразвуковой распылитель позволяет значительно снизить пределы обнаружения спектрометра. Жидкий образец закачивается в пьезоэлектрический приемник, где преобразуется в плотный густой аэрозоль. Аэрозоль с помощью потока газа в распылителе проходит через нагревательную трубку, происходит выпаривание жидкости, которая далее конденсируется термоэлектрическим кулером и удаляется при помощи дренажной системы. В результате в распылителе остается сухой, высококонцентрированный аэрозоль, который и распыляется в плазме. Это позволяет увеличить пределы обнаружения селена в 4,5–7 раз.

В таблице 2 приведены данные о полученных пределах детектирования, а также об ориентировочном содержании токсичных элементов в растворах после полной минерализации образцов, содержание токсичных элементов в которых находится на уровне регламентированных предельно допустимых концентраций.

Таблица 2. — Допустимое содержание токсичных элементов в минерализованном растворе после кислотной экстракции

Элемент	Допустимое содержание в минерализованном растворе*, мкг/ дм^3	Предел детектирования прибора, мкг/ дм^3			Предел обнаружения, мкг/ дм^3
		распылитель		гидридная приставка	
		пневматический	ультразвуковой		
Свинец	4–40	1,5	0,2	–	1,91
Мышьяк	4–40	1,5	0,2	0,2	0,92
Медь	4–16	0,2	0,05	–	0,49
Кадмий	1–20	0,15	0,02	–	0,72
Ртуть	0,1–12	0,4	–	0,03	–
Примечание — * — При массе навески 1 г и объеме минерализата 25 мл.					

Как видно из данных таблицы 2, пределы обнаружения, полученные в реальных условиях, отличаются от пределов, заявленных производителем. Наличие спектральных и матричных влияний при анализе проб сложного состава существенно повышает нижнюю границу определяемых содержаний и осложняет правильность определения элементов в сложных биологических пробах. Для меди различие составляет 2,45, для мышьяка и кадмия — 4,6–4,8. Самое большое отличие измеренного предела детектирования от заявленного отмечено для свинца, что говорит о необходимости корректировки параметров прибора в случае отдельного измерения данного элемента.

Анализ данных таблицы 2 также показывает, что имеется возможность определения токсичных элементов в пищевой продукции в минерализате после автоклавной или микроволновой пробоподготовки без дополнительного концентрирования образца.

В качестве примера для сравнения было проанализировано содержание свинца в маргарине после автоклавной минерализации с использованием пневматического и ультразвукового распылителя (таблица 3).

Таблица 3. — Содержание свинца в образцах маргарина

Номер образца	Содержание свинца, мкг/дм^3	
	пневматический распылитель	ультразвуковой распылитель
1	не обнаружено	2,94
2	не обнаружено	0,74
3	не обнаружено	1,07
4	не обнаружено	1,04
5	не обнаружено	не обнаружено
Примечание — Не обнаружено ниже предела чувствительности метода.		

Как видно из приведенных данных, при снижении чувствительности метода определения в образце обнаружили свинец, однако его содержание не превышало допустимых регламентированных значений.

Сравнение пределов детектирования прибора с пневматическим распылителем для ртути и допустимого содержания ртути в растворе (таблица 2) показывает, что для определения данного элемента необходимо использовать гидридную генерацию.

Метод основан на восстановлении ртути борогидридом натрия согласно схеме реакции: $Hg^{2+} + BH_{4-} + H^+ \rightarrow B_2H_6 + H_2 + Hg$. B_2H_6 затем гидролизуется в борную кислоту.

В работах, посвященных анализу влияния различных кислот на эффективность определения гидридобразующих элементов, показано, что наиболее подходящая среда для определения ртути — 2 М раствор соляной кислоты [2–4].

При автоклавной минерализации аналит находится в среде азотной кислоты. Дальнейший перевод его в солянокислый раствор связан со значительными трудностями: удаление остатков азотной кислоты при нагревании может сопровождаться потерями ртути. В связи с этим была изучена возможность определения ртути в растворах азотной кислоты. В качестве борогидридного раствора использовали 0,6%-й раствор борогидрида в 0,05 М NaOH.

На рисунке приведена зависимость энергии эмиссии (интенсивности сигнала) от содержания ртути в стандартных образцах в среде 3 н. HCl и 3 н.HNO_3.

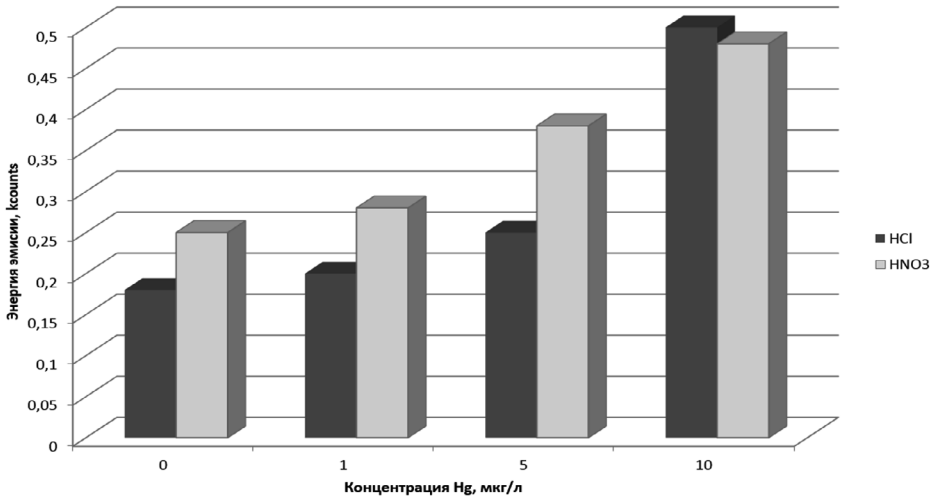


Рисунок — Зависимость энергии эмиссии от содержания ртути в стандартных образцах в среде 3н. HCl и 3 н. HNO_3

Как видно из рисунка, величина энергии эмиссии ртути в растворе азотной кислоты незначительно превышает эмиссию этого элемента в растворе соляной кислоты, что говорит о возможности использования азотнокислых растворов непосредственно для введения в гидридную приставку.

Метрологические расчеты показали, что для свинца, мышьяка, кадмия, ртути и меди стандартное отклонение повторяемости с использованием разработанных условий составляет 3,39–11,3%, стандартное отклонение воспроизводимости для данных элементов лежит в области 7,0–11,3%.

В зависимости от элемента критический размах для двух параллельных измерений, полученных в условиях повторяемости, составляет 0,005–0,04 мг/кг, предел воспроизводимости — 0,05–0,3 мг/кг.

При исследовании показателя правильности была признана незначимость лабораторного смещения для всех исследуемых веществ. Неопределенность оценки смещения учитывается как составляющая в суммарную стандартную неопределенность результата измерений.

Заключение. Таким образом, на основе исследований разработан способ определения низких концентраций токсичных элементов с использованием метода атомно-эмиссионного анализа, характеризующийся высокой прецизионностью.

Литература

1. Гладышев, В.П. Аналитическая химия ртути / В.П. Гладышев. — М.: Наука, 1974. — 528 с.

2. Taketoshi, N. Determination of trace concentration of selenium by continuous hydride generation-inductively coupled plasma atomic emission spectrometry / N. Taketoshi, K. Noriaki // Spectrochimica Acta. — 1985. — Vol. 40, № 1. — P. 21–28.

3. Thompson, P. Simultaneous determination of trace Concentrations of Arsenic, Antimony, Bismuth, selenium and tellurium in aqueous solution by introduction of the gaseous hydrides into an inductively coupled plasma source for emission spectrometry / P. Thompson, S.J. Walton // Analyst. — 1978. — Vol. 103. — P. 568–579.

4. Лакота, В.Н. Определение мышьяка, ртути и селена методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой / В.Н. Лакота, В.И. Макаревич, С.С. Архутик // ЖАХ. — 1999. — Т. 54, № 3. — С. 285–287.

DETERMINATION OF LOW CONCENTRATIONS OF TOXIC ELEMENTS IN OIL AND FAT PRODUCTS USING ATOMIC-EMISSION ANALYSIS

Ivashkevich L.S., Chernik D.V., Kovshova T.V.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The method for determination of low concentrations of toxic elements in oil and fat products was developed. The method based on the atomic-emission analysis and complete mineralization of sample.

Keywords: atomic emission spectrometry, toxic elements, oil raw materials, oil and fat products, sample preparation, precision.

Поступила 19.06.2015

СТАБИЛЬНОСТЬ АКРИЛОНИТРИЛА, АЦЕТОНИТРИЛА И АЦЕТОНЦИАНГИДРИНА В ВОДЕ И ЕЕ ДЕГАЗАЦИЯ НА ПЕРИОД ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Кремко Л.М., Саракач О.В.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучена стабильность акрилонитрила, ацетонциангидрина и ацетонитрила в питьевой воде. Установлено, что изученные соединения в водных растворах в открытых сосудах при воздействии рассеянного дневного освещения нестабильны, что может быть обусловлено их летучестью. Для очистки питьевой воды от ацетонитрила и ацетонциангидрина на период возникновения чрезвычайной ситуации может быть рекомендован способ кипячения загрязненной ими воды в течение 10 мин.

Ключевые слова: питьевая вода, акрилонитрил, ацетонитрил, ацетонциангидрин, стабильность, дегазация.

Введение. Акрилонитрил, ацетонциангидрин и ацетонитрил являются высокотоксичным соединениями. На период возникновения чрезвычайной ситуации (ЧС), риск возникновения которой в Беларуси существует и обусловлен производством, потреблением и транспортировкой этих продуктов, важно не только знание о степени заражения ими питьевой воды, но и знание о стабильности этих соединений в воде и путей ее дегазации.

Цель исследования — изучение стабильности акрилонитрила, ацетонциангидрина и ацетонитрила в питьевой воде, установление способов дегазации воды, загрязненной ацетонитрилом и ацетонциангидрином.

Материалы и методы. Исследования по установлению стабильности акрилонитрила проведены на модельных растворах, содержащих его в концентрациях 1,0; 21,2 и 50,5 мг/дм^3. Для приготовления растворов использовали акрилонитрил для хроматографии, содержащий 99,5% основного вещества (Cas № 107-13-1).

Для изучения стабильности ацетонциангидрина готовили модельные растворы, содержащие его в концентрациях 0,039; 0,077; 0,39 и 0,77 мг/дм^3. Для приготовления растворов использовали ацетонциангидрин технический по ГОСТ 13198-77 с содержанием основного вещества не менее 99,4%.

Исходное содержание ацетонитрила в модельных растворах при изучении его стабильности составило 0,67; 1,38 и 13,31 мг/дм^3. Для приготовления растворов использовали ацетонитрил, содержащий 99,99% основного вещества, производства Fisher Chemical (Германия).

Концентрации изучаемых соединений в приготовленных растворах составляли для акрилонитрила от 0,5 до 25 его предельно допустимой концентрации (ПДК), ацетонциангидрина — от 1 до 20 ПДК, ацетонитрила — от 0,96 до 19 ПДК в питьевой воде [1].

Исследования проведены в открытых стеклянных сосудах при воздействии на них рассеянного дневного освещения. Наблюдения за содержанием остаточных количеств каждого из изучаемых соединений в модельных растворах вели в течение 1 недели.

Для определения концентраций акрилонитрила и ацетонитрила в растворах использовали разработанную нами методику [3].

Согласно литературным данным [4], ацетонциангидрин в водных растворах отсутствует, т. к. сразу количественно распадается с образованием ацетона и синильной кислоты:

$$(CH_3)_2\ C(OH)\ CN = CH_3COCH_3 + HCN.$$

При этом 1 моль ацетонциангидрина приводит к образованию 1 моля синильной кислоты (цианид-иона). Учитывая распад ацетонциангидрина в водных растворах на ацетон и синильную кислоту (цианид-ион), о его стабильности судили по стабильности образующихся цианид-ионов — наиболее токсичного компонента распада, ПДК которых в питьевой воде также как и ацетонциангидрина составляет 0,035 мг/дм^3 [1]. Для определения цианид-ионов использовали высокочувствительный селективный фотометрический метод, широко применяемый в рутинной лабораторной практике, основанный на окислении их хлорамином Т или хлорамином Б до хлорциана с последующим образованием красителя при взаимодействии со смешанным реагентом (пиридин-барбитуровая кислота) и измерении оптической плотности полученного раствора [5].

Исходя из возможности применения в условиях ЧС, для проведения дегазации воды, загрязненной ацетонитрилом и ацетонциангидрином, были избраны способы кипячения и обработки ее активированным углем.

Исследования по очистке воды проведены на модельных растворах, приготовленных на водопроводной питьевой воде, содержащих ацетонитрил в концентрациях 0,0; 0,7; 1,4; 7,0 и 14,0 мг/дм^3, что составило 0; 1; 2; 10 и 20 его ПДК, ацетонциангидрин — в концентрациях 0,035; 0,07; 0,7; 1,4 мг/дм^3 (0; 1; 2; 20 и 40 ПДК) и соответствовало 0,011; 0,022; 0,22; 0,44 мг/дм^3 расчетных значений цианид-ионов (CN^-).

Для установления возможности очистки воды путем ее кипячения приготовленные растворы кипятили в химических стаканах в течение 1; 5 и 10 мин.

Для изучения очистки воды с помощью активированного угля использовали таблетированный активированный уголь производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск, РФ) в дозе 0,2; 0,4; 1,0 и 2,0 г/дм^3 (1; 2; 5 и 10 таблеток/дм^3) модельного раствора. Перед введением в раствор для обеспечения более полного контакта с раствором уголь измельчали путем растирания. Время контакта угольного порошка с раствором составляло 5; 15 и 30 мин.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 приведены результаты, полученные при изучении стабильности акрилонитрила, и значения его остаточного количества по отношению к исходному (0 сут) содержанию.

Как видно из таблицы 1, концентрация акрилонитрила в модельных растворах при их хранении резко снижается. Через одни сутки содержание акрилонитрила в растворах составило 56–59% от исходного, а в конце выбранного срока наблюдения (через четверо суток) содержание акрилонитрила снижается до 13,4–21,0% от исходного.

Таблица 1. — Содержание акрилонитрила в модельных растворах при изучении его стабильности в водопроводной воде в открытых сосудах при рассеянном дневном освещении (средние значения при п = 2)

Сутки после приготовления	Содержание акрилонитрила, мг/дм^3 (% к исходному содержанию)		
0	1,0 (100)	21,20 (100)	50,47 (100)
1	0,56 (56)	12,32 (58,1)	29,78 (59,0)
2	0,43 (43)	7,82 (36,9)	20,04 (39,7)
3	0,36 (36)	4,49 (21,2)	12,69 (25,1)
4	0,21 (21)	2,84 (13,4)	7,84 (15,5)

В таблице 2 приведены результаты определения концентрации цианид-ионов в приготовленных модельных растворах ацетонциангидрина и их соответствие расчетным значениям.

Таблица 2. — Содержание цианид-ионов в приготовленных модельных растворах ацетонциангидрина и их соответствие расчетным значениям

Заданная концентрация ацетонциангидрина в модельных растворах, мг/дм^3	Расчетная концентрация цианид-иона, мг/дм^3	Найденная концентрация цианид-иона в модельных растворах, мг/дм^3	Соответствие расчетным значениям, %
0,039	0,012	0,012	100
0,077	0,024	0,022	91,7
0,39	0,12	0,12	100
0,77	0,24	0,21	87,5

Как видно из таблицы 2, ацетонциангидрин в водных растворах полностью распадается с образованием синильной кислоты. Обнаруженное содержание цианид-ионов соответствует расчетным значениям на 87,5–100%. Более низкие значения (87,5 и 91,7%) соответствия могут быть обусловлены скоростью измерения концентраций цианид-ионов в приготовленных растворах. Стабильность концентраций образовавшейся синильной кислоты (цианид-ионов) в приготовленных растворах отражена в таблице 3.

Таблица 3. — Содержание цианид-ионов в модельных растворах при изучении его стабильности в водопроводной воде в открытых сосудах при рассеянном дневном освещении (средние значения при п = 2)

Сутки после приготовления	Содержание цианид-ионов, мг/дм^3 (% к исходному содержанию)			
0	0,012 (100)	0,022 (100)	0,12 (100)	0,21 (100)
1	не обнаружены	0,007 (31,8)	0,015 (12,5)	0,03 (14,3)
2	не обнаружены	не обнаружены	не обнаружены	0,009 (4,3)
3	не обнаружены	не обнаружены	не обнаружены	не обнаружены
4	не обнаружены	не обнаружены	не обнаружены	не обнаружены
Примечание — Не обнаружены в пределах чувствительности метода.				

Как видно из таблицы 3, концентрация цианид-ионов в модельных растворах при их хранении резко снижается: через одни сутки экспозиции они не обнаружены в растворах, содержащих 0,012 мг/дм^3, через двое суток — в растворах, содержащих 0,022 и 0,12 мг /дм^3 цианид-ионов. Через трое и четверо суток цианид-ионы не обнаружены во всех исследованных модельных растворах. Резкое снижение концентрации цианид-ионов может быть обусловлено летучестью синильной кислоты (цианистого водорода).

Результаты, полученные при изучении стабильности ацетонитрила, приведены в таблице 4.

Таблица 4. — Содержание ацетонитрила в модельных растворах при изучении его стабильности в водопроводной воде в открытых сосудах при рассеянном дневном освещении (средние значения при п = 2)

Сутки после приготовления	Содержание ацетонитрила, мг/дм^3 (% к исходному содержанию)		
0	0,67 (100)	1,38 (100)	13,31 (100)
1	0,44 (66,0)	0,85 (61,6)	10,05 (75,5)
2	0,23 (34,5)	0,47 (34,1)	6,87 (51,6)
3	не обнаружен	0,36 (26,0)	4,57 (34,3)
4	не обнаружен	не обнаружен	2,25 (16,9)
Примечание — Не обнаружен в пределах чувствительности метода.			

Как видно из таблицы 4, концентрация ацетонитрила в модельных растворах при их хранении также резко снижалась. Через одни сутки наблюдения содержание ацетонитрила в растворах колебалось в пределах от 61,6 до 75,5% от исходного, а в конце выбранного срока наблюдения его содержание оказалось ниже количественного предела обнаружения методики или снизилось до 16,9% от исходного в растворе с исходной концентрацией 13,31 мг/дм^3.

Таким образом, исследования позволяют констатировать: акрилонитрил, ацетонциангидрин и ацетонитрил при хранении их водных растворов в открытых сосудах при рассеянном дневном освещении нестабильны, что может быть обусловлено их летучестью.

Результаты, полученные при дегазации воды, загрязненной ацетонитрилом, путем ее кипячения представлены в таблице 5, путем обработки активированным углем в дозе 0,2–2,0 г/дм^3 (1–10 таблеток/1 дм^3) модельного раствора — в таблице 6.

Таблица 5. — Содержание ацетонитрила в модельных растворах при их кипячении (средние значения при п = 2)

Кипячение, мин	Содержание ацетонитрила, мг/дм^3 (% к исходному содержанию)				
0	0	0,7 (100)	1,4 (100)	7,0 (100)	14,0 (100)
1	0	0,37 (52,9)	0,43 (30,7)	3,39 (48,4)	2,56 (18,3)
5	0	0 (0)	0 (0)	0,28 (4,0)	0,87 (6,2)
10	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Таблица 6. — Содержание ацетонитрила в модельных растворах при обработке их активированным углем (средние значения при п = 2)

Время контакта, мин	Доза угля, г (таблеток)/дм^3	Содержание ацетонитрила, мг/дм^3 (% к исходному содержанию)				
0	0	0	0,7 (100)	1,4 (100)	7,0 (100)	14,0 (100)
5	0,2 (1)	0	0,62 (88,6)	1,30 (92,9)	6,70 (95,7)	13,7 (97,9)
	0,4 (2)	0	0,60 (85,7)	1,10 (78,6)	5,90 (84,3)	10,9 (77,9)
	1,0 (5)	0	0,60 (85,7)	1,00 (71,4)	5,81 (83,0)	13,2 (94,3)
	2,0 (10,0)	0	0,54 (77,1)	0,95 (67,9)	5,70 (81,4)	10,3 (73,6)
15	0,2 (1)	0	0,63 (90,0)	1,40 (100)	6,80 (97,1)	13,9 (99,3)
	0,4 (2)	0	0,60 (85,7)	1,20 (85,7)	6,20 (88,6)	12,4 (88,6)
	1,0 (5)	0	0,60 (85,7)	1,14 (81,4)	6,00 (85,7)	13,1 (93,6)
	2,0 (10,0)	0	0,55 (78,6)	1,05 (75,0)	5,88 (84,0)	11,5 (82,1)
30	0,2 (1)	0	0,65 (92,9)	1,34 (95,7)	6,80 (97,1)	14,0 (100)
	0,4 (2)	0	0,60 (85,7)	1,20 (85,7)	6,20 (88,6)	12,2 (87,1)
	1,0 (5)	0	0,60 (85,7)	1,15 (82,1)	6,17 (88,1)	12,3 (87,9)
	2,0 (10,0)	0	0,53 (75,7)	1,10 (78,6)	5,60 (80,0)	11,3 (80,7)

Как видно из таблицы 5, при содержании ацетонитрила в концентрациях 0,7–14,0 мг/дм^3 кипячение в течение 1 мин приводит к ее снижению в 2–5 раз. Увеличение продолжительности кипячения до 10 мин позволяет полностью очистить загрязненную ацетонитрилом воду в изученном интервале концентраций.

Результаты, представленные в таблице 6, свидетельствуют, что только при дозе 2 г угля/дм^3 (10 таблеток/дм^3) модельного раствора наблюдается незначительное по сравнению с исходным (в 1,2–1,4 раза) снижение содержания ацетонитрила в растворах для всех изученных концентраций и времени контакта угольного порошка с раствором.

В таблице 7 приведены результаты, полученные при дегазации воды, загрязненной ацетонциангидрином, путем ее кипячения, в таблице 8 — путем обработки активированным углем в дозе 0,2–2,0 г/дм^3 (1–10 таблеток/дм^3) модельного раствора.

Таблица 7. — Содержание цианид-ионов в модельных растворах при их кипячении (средние значения при п = 2)

Кипячение, мин	Содержание цианид-ионов, мг/дм^3 (% к исходному содержанию)				
0	0	0,011 (100)	0,022 (100)	0,22 (100)	0,44 (100)
1	0	0 (0)	0 (0)	0,017 (7,7)	0,074 (16,8)
5	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,013 (2,95)
10	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Как видно из таблицы 7, кипячение в течение 1 мин приводит к полной очистке воды от цианид-ионов при их содержании в концентрациях 0,011 и 0,022 мг/дм^3, что соответствует 0,035 и 0,07 мг/дм^3 ацетонциангидрина. Полная очистка воды от цианид-ионов (ацетонциангидрина) в изученном диапазоне концентраций достигается при ее кипячении в течение 10 мин.

Таблица 8. — Содержание цианид-ионов в модельных растворах при их обработке активированным углем (средние значения при п = 2)

Время контакта, мин	Доза угля, г (таблеток)/дм^3	Содержание цианид-ионов, мг/дм^3 (% к исходному содержанию)				
0	0	0	0,011 (100)	0,022 (100)	0,22 (100)	0,44 (100)
5	0,2 (1)	0	0,01 (90,9)	0,020 (90,9)	0,200 (90,9)	0,414 (94,0)
	0,4 (2)	0	0,009 (81,8)	0,019 (86,4)	0,190 (86,4)	0,377 (85,7)
	1,0 (5)	0	0,009 (81,8)	0,019 (86,4)	0,176 (80,0)	0,360 (81,9)
	2,0 (10,0)	0	0,008 (72,7)	0,016 (72,7)	0,151 (68,6)	0,320 (72,7)
15	0,2 (1)	0	0,009 (81,8)	0,018 (81,8)	0,191 (86,8)	0,380 (86,4)
	0,4 (2)	0	0,008 (72,7)	0,018 (81,8)	0,176 (80,0)	0,352 (80,0)
	1,0 (5)	0	0,008 (72,7)	0,017 (77,3)	0,166 (75,5)	0,334 (75,9)
	2,0 (10,0)	0	0,006 (54,5)	0,012 (54,5)	0,128 (58,2)	0,290 (65,9)
30	0,2 (1)	0	0,008 (72,7)	0,017 (77,3)	0,176 (80,0)	0,356 (80,9)
	0,4 (2)	0	0,007 (63,6)	0,016 (72,7)	0,155 (70,5)	0,312 (70,9)
	1,0 (5)	0	0,007 (63,7)	0,014 (63,6)	0,140 (63,6)	0,281 (63,9)
	2,0 (10,0)	0	0,006 (54,5)	0,011 (50,0)	0,112 (50,9)	0,230 (52,3)

Данные таблицы 8 свидетельствуют, что только при дозе 2 г угля/дм^3 (10 таблеток/дм^3) модельного раствора и времени контакта модельного раствора с углем, равном 15 и 30 мин, наблюдается 2-кратное снижение содержания цианид-ионов в растворах для всех изученных концентраций, что может быть обусловлено летучестью синильной кислоты (цианистого водорода).

Таким образом, для очистки питьевой воды от ацетонитрила и ацетонциангидрина на период возникновения чрезвычайной ситуации может быть рекомендован способ кипячения загрязненной ими воды в течение 10 мин, при котором достигается полное их удаление при исходном содержании в концентрациях, составляющих 1–20 и 1–40 ПДК в питьевой воде соответственно.

Заключение. Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Акрилонитрил, ацетонциангидрин и ацетонитрил при хранении их водных растворов в открытых сосудах при рассеянном дневном освещении нестабильны: через четверо суток наблюдения содержание акрилонитрила в модельных растворах составляет 13,4–21,0%, ацетонитрила — 0–16,9% от исходных значений, ацетонциангидрин (цианид-ионы) в растворах отсутствует.

2. Для очистки питьевой воды от ацетонитрила и ацетонциангидрина на период возникновения чрезвычайной ситуации может быть рекомендован способ кипячения загрязненной ими воды в течение 10 мин, при котором достигается полное их удаление при исходном содержании в концентрациях, составляющих 1–20 и 1–40 ПДК в питьевой воде соответственно.

Литература

1. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества: СанПиН 10-124 РБ 99: утв. постановлением М-ва здравохр. Респ. Беларусь 19.10.1999 № 46.

2. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: ГН 2.1.5.10-21-2003: утв. постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 12.12.2003 № 163.

3. Методика определения концентраций акрилонитрила и ацетонитрила в воде методом газожидкостной хроматографии на период чрезвычайных ситуаций: утв. директором Респ. науч.-практ. центра гигиены 12.11.2013.

4. Лурье, Ю.Ю. Аналитическая химия промышленных сточных вод / Ю.Ю. Лурье. — М.: Химия, 1984. — С. 409, 412.

5. СТБ ГОСТ Р 51680-2001. Вода питьевая. Метод определения содержания цианидов.

STABILIITY OF ACRYLONITRILE, ACETONITRILE AND ACETONE CYANOHYDRIN IN WATER AND ITS DECONTAMINATION FOR THE PERIOD OF EMERGENCY SITUATIONS

Kremko L.M., Sarakach O.V.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The stability of acrylonitrile, acetonitrile and acetone cyanohydrin in drinking water has been studied. It was established that studied compounds in water solutions in open containers at diffused daylight are instable, which may be determined by their volatility. It should be recommended the method of boiling of contaminated water for 10 minutes for purification of drinking water from acetonitrile and acetone cyanohydrin during the period of emergency situations

Keywords: drinking water, acrylonitrile, acetonitrile, acetone cyanohydrin, stability, decontamination

Поступила 19.06.2015

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ОРГАНИЧЕСКОГО УГЛЕРОДА В ПРОБАХ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ «MULTI N/C UV HS»

Малиновская С.К., Кремко Л.М.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Установлена возможность определения органического углерода в пробах питьевой воды на анализаторе «Multi N/C UV HS» в диапазоне 0,5–20,0 мг/дм3, подтверждена линейность градуировочного графика в указанном интервале, правильность выполнения измерений, установлены значения показателей повторяемости результатов S_r = 2,4%, промежуточной прецизионности S_R = 4,5%, рассчитана относительная расширенная неопределенность U(k = 2) = 20,8%.

Ключевые слова: методика, валидация, органический углерод, питьевая вода, градуировочный график, повторяемость, промежуточная прецизионность, правильность, относительная неопределенность.

Введение. Органический углерод — один из основных интегральных показателей безопасности воды, характеризующий суммарное содержание в ней органических загрязнений. Предельно допустимая концентрация (ПДК) органического углерода в расфасованной питьевой воде первой категории составляет 10,0 мг/дм^3, в воде высшей категории качества — 5,0 мг/дм^3 [1]. Для питьевой воды централизованных систем водоснабжения действующими СанПиН 10-124 РБ 99 [2] норматив содержания органического углерода не установлен. При этом допустимые значения перманганатной окисляемости составляют для расфасованной питьевой воды первой категории 3,0 мг О/дм^3, для воды высшей категории качества — 2,0 мг О/дм^3, для питьевой воды централизованных систем водоснабжения — 5,0 мг О/дм^3 [1, 2]. Перманганатная окисляемость вод преимущественно обусловлена присутствием в них органических веществ (органического углерода). Однако, учитывая, что метод перманганатной окисляемости не является селективным и при этом не позволяет провести полного окисления всех содержащихся органических веществ, оценить степень загрязнении ими исследуемой воды достаточно сложно. Более точные сведения можно получить путем оценки содержания в ней органического углерода.

Большинство методов определения органического углерода основано на окислении органических веществ, содержащихся в воде, до диоксида углерода (CO_2) с помощью ультрафиолетового (УФ) или другого высокоэнергетического излучения. Диоксид углерода, образовавшийся при окислении, может быть определен непосредственно или после его восстановления до метана. Конечное определение CO_2 осуществляется различными методами, такими как инфракрасная спектрометрия, титрование, путем определения теплопроводности, кондуктометрией, кулономерией, ионометрией с использованием чувствительных к диоксиду углерода электродов или с применением пламенного ионизационного детектирования (после восстановления до метана).

Действующий в Республике Беларусь СТБ 17.13.05-01-2008/ISO 8245:1999 [3], регламентирующий определение органического углерода, не содержит указаний о применении конкретного оборудования, а также сведений о метрологических характеристиках при выполнении измерений в рамках метода.

Цель исследования — определение аналитических характеристик изложенной в СТБ 17.13.05-01-2008/ISO 8245:1999 [3] методики в реальных условиях применения при определении органического углерода в питьевой воде с помощью анализатора суммарных параметров «Multi N/C UV HS».

Материалы и методы. Для измерений избран анализатор суммарных параметров «Multi N/C UV HS», предназначенный для определения общего углерода (TC), общего органического углерода (TOC), растворенного органического углерода (DOC), невыдуваемого органического углерода (NPOC), общего неорганического углерода (TIC) в водных образцах путем мокрого химического разложения под воздействием УФ-облучения с использованием в качестве катализатора персульфата натрия. Анализатор предпочтительно использовать для анализа чистых вод.

Принцип работы анализатора основан на разложении всех присутствующих в пробе углеродсодержащих соединений, как органической, так и неорганической природы, при 80ºС под воздействием УФ-излучения и персульфата натрия при 185/254 нм в УФ-реакторе (TC). Неорганические углеродсодержащие соединения разлагаются фосфорной кислотой в TIC-реакторе (TIC). Образовавшийся при этом углекислый газ (CO_2) переносится инертным газом-носителем (N_2) и регистрируется с помощью недиспергирующего инфракрасного детектора поглощения (NDIR). Величина сигнала детектора пропорциональна концентрации образовавшегося углекислого газа. Содержание органического углерода определяется по разности между общим и неорганическим углеродом (TOC = TC – TIC). Градуировочный график, построенный предварительно по серии градуировочных растворов, используется для определения концентрации органического углерода в образцах воды.

Градуировку анализатора проводили согласно руководству по эксплуатации прибора по градуировочным растворам, содержащим 0,5–20,0 мг $C_{орг}$/дм^3, при этом 80 см^3 градуировочного раствора помещали в стеклянную виалу вместимостью 100 см^3, прибавляли 0,5 см^3 раствора серной кислоты концентрации 2 моль/дм^3, разбавленного деионизованной водой в соотношении 1:1. Виалу помещали в автосамплер и трижды проводили измерения площади пика каждого раствора.

Линейность диапазона подтверждали построением градуировочного графика.

Исследования по определению метрологических характеристик методики, достигаемых в лаборатории при ее использовании, выполнены на реальных образцах воды, содержащих 0,5; 5,0 и 20,0 мг $C_{орг}$/дм^3 и модельном растворе, содержащем 1,0 мг $C_{орг}$/дм^3, приготовленном на деионизованной воде для подтверждения правильности измерений. При этом было проанализировано по 10 образцов с одинаковой концентрацией Сорг в двух повторностях каждый (p = 10, n = 2). Показатели прецизионности (повторяемость и промежуточная прецизионность), величину смещения рассчитывали согласно действующим стандартам [4–6], относительную суммарную стандартную неопределенность и относительную расширенную неопределенность в соответствии с руководством ЕВРАХИМ/СИТАК [7].

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены данные к построению градуировочного графика.

Расчет коэффициентов регрессии градуировочного графика проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Зависимость площади пика от концентрации характеризуется прямой: У = a + bX, где У — площадь пика, соответствующего содержанию органического углерода; *X* — концентрация органического углерода в воде, мг/дм^3; a и b — коэффициенты регрессии.

Таблица 1. — Данные к построению градуировочного графика зависимости площади пика от концентрации органического углерода в воде

Концентрация органического углерода в воде, мг/дм^3	Площадь пика		
	измерение № 1	измерение № 2	измерение № 3
0	344,4	175,3	137,1
0,5	4948	4988	5005
1,0	8967	8934	9034
2,0	17400	17330	17260
5,0	43840	43900	44080
10,0	88930	88870	88940
20,0	178800	180300	180100

Коэффициент «а» (У-пересечение) уравнения равен (–181,5), коэффициент «b» (переменная X) равен 8970,5. Уравнение принимает вид: У = -181,5 + 8970,5X. Проверку значимости коэффициента «а» проводили по статистическому критерию Стьюдента, сравнивая полученное значение t = -1,033 с критическим значением t для 20 степеней свободы и вероятности 95% ($t_{табл.}$ = 2,088).

Учитывая, что t (-1,033) < $t_{табл.}$ (2,088), прямая градуировочного графика практически проходит через начало координат, коэффициентом регрессии «а» уравнения У = a + bX можно пренебречь.

Поскольку программным обеспечением прибора такое упрощение не предусмотрено, установленную выше зависимость градуировочного графика считали окончательной: $Y_{оконч.i}$ = 8970,5Xi – 181,5, где $Y_{оконч.i}$ — рассчитанные по уравнению площади пика; X_i — заданные значения концентраций органического углерода в градуировочных растворах.

Корректность данной линейной зависимости подтверждалась коэффициентом корреляции R^2 = 0,9999.

В качестве норматива стабильности градуировочного графика принимали границы погрешности концентраций, равных 1,0 и 5,0 мг/дм^3, нормативы контроля Кгр для которых составили 10,0 и 2,1% соответственно.

Диапазон линейности градуировочного графика позволяет провести определение органического углерода в воде в диапазоне концентраций 0,5–20,0 мг/дм^3.

Данные, полученные в ходе эксперимента по установлению метрологических характеристик методики, достигаемых в лаборатории при ее использовании, проверяли на наличие выбросов по критериям Кохрена и Граббса. В результате все данные признаны корректными. Произведен расчет значений и установлены нормативы контроля показателей повторяемости и промежуточной прецизионности при испытаниях питьевых вод.

В таблице 2 приведены рассчитанные относительные значения показателей повторяемости и промежуточной прецизионности.

Таблица 2. — Диапазон измерений и относительные значения показателей повторяемости и промежуточной прецизионности при определении органического углерода в воде

Диапазон измерений, мг $C_{орг}$/дм^3	Относительное стандартное отклонение повторяемости (показатель повторяемости) S_r, %	Относительное стандартное отклонение промежуточной прецизионности (показатель промежуточной прецизионнсти) S_R, %	Предел повторяемости для двух результатов параллельных определений r, %	Предел промежуточной прецизионности для двух единичных измерений, R, %
0,5–20,0	2,4	4,5	6,7	12,6

Таким образом, установленные в результате эксперимента относительное стандартное отклонение повторяемости и его предел составили 2,4 и 6,7%, относительное стандартное отклонение промежуточной прецизионности и его предел — 4,5 и 12,6% соответственно.

В таблице 3 представлены установленные значения показателей повторяемости, промежуточной прецизионности и приведенные в литературе результаты межлабораторных сличений.

Как видно из таблицы 3, значения относительного стандартного отклонения повторяемости и промежуточной прецизионности, полученные в ходе валидации методики выполнения измерений массовой концентрации органического углерода в пробах питьевой воды на анализаторе «Multi N/C UV HS», существенно ниже значений, приведенных в СТБ 17.13.05-01-2008/ISO 8245:1999 [3].

Статистические данные для оценки лабораторного смещения (правильности выполнения стандарта) были получены по результатам анализа модельного образца, приготовленного на деионизованной воде, содержащего 1,0 мг $C_{орг.}$/дм^3. В полученном растворе проведено 20 определений $C_{орг.}$/дм^3 (p = 10, n = 2) при двух изменяющихся факторах — время, оператор. Установлено, что отношение смещения результата измерения к абсолютному среднеквадратичному отклонению (СКО) среднего значения не превышает табличного значения критерия Стьюдента t(0,95;19) = 2,093, что свидетельствует о незначимости смещения, правильности выполнения испытаний и удовлетворяет критерию приемлемости.

Таблица 3. — Сравнительная характеристика установленных значений показателей повторяемости и промежуточной прецизионности с результатами межлабораторных сличений, приведенными в СТБ 17.13.05-01-2008/ISO 8245:1999 [3]

Концентрация $C_{орг.}$, мг/дм^3	Показатель повторяемости S_r, %		Показатель промежуточной прецизионности (воспроизводимости) S_R, %	
	установлено экспериментально	приведено в [3]	установлено экспериментально	приведено в [3]
0,5	2,4	27,3	4,5	75,0
5,0	0,49	6,3	2,2	23,0
20,0	0,16	2,0	0,74	6,4

Учитывая, что обработка и анализ градуировочных растворов и анализируемых проб проводится в одинаковых условиях, математическая модель измерений выражается соотношением:

$$X = \frac{C}{\mathrm{Re}_c} \times \mathrm{F}_{\mathrm{Re}p},$$

где C — концентрация $C_{орг.}$, найденная по градуировочному графику, мг/дм^3;

Rec — степень извлечения (смещения);

F_{Rep} — фактор повторяемости.

Исходя из полученной модели, неопределенность измеренной массовой концентрации растворенного органического углерода в воде включает следующие основные составляющие:

- неопределенность, обусловленную случайными факторами (фактор повторяемости);
- неопределенность, обусловленную построением и использованием градуировочной характеристики (ГХ);
- неопределенность, обусловленную смещением метода;
- другие составляющие неопределенности, не учтенные при исследовании прецизионности и смещения (отбор пробы).

В таблице 4 представлен бюджет неопределенности измерений, допускаемой при измерении концентрации растворенного органического углерода в воде с помощью анализатора «Multi N/C UV HS».

Таблица 4. — Бюджет неопределенности измерений

Источник неопределенности	Тип оценки	Относительная стандартная неопределенность, %	
Повторяемость результатов измерений массовой концентрации органического углерода в пробе	A	$u(F_{rep})$	1,7
Обработка пробы (отбор пробы)	B	uп	0,5
Смещение	A	u(Rec)	0,4
Построение и использование градуировочной характеристики	A	uгх	10,2
Относительная суммарная стандартная неопределенность		uc	10,4
Относительная расширенная неопределенность (k = 2)		U	20,8

Как видно из таблицы 4, относительная суммарная стандартная неопределенность измерений uc не превышает 10,4%, а относительная расширенная неопределенность U(k = 2) — 20,8%.

Заключение. В результате валидации методики, изложенной в СТБ 17.13.05-01-2008/ISO 8245:1999 [3]:

1) подтверждена линейность градуировочного графика при содержании органического углерода в воде от 0,5 до 20,0 мг/дм^3;

2) корректность линейной зависимости подтверждена коэффициентом корреляции $R^2 = 0,9999$;

3) установлен диапазон надежного применения стандарта для количественного определения органического углерода в воде на уровне 0,5–20,0 мг/дм^3 при использовании анализатора «Multi N/C UV HS»;

4) подтверждено соответствие показателей повторяемости S_r и промежуточной прецизионности S_R значениям, полученным в ходе межлабораторных сличений, приведенным в методике;

5) установлены нормативы контроля повторяемости (r = 6,7%) и промежуточной прецизионности (R = 12,6%) при испытаниях питьевых вод.

6) показано, что относительная расширенная неопределенность измерения органического углерода в питьевой воде U (k = 2) не превышает 20,8%.

Литература

1. Гигиенические требования к питьевой воде, расфасованной в емкости: СанПиН утв. постановлением М-ва здравохр. Респ. Беларусь 29.06.2007 № 59.

2. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества: СанПиН 10-124 РБ 99: утв. постановлением М-ва здравохр. Респ. Беларусь 19.10.1999 № 46.

3. СТБ 17.13.05-01-2008/ISO 8245:1999. Охрана окружающей среды и природопользование. Мониторинг окружающей среды. Качество воды. Руководящие указания по определению суммарного содержания органического углерода (TOC) и растворенного органического углерода (DOC). — Минск: Госстандарт, 2009. — 10 с.

4. СТБ ИСО 5725-2-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений: в 6 ч. — Ч. 2: Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода определений. — Минск: Госстандарт, 2003 . — 48 с.

5. СТБ ИСО 5725-3-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений: в 6 ч. — Ч. 3: Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений. — Минск: Госстандарт, 2003. — 28 с.

6. СТБ ИСО 5725-4-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений: в 6 ч. — Ч. 4: Основные методы определения правильности стандартного метода определений. — Минск: Госстандарт 2003. — 25 с.

7. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях: руководство ЕВРАХИМ/СИТАК / Под ред. Л.А. Конопелько. — 2-е изд.; пер. с англ. — СПб., 2002. — 141 с.

VALIDATION OF MEASUREMENT PROCEDURES OF ORGANIC CARBON MASS CONCENTRATION IN SAMPLES OF DRINKING WATER WITH ANALYZER "MULTI N / C UV HS"

Malinovskaya S.K., Kremko L.M.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The possibility of determination of organic carbon in drinking water samples on the analyzer "Multi N / C UV HS" in the range 0.5–20.0 mg/dm^3 has been set up. It was confirmed the linearity of the calibration curve in the range and the accuracy of measurements. It was set up the values of repeatability S_r = 2.4%, intermediate precision S_R = 4.5%, and it was calculated the relative expanded uncertainty U (k = 2) = 20.8%.

Keywords: methodology, validation, organic carbon, water, calibration curve, repeatability, intermediate precision, accuracy, relative uncertainty.

Поступила 19.06.2015

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ОЧИСТКИ ЭКСТРАКТОВ ПРИ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОЛИБРОМДИФЕНИЛОВЫХ ЭФИРОВ В РЫБЕ

Тимофеева О.Н., Гринкевич И.С.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучено применение следующих методов очистки экстрактов при определении полибромдифениловых эфиров (ПБДЭ) в рыбе методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ): обработка концентрированной серной кислотой; очистка методом колоночной хроматографии на адсорбентах; жидкость-жидкостная очистка; очистка методом твердофазной экстракции (ТФЭ). Показано, что изученные способы очистки экстракта удовлетворяют условиям количественного определения ПБДЭ. Установлено, что очистка экстракта концентрированной серной кислотой позволяет удалить наибольшее количество липидных примесей, а экстракционная очистка, очистка на колонке с адсорбентом и методом твердофазной экстракции эффективны при использовании в качестве дополнительных стадий очистки.

Ключевые слова: полибромдифениловые эфиры, очистка экстракта, газожидкостная хроматография, адсорбенты, серная кислота, твердофазная экстракция.

Введение. При экстракции ПБДЭ из пищевой матрицы в растворитель переходят также совместно экстрагирующиеся вещества (липиды, гуминовые кислоты, каротиноиды). Так, при экстракции ПБДЭ из рыбы смесь полярного и неполярного растворителей, например, смесью гексан-ацетон (3:1), выделяют 0,2–0,5 г липидов и совместно экстрагирующихся веществ. Последующее количественное определение ПБДЭ методом газожидкостной хроматографии требует тщательной очистки такого экстракта.

Применяемые для очистки экстракта методы можно разделить на включающие разрушение липидов и неразрушающие их. Очистка экстракта ПБДЭ с разрушением липидов осуществляется обработкой экстракта концентрированной серной кислотой или этанольным раствором щелочи [1–3]. Для неразрушающей липиды очистки используются нейтральные адсорбенты: силикагель, флоризил, оксид алюминия [1]. Авторами [4] используются многослойные адсорбционные колонки с использованием нескольких адсорбентов одновременно. Возможно применение смеси силикагеля с серной кислотой [5, 6]. В ряде работ [4, 5] предлагается для очистки экстракта применять метод гельпроникающей хроматографии (ГПХ) на колонках с наполнителем на основе полистиролдивинилбензола, а дополнительную очистку осуществлять с использованием флорисила или силикагеля. Очистка методом ТФЭ может быть проведена с использованием картриджей с нейтральным наполнителем (силикагель, флоризил), адсобентом с привитыми функциональными группами, многослойными комбинированными фазами [3, 6]. При очистке экстракта могут также применяться комбинации вышеперечисленных методов [1, 2, 4–6].

Цель исследования — изучение условий очистки экстракта при определении ПБДЭ в рыбе методом ГЖХ.

Материалы и методы. Исследования по изучению условий очистки экстрактов проведены на образцах рыбы и рыбной продукции (скумбрия, хек, пюре из рыбы для детского питания). Выделение жира (масса пробы 5 г) проводили смесью гексан-ацетон (3:1).

При очистке проб использовали концентрированную серную кислоту по ГОСТ 4204-77; адсорбенты силикагель и флоризил производства «Macherey-Nagel» (0,063–0,200 мм) после прокаливания и частичного деактивирования; кар-

триджи для ТФЭ «Chromabond» с фазами SiOH, Florisil®, NH_2, CN, OH; SiOH-H_2SO_4/SA, SA/SiOH, NAN производства «Macherey-Nagel» объемом 3 и 6 см^3, содержащие 500–1000 мг адсорбента.

Анализ проводили на газовом хроматографе «Хроматэк Кристалл 5000.2», оснащенном электронозахватным детектором и капиллярной колонкой DB-5 (5%-фенил-метилполисилоксан; 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм). Газ-носитель — водород, давление — 45 КРа. Деление потока — 1:10. Температура испарителя — 260ºС, температура детектора — 300ºС, программирование температуры колонки — от 90 до 300ºС. Объем вводимой пробы — 2 мкл. В качестве стандартов использовали растворы БДЭ-47 и БДЭ-99 в гексане концентрацией 0,05 и 0,1 мкг/см^3.

Результаты и их обсуждение. При изучении условий очистки экстракта концентрированной серной кислотой пробу выделенного из рыбы жира (0,2 г) растворяли в гексане, добавляли концентрированную серную кислоту, встряхивали и оставляли до полного разделения фаз. Степень очистки экстракта оценивали гравиметрически после упаривания растворителя при одно- и двукратной обработке серной кислотой и различном соотношении фаз гексан-серная кислота. Такой же опыт проведен с использованием стандартного раствора для определения степени извлечения ПБДЭ. Степень извлечения оценивали газохроматографически. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Результаты исследований показали, что при соотношении фаз 1:1 не удалось достичь полного их расслоения в связи с высокой вязкостью полученной смеси. В остальных опытах расслоение фаз происходило в течение 10 мин. Степень разрушения липидов составляла 75,8–87,1%. Хроматографирование гексанового слоя после очистки показало наличие большого количества примесей, в т. ч. в области выхода БДЭ-47 и БДЭ-99, и необходимость дополнительной очистки. Повторная обработка серной кислотой привела к увеличению степени очистки до 79,5–87,9%.

Таблица 1. — Степень очистки экстракта и степень извлечения ПБДЭ при очистке концентрированной серной кислотой

Количество гексана, см^3	Количество серной кислоты, см^3	Соотношение фаз гексан-серная кислота	Степень очистки, %		Степень извлечения, %			
					БДЭ-47		БДЭ-99	
			количество обработок		количество обработок			
			1	2	1	2	1	2
2	2	1:1	–	–	–	–	–	–
4	2	2:1	75,8	79,5	86,8	81,7	87	80,5
6	2	3:1	76,2	77,5	96,3	89,5	95,7	89,8
8	2	4:1	80,1	82,6	98,6	96,4	98,8	96,0
10	2	5:1	87,1	87,8	99,0	96,9	99,2	96,2

Степень извлечения БДЭ-47 и БДЭ-99 в зависимости от соотношения фаз гексан-серная кислота находилась в пределах 85,5–99,2%. При соотношении фаз гексан-серная кислота 2:1 и 3:1 степень извлечения была ниже, чем при других соотношениях, что может быть связано с небольшими объемами гексановой фракции и потерями при ее отборе и переносе. При соотношении фаз гексан-серная кислота 4:1 и 5:1 степень извлечения ПБДЭ составляла 96,2–99,2%. При повторной обработке серной кислотой концентрация ПБДЭ в растворе уменьшалась на 2,1–6,8%, что может быть связано с потерями при разделении фракций, разрушением ПБДЭ. Оптимальным являлось однократное воздействие концентрированной серной кислоты на экстракт при соотношении фаз гексан-серная кислота (5:1), при котором степень очистки от липидов составляла 88,1%, степень извлечения ПБДЭ — 99,0–99,2%.

Для оценки влияния времени воздействия концентрированной серной кислоты на степень очистки экстракта от жира и степень извлечения ПБДЭ при однократном воздействии и соотношении фаз гексан-серная кислота (5:1) проводили опыт, как описано выше. Пробу оставляли на 10, 20 и 30 мин. Результаты представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что при обработке экстракта серной кислотой в течение 10 мин (время, сравнимое с временем расслоения фаз после встряхивания) степень очистки экстракта составляла 87,5%. При увеличении времени обработки серной кислотой степень очистки увеличивалась на 0,7%. Степень извлечения ПБДЭ уменьшалась незначительно — на 0,5–0,6%. Это можно объяснить стойкостью ПБДЭ к воздействию концентрированной серной кислоты.

Таблица 2. — Степень очистки экстракта и степень извлечения ПБДЭ при различном времени воздействия серной кислоты

Время воздействия, мин	Степень очистки, %	Степень извлечения, %	
		БДЭ-47	БДЭ-99
10	87,5	99,0	99,2
20	88,0	98,5	98,6
30	88,2	98,6	98,7

Таким образом, для очистки экстракта концентрированной серной кислотой может применяться однократное воздействие в течении 10 мин при соотношении фаз гексан-серная кислота (5:1). При этом разрушение липидов проходит на 87%, изменение концентрации ПБДЭ в растворе незначительно. Очистка с применением концентрированной серной кислоты является недостаточной для дальнейшего газохроматографического анализа.

При изучении очистки перераспределением между двумя несмешивающимися жидкостями различной полярности (экстракционная очистка) использовали следующие двухфазные экстракционные системы алифатический углеводород – полярный органический растворитель, применяемые для экстракционного выделения таких гидрофобных соедине-

ний, как хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы: гексан-ацетонитрил, гексан-диметилсульфоксид (ДМСО), гексан-диметилформамид (ДМФА). К 1 см^3 стандартного раствора смеси ПБДЭ в гексане добавляли ДМФА, ДМСО, ацетонитрил при различном соотношении фаз гексан-полярный растворитель, встряхивали в течение 1 мин. После расслоения фаз определяли концентрацию ПБДЭ в верхней гексановой фазе газохроматографически. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3. — Степень извлечения ПБДЭ при экстракционной очистке

Система растворителей	Вещество	C_1, мкг/см^3	C_2, мкг/см^3	R, %
Гексан-ацетонитрил (1:1)	БДЭ-47	0,05	0,0282	43,6
	БДЭ-99	0,05	0,0298	40,4
Гексан-ДМСО (1:1)	БДЭ-47	0,05	0,0079	84,2
	БДЭ-99	0,05	0,0057	88,6
Гексан-ДМФА (1:1)	БДЭ-47	0,05	0,0052	89,6
	БДЭ-99	0,05	0,0040	92,1

Как видно из таблицы 3, степень извлечения ПБДЭ в системе растворителей гексан-ДМФА (1:1) была выше, чем в других системах и составляла 89,6–92,1%.

Были изучены степень очистки и степень извлечения ПБДЭ для системы гексан-ДМФА при различном соотношении фаз растворителей: от 1:1 до 1:10. Результаты представлены на рисунке.

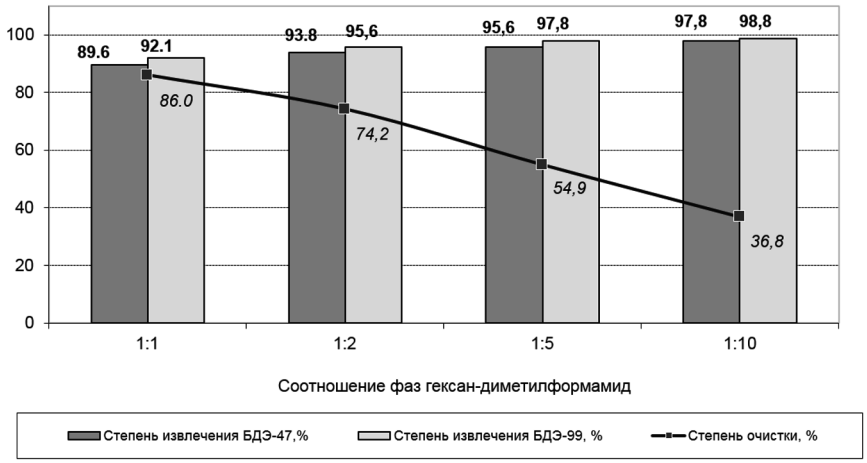


Рисунок — Степень извлечения ПБДЭ и степень очистки при различном соотношении фаз гексан-диметилформамид

При увеличении соотношения гексан-ДМФА степень извлечения увеличивается с 89,6 и 92,1% до 97,8 и 98,8% для БДЭ-47 и БДЭ-99 соответственно. Однако степень очистки от жира уменьшается с 86,0 до 36,8%. Оптимальным соотношением между степенью очистки и степенью извлечения ПБДЭ может считаться соотношение фаз гексан-ДМФА (1:2). При повторной экстракции с использованием смеси гексан-ДМФА (1:2) степень очистки снижается с 74,2 до 62,5%. При этом извлечение ПБДЭ увеличивается на 4,5%.

Таким образом, оптимальными условиями для очистки гексанового экстракта ПБДЭ методом перераспределения между двумя несмешивающимися жидкостями является использование ДМФА при соотношении фаз гексан-ДМФА (1:2). Переэкстракцию проводят при встряхивании в течение 1 мин дважды. Однако применение данного метода требует дополнительной стадии очистки.

При изучении очистки экстракта методом колоночной хроматографии использовали силикагель и флоризил массой 4–8 г, гексан и смеси гексан-диэтиловый эфир (94:6; 85:15; 3:1), гексан-дихлорметан (1:1) в качестве элюентов. При элюировании фракции собирали в отдельные колбы и после упаривания и растворения остатка в 1 см^3 гексана хроматографировали. Результаты исследований на примере силикагеля приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, при использовании 4 г силикагеля и гексана в качестве элюента в первой фракции выход ПБДЭ составлял 6,2–7,9%. При использовании смеси гексан-дихлорметан (1:1) во второй фракции выход ПБДЭ составлял 93,2–91,0%. При более плавном изменении полярности элюента от гексана к смеси гексан-диэтиловый эфир (94:6) и далее гексан-диэтиловый эфир (85:15) в третьей наиболее полярной фракции ПБДЭ не обнаружены. При увеличении количества неполярного элюента в первой фракции до 30 см^3 выход ПБДЭ составлял 97,9–98,5%. Такие же данные получены и с использованием флоризила. Таким образом, при очистке экстракта с использованием колоночной хроматографии на силикагели и флоризиле могут быть использованы неполярные растворители или слабополярные смеси растворителей.

Таблица 4. — Степень извлечения ПБДЭ при очистке методом колоночной хроматографии

Количество фракций элюента	Растворитель	Объем элюента, $см^3$	Степень извлечения, %	
			БДЭ-47	БДЭ-99
1	Гексан	10	6,2	7,9
1	Гексан	10	6,0	8,0
2	Гексан-дихлорметан (1:1)	40	93,2	91,0
1	Гексан	10	5,4	8,5
2	Гексан-диэтиловый эфир (94:6)	40	92,8	90,2
3	Гексан-диэтиловый эфир (85:15)	40	–	–
1	Гексан	30	97,9	98,5

Изучены степень очистки экстракта и степень извлечения ПБДЭ при очистке на колонках с различной массой адсорбента на примере силикагеля. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. — Степень очистки экстракта и степень извлечения ПБДЭ при изменении массы адсорбента

Адсорбент	Масса, г	№ фракции	Элюент	Степень очистки, %	Степень извлечения, %	
					БДЭ-47	БДЭ-99
Силикагель	4	1	Гексан	56,5	98,5	97,9
Силикагель	8	1	Гексан	58,5	88,9	98,1
Силикагель	8	1	Гексан	49,5	89,2	97,6
		2	Гексан-диэтиловый эфир (94:6)			

Как видно из результатов исследования, при массе адсорбента 4 г, удовлетворяющей хорошему выходу стандарта ПБДЭ, степень очистки от жира составляла 56,5–58,0%. При увеличении массы адсорбента степень очистки экстракта увеличивалась до 58,5-61,2%. Степень извлечения ПБДЭ при этом существенно не изменялась.

При использовании двух элюентов с увеличивающейся полярностью степень очистки экстракта от жира уменьшалась до 49,5–48,0%. Жир выходил во второй фракции, наблюдалось его равномерное движение по колонке, фракционирования не наблюдалось. Такие же данные получены и с использованием флоризила. Увеличение массы адсорбента нецелесообразно, т. к. приведет к увеличению расхода растворителей, времени пробоподготовки.

Таким образом, применение для очистки экстракта колоночной хроматографии с использованием силикагеля и флоризила удовлетворяет условиям количественного определения ПБДЭ, однако не обеспечивает достаточную степень очистки от липидов, является трудоемким, времязатратным.

Для изучения условий очистки экстракта методом ТФЭ выбраны картриджи для очистки и выделения полярных соединений, применяющиеся в качестве механизма разделения различных способов взаимодействия: водородные связи, диполь-дипольные связи, ионное взаимодействие, π-π взаимодействие. Использованы картриджи с нейтральным адсорбентом (SiOH, Florisil®); с нейтральным адсорбентом и привитыми функциональными группами (NH_2, CN, OH); с комбинированным адсорбентом, включающим серную кислоту, нитрат серебра, катионно-обменную смолу (SiOH- H_2SO_4/SA, SA/SiOH, NAN (Na_2SO_4/Silica/$AgNO_3$ + H_2SO_4)). Для подготовки картриджа (кондиционирования) использовали гексан, а в качестве элюентов — гексан и смеси растворителей гексан-диэтиловый эфир (94:6; 85:15). Объемы элюентов соответствовали рекомендуемым в инструкции по применению картриджей данного типа. Изучена степень извлечения ПБДЭ с использованием стандартных растворов. Результаты приведены в таблице 6.

Таблица 6. — Степень извлечения ПБДЭ при очистке методом твердо-фазной экстракции

Наименование	Степень извлечения ПБДЭ, %					
	1-я фракция		2-я фракция		3-я фракция	
	гексан		гексан-диэтиловый эфир (94:6)		гексан-диэтиловый эфир (85:15)	
	БДЭ-47	БДЭ-99	БДЭ-47	БДЭ-99	БДЭ-47	БДЭ-99
SiOH	98,9	99,5	–	–	–	–
Florisil®	101,5	100,6	–	–	–	–
NH_2	99,8	99,5	–	–	–	–
OH	100,4	100,2	–	–	–	–
CN	100,7	99,6	–	–	–	–
SiOH – H_2SO_4/SA	99,8	99,7	–	–	–	–
SA/SiOH	–	–	101,3	99,8	–	–
NAN	–	–	99,7	100,8	–	–

Установлено, что при использовании картриджей №№ 1–6 и элюентов в количестве 15 см^3 ПБДЭ полностью выходили в первой неполярной фракции, в последующих более полярных фракциях ПБДЭ обнаружены не были. Степень извлечения составляла 98,9–101,5% и отличалась незначительно для различных модификаций адсорбента. При использовании картриджей №№ 7, 8 с комбинированным адсорбентом ПБДЭ выходили во второй слабополярной фракции. Степень извлечения составляла 99,7–101,3%. В третьей наиболее полярной фракции ПБДЭ обнаружены не были.

Изучена степень извлечения ПБДЭ при использовании различных объемов элюента на примере картриджа SiOH объемом 3 см^3. В качестве элюента использовали гексан. Объем элюента в каждой фракции соответствовал объему картриджа — 3 см^3. Результаты исследований приведены в таблице 7.

Таблица 7. — Степень извлечения ПБДЭ в зависимости от объема элюента

Наименование картриджа	Степень извлечения ПБДЭ, %							
	1-я фракция		2-я фракция		3-я фракция		4-я фракция	
	БДЭ-47	БДЭ-99	БДЭ-47	БДЭ-99	БДЭ-47	БДЭ-99	БДЭ-47	БДЭ-99
SiOH	79,9	77,1	11,5	13,1	8,3	9,6	–	–

Степень извлечения БДЭ-47 и БДЭ-99 в 1-й фракции составляла 79,9 и 77,1% соответственно. В последующих фракциях количество извлеченных ПБДЭ уменьшалось и в 4 фракции не обнаруживались. Показано, что объем элюента при очистке экстракта ПБДЭ с использованием картриджей на основе силикагеля должен составлять не менее 3 объемов картриджа — 9 см^3. При аналогичном опыте с добавлением к стандартному раствора ПБДЭ жира в количестве 0,2 г наблюдалось смещение выхода ПБДЭ: увеличение выхода ПБДЭ в первой и второй фракциях, что приводит к трудностям фракционирования липидных примесей и ПБДЭ.

Изучена степень очистки экстракта при использовании метода ТФЭ. Использованы картриджи объемом 3 и 6 см^3 с количеством адсорбента 500 и 1000 мг. Масса проб жира, взятого для анализа, составляла 0,025–0,2 г. Объем элюента — 10–20 см^3. Результаты исследований приведены в таблице 8.

Таблица 8. — Степень очистки экстракта методом твердофазной экстракции

Наименование/ объем картриджа, см^3/масса адсорбента, мг	Масса жира, г				
	0,025	0,05	0,1	0,15	0,2
	Степень очистки, %				
SiOH / 3 / 500	98,5	85,0	50,5	47,2	35,3
Florisil®/ 3 /500	98,9	86,3	53,0	48,5	35,4
SiOH / 6 / 1000	98,8	98,2	83,2	58,0	52,0
Florisil®/ 6 /1000	99,0	98,7	81,5	54,6	50,1
SiOH- H_2SO_4/SA /3 /500	98,9	90,5	75,4	65,5	48,2
NAN / 6 / 1000	98,7	92,4	74,0	66,1	49,3

Из таблицы 8 следует, что при увеличении количества жира в пробе степень очистки с использованием картриджей №№ 1, 2 уменьшалась с 98,5 и 98,9% до 35,3 и 35,4% соответственно. Для картриджей №№ 3, 4 степень очистки уменьшалась с 98,8 и 99,0% до 52,0 и 50,1% соответственно. Для картриджа №№ 5, 6 с комбинированной фазой степень очистки была выше по сравнению с другими даже при массе жира 0,1 г. Это можно объяснить тем, что количество жира, удерживаемое адсорбентом для указанного картриджа, будет определяться не только емкостью адсорбента, но и уменьшением количества жира за счет реакции с серной кислотой. Кроме того, газохроматографический анализ экстракта показал, что при применении комбинированных картриджей хроматограмма содержала меньше примесей, что, по-видимому, связано с удалением не только липидных примесей, но и примесей другой природы. При количестве жира в пробе 0,2 г очистка с использованием всех видов картриджей была недостаточной для дальнейшего газохроматографического анализа.

Таким образом, метод ТФЭ с картриджами на основе силикагеля или флоризила обеспечивает очистку экстракта от липидов, удовлетворяет условиям количественного определения БДЭ-47 и БДЭ-99, является удобным в использовании и экономичным. Однако для эффективной очистки экстракта ПБДЭ применение очистки на картриджах для ТФЭ возможно при количестве экстрагированного жира 0,025–0,05 г. Наилучшие результаты по очистке получены с использованием картриджей с комбинированным адсорбентом.

Заключение. Изучено применение разрушающих и неразрушающих методов очистки экстракта при определении ПБДЭ в рыбе: обработка концентрированной серной кислотой; очистка методом колоночной хроматографии на адсорбентах; экстракционная очистка; очистка методом твердофазной экстракции. Установлено, что изученные способы очистки не приводят к значительным потерям ПБДЭ. Показано, что очистка экстракта концентрированной серной кислотой позволяет удалить наибольшее количество липидных примесей, а экстракционная очистка, очистка на колонке с адсорбентом и очистка методом твердо-фазной экстракции эффективны при использовании в качестве дополнительных стадий. Незначительное влияние на концентрацию ПБДЭ в процессе очистки экстрактов делает возможным комбинирование изученных методов очистки.

Литература

1. Covaci, A. Determination of brominated flame retardants, with emphasis on polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in environmental and human samples: a reviw/ A. Covaci, S. Voorspoels, J. de Boer // Envir. Int. — 2003. — № 29. — P. 735–756.

2. Johnson, A. Analysis and occurrence of polybrominated diphenyl ethers in Washington State freshwater fish / A. Johnson, N. Olson // Arch. Environ. Contam. Toxicol. — 2001. — № 41. — P. 339–344.

3. Polybrominated diphenyl ethers in breast milk from Uppsala County, Sweden / Y. Lind [et al.] // Envir. Res. — 2003. — № 93. — P. 186–194.

4. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuffs: human exposure through the diet / A. Bocio [et al.] // J. Agric. Food Chem. — 2003. — № 51. — P. 3191–3195.

5. Bayen, S. Determination of polybrominated diphenyl ethers in marine biological tissues using microwave-assisted extraction / S. Bayen, H.K. Lee, J.P. Obbard // J. Chromatography A. — 2004. — № 1035. — P. 291–294.

6. Development of a matrix solid-phase dispersion method for the screening of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in biota samples using gas chromatography with electron-capture detection / A. Martínez [et al.] // J. of Chromatography A. — 2005. — № 1072. — P. 83–91.

INVESTIGATION OF CLEANUP CONDITIONS FOR POLYBROMINATED DIPHENYL ETHERS DETERMINATION IN FISH BY GAS CHROMATOGRAPHY

Timofeeva O.N., Grinkevich I.S.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The following methods of extract cleanup for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) determination in a fish by gas chromatography have been studied: sulfuric acid treatment, column adsorption chromatography, liquid-liquid extraction, solid phase extraction (SPE). It was shown that studied methods meet requirements to quantification of PBDEs. It was found that sulfuric acid treatment removes most amount of lipids. Column adsorption chromatography, liquid-liquid extraction, SPE are effective as additional cleanup steps.

Keywords: polybrominated diphenyl ethers, cleanup, capillary gas chromatography, adsorbents, sulfuric acid, solid phase extraction.

Поступила 12.06.2015

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЗЕАРАЛЕНОНА В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Федорова Т.А., Булгакова О.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Содержание микотоксина зеараленона в детском питании регламентировано требованиями ТНПА (не допускается при чувствительности метода 0,005 мг/кг). Существующая методика по определению зеараленона не позволяет проводить контроль его содержания в детском питании из-за низкой чувствительности метода (0,01 мг/кг).

Ключевые слова: микотоксин, зеараленон, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, зерно, продукты питания, детское питание.

Введение. Зеараленон — продукт жизнедеятельности микроскопических грибов рода Fusarium, относится к группе трихотеценовых микотоксинов. В естественных условиях он загрязняет зерновые культуры (пшеницу, ячмень, кукурузу) и представляет серьезную угрозу для здоровья животных и человека. При попадании его в организм в значительных количествах развиваются тяжелые микотоксикозы, сопровождающиеся рвотой, поносом, потерей сознания, расстройством процессов кроветворения [1]. Его длительное воздействие угнетает иммунную систему, усиливает риск возникновения онкозаболеваний. Кроме того установлено, что зеараленон обладает выраженным эстрогенным действием. Токсин нерастворим в воде и устойчив при нагревании, что обусловливает его активность, как в продуктах питания, так и кормах, приготовленных из пораженного зерна. [2].

В связи с этим необходимо контролировать содержание зеараленона, как в продовольственном сырье, так и в продуктах питания. Для этого необходимы высокочувствительные методики определения зеараленона.

Зеараленон и его метаболиты могут быть определены такими методами, как тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией и иммуноферментный метод анализа. В качестве официальной методики определения зеараленона Международной Ассоциацией Официальных Аналитиков (AOAC Int) принят метод ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией [2].

В настоящее время в Республике Беларусь для определения зеараленона в продовольственном сырье применяется метод ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией [3]. Метод распространяется на зерно и продукты его переработки и не распространяется на продукты для детского питания, содержащие в своем составе зерно и продукты его переработки. Нижний предел обнаружения по данной методике составляет 0,1 мг/кг, что не позволяет контролировать содержание зеараленона в продуктах для детского питания. Согласно требованиям ТНПА, содержание зеараленона в детском питании не допускается при чувствительности метода определения 0,005 мг/кг [4, 5].

Цель исследования — усовершенствование существующего метода по чувствительности определения зеараленона в зерне и продуктах его переработки, а также распространение его применения на продукты для детского питания, содержащие в своем составе зерно и продукты его переработки.

Материалы и методы. Объектами исследований являлись продукты для детского питания: кукурузная каша, фруктовое пюре с добавлением муки и печенье растворимое для детского питания. Экстракцию зеараленона из проб проводили хлороформом, очистку экстракта от мешающих веществ — раствором гидроксида натрия. Количественное определение микотоксина проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1200» с флуориметрическим детектором ($\lambda_{возб.}$ = 270 нм, $\lambda_{эм.}$ = 450 нм), на обращено-фазной колонке ZORBAX ECLIPS RX-C18 (150 мм × 4,6 мм × 5 мкм). Для приготов-

ления стандартных растворов зеараленона использовали стандарт «Sigma Aldrich», представляющий собой кристаллическое вещество (≥99,0%).

Результаты и их обсуждение. Для увеличения чувствительности метода по сравнению с существующим оптимизирована пробоподготовка (увеличены масса навески пробы и аликвотная часть экстракта, взятого для очистки; исключена стадия отбора аликвоты щелочной фазы экстракта для дальнейшей нейтрализации раствора; уменьшен конечный объем разведения сухого остатка) и разработаны условия хроматографирования (использован режим градиентного элюирования, позволивший определять зеараленон в экстрактах проб на более низких концентрациях, градуировочный график построен в низком диапазоне концентраций — 0,05–1,0 мкг/см^3).

В результате исследований разработана следующая схема анализа.

Навеску измельченного продукта массой 10 г, взвешенную с точностью ±0,01 г, помещают в плоскодонную колбу вместимостью 250 см^3. Добавляют 10 см^3 дистилированной воды и тщательно смачивают пробу, интенсивно встряхивая колбу вручную. При необходимости стеклянной палочкой разбивают сухие комки и зоны на дне колбы. Затем прибавляют 60 см^3 хлороформа и перемешивают 30 мин на аппарате для перемешивания. Далее полученный экстракт пропускают через бумажный фильтр «синяя лента». Затем отобранный фильтрат (30 см^3) переносят в делительную воронку, добавляют к нему 40 см^3 раствора гидроксида натрия массовой концентрации 40 г/дм^3 и встряхивают в течение 2 мин, после чего нижний хлороформный слой отбрасывают. К верхнему слою, содержащему зеараленон, добавляют 40 см^3 раствора ортофосфорной кислоты массовой концентрации 4,6%. Далее проводят экстракцию зеараленона из нейтрализованного раствора хлороформом два раза порциями по 30 см^3 в течение 2 мин каждая. Собирают хлороформные экстракты в колбу для упаривания, пропуская их через фильтр «синяя лента», заполненный 10 г осушителя — безводного сернокислого натрия, предварительно промытого 10 см^3 хлороформа. После пропускания экстрактов безводный сернокислый натрий на фильтре промывают 10 см^3 хлороформа, присоединяя его к профильтрованному экстракту. Хлороформный экстракт выпаривают досуха на ротационном испарителе при температуре водяной бани 45–50°С. Сухой остаток растворяют в 0,5 см^3 смеси ацетонитрил-вода (1:1) .

Далее компоненты полученного экстракта разделяют и регистрируют методом ВЭЖХ с флуориметрическим детектором на жидкостном хроматографе. В качестве подвижной фазы применяют смесь ацетонитрила и деионизованной воды в режиме градиентного элюирования в соответствии с таблицей.

Таблица — Градиент подвижной фазы

Время, мин	Количество ацетонитрила, %	Количество деионизованной воды, %
0	50	50
0–15	50	50
15–25	от 50 до100	от 50 до 0
25–35	от 100 до 50	от 0 до 50

Скорость подвижной фазы составляет 0,5 см^3/мин, объем вводимой пробы в хроматограф — 20 мкл.

Для проверки линейности и чувствительности метода использовались стандартные растворы зеараленона с концентрациями 0,05; 0,1; 0,2; 0,5 и 1 мкг/см^3. С помощью стандартных растворов установлена градуировочная характеристика. Количественное определение компонента осуществляли по градуировочному графику (рисунок 1).

Из рисунка 1 видно, что график линейный в диапазоне концентраций 0,05–1,0 мкг/см^3 и позволяет проводить измерения в продуктах для детского питания в диапазоне 0,005–0,1 мг/кг. При получении результатов, выходящих за пределы калибровочного графика, пробу необходимо разбавить.

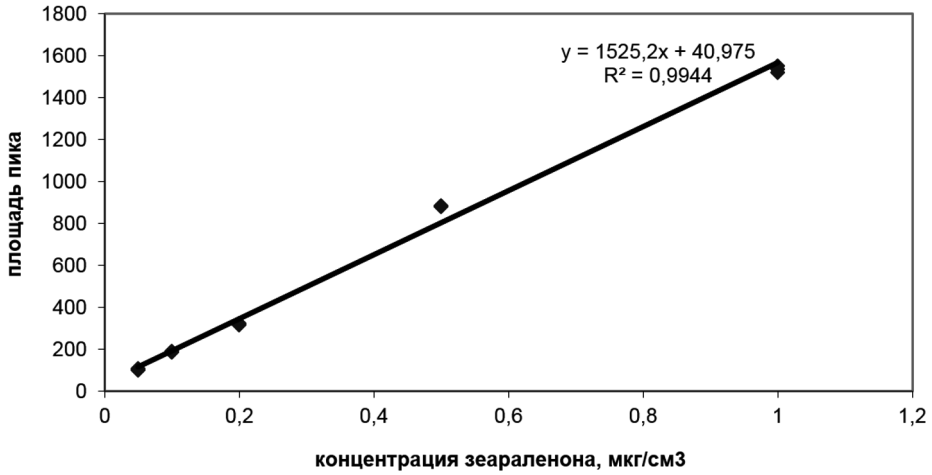


Рисунок 1. — Градуировочный график зеараленона

На рисунке 2 представлена хроматограмма каши кукурузной для детского питания с внесением зеараленона 0,005 мг/кг.

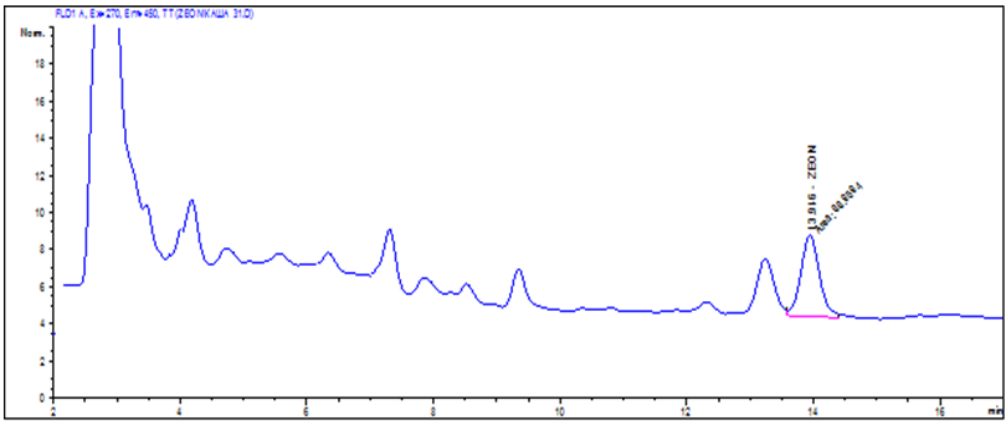


Рисунок 2. — Хроматограмма каши кукурузной для детского питания с внесением зеараленона 0,005 мг/кг

Из рисунка 2 видно, что пик зеараленона достаточно интенсивен и хорошо отделяется от примесей, что дает возможность определять зеараленон на уровне чувствительности метода 0,005 мг/кг.

На основании экспериментальных данных установлено, что степень извлечения зеараленона из проб составила 95–98%.

Методика прошла валидационные испытания. Установлены значения повторяемости, промежуточной прецизионности и расширенной относительной стандартной неопределенности методики, которые составили 2,1; 6,1 и 24,0% соответственно. Рассчитанные метрологические характеристики свидетельствуют о надежности и достоверности результатов, получаемых при анализе данным методом.

Заключение. Таким образом, в результате исследований усовершенствована методика определения зеараленона в зерне и продуктах его переработки с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектором. Метод применим к продуктам для детского питания, в состав которых входят зернопродукты. Чувствительность метода составляет 0,005 мг/кг. Использование данного метода позволит проводить испытание пищевых продуктов, включая детское питание, на соответствие требованиям ТНПА [4, 5].

Литература

1. Кравченко, Л.В. Биобезопасность. Микотоксины — природные контаминанты пищи / Л.В. Кравченко, В.А. Тутельян // Вопр. питания. — 2005. — Т. 74, № 3. — С. 3–13.

2. Ларионов, О.Г. Методы пробоподготовки в хроматографическом анализе некоторых микотоксинов (обзор) / О.Г. Ларионов, О.Ю. Писарева // Химико-фармацевт. журн. — 1997. — № 7. — С. 49–53.

3. ГОСТ Р 53093-2008. Зерно и продукты его переработки, комбикорма. Определение содержания зеараленона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. — Введ. 18.12.2008. — М.: СТАНДАРТИНФОРМ, 2009. — 7 с.

4. СанПиГН. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 21.06.2013 № 52.

5. ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции / Евразийская эконом. комиссия; принят решением Комиссии Таможенного Союза 09.12.2011 № 880; вступает в силу с 01.07.2013. — Минск: БелГИСС,2012. — 196 с.

OPTIMIZATION OF METHOD FOR DETERMINING ZEARALENONE IN FOOD

Fiodorova T.A., Bulgakova O.A.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The method for determining zearalenone in grain and products of its processing by high performance liquid chromatography with fluorescence detection in baby food has been optimized. The sensitivity of the method is 0.005 mg/kg. The method has passed the validation test.

Keywords: mycotoxins, zearalenone, high performance liquid chromatography, grain, grain products, baby food.

Поступила 15.06.2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ СТРЕПТОМИЦИНА В МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Шупилова Е.П., Буко И.В., Шуляковская О.В.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Широкое использование антибиотиков в качестве лечебных и стимулирующих рост средств привело к тому, что продукты животного происхождения часто содержат остаточные количества этих препаратов. В связи с существованием жестких норм по содержанию остаточных количеств антибиотиков в продуктах питания, а также вследствие

возникновения многочисленных побочных эффектов после потребления человеком продуктов, загрязненных антибиотиками, возникла острая необходимость в создании высокочувствительных, селективных методов их анализа. Поскольку в настоящее время отсутствует метрологически аттестованная методика определения остаточных количеств стрептомицина как в сырье, так и в продукции животноводства, то целью работы являлась разработка методики определения содержания остаточных количеств стрептомицина в молочных продуктах, которая соответствовала бы по чувствительности санитарно-гигиеническим требованиям как Республики Беларусь, так и Таможенного Союза.

Ключевые слова: аминогликозиды, стрептомицин, ВЭЖХ, масс-спектрометрия, твердофазная экстракция.

Введение. Аминогликозиды — группа природных и полусинтетических антибиотиков, сходных по химическому строению, противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и побочным эффектам. Аминогликозиды хорошо растворимы в воде, практически нерастворимы в гидрофобных органических растворителях.

Стрептомицин, первый аминогликозид, был выделен З.А. Ваксманом и его коллегами в 1943 г. из лучистого гриба *Streptomyces griseus*. Стрептомицин представляет собой очень полярное органическое основание, молекула которого состоит из трех частей: стрептидина, стрептозы и N-метилглюкозамина.

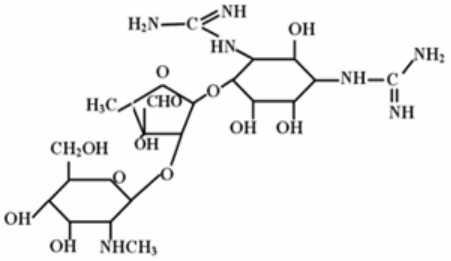


Рисунок 1. — Структурная формула стрептомицина

Стрептомицин — антибиотик широкого спектра действия, часто применяющийся в животноводстве. При нарушении режима профилактики и лечения животных, а также в результате несоблюдения времени выдержки перед забоем, остатки стрептомицина могут попадать в организм человека. Потребление человеком продуктов питания, содержащих остаточные количества антибиотиков, способствует угнетению микрофлоры кишечника, проявлению аллергических реакций, снижению сопротивляемости организма. Серьезным осложнением, возникающим в результате длительного воздействия стрептомицина, является поражение слухового нерва и связанные с этим нарушения слуха и вестибулярные расстройства [1].

Выраженные побочные явления, характерные для данного антибиотика, дают основание для самого тщательного контроля сырья и продукции животноводства на наличие в них остатков стрептомицина.

Одними из впервые разработанных методов обнаружения стрептомицина являются микробиологические методы, позволяющие определять концентрацию антибиотика в биологических объектах и продуктах питания в пределах 0,5–2,0 мг/л [2]. В их основе лежит способность антибиотика задерживать рост чувствительных штаммов микроорганизмов. Методики являются сравнительно простыми, но малоспецифичными и длительными, требуют соблюдения стерильности и зачастую прозрачности питательных сред, постоянного контроля тест-микробов.

Известны химические методы определения, основанные на цветных реакциях, характерных для специфических группировок, входящих в молекулу стрептомицина [3]. Среди них наибольшее распространение получили титриметрические методы анализа: цериметрическое титрование, перманганатометрический метод определения антибиотика в лекарственных препаратах. Чувствительность таких методов невелика и составляет 10^{-4}–10^{-3} моль/л.

Широкое распространение в современных лабораториях получили оптические методы определения стрептомицина, основанные на измерении длины волны в максимумах поглощения его окрашенных комплексов или флуоресцирующих продуктов конденсации колориметрическим или флуориметрическим методами [4, 5]. Малая селективность, а также низкая чувствительность (10^{-4}–10^{-3} моль/л) не позволяет использовать эти методы для определения стрептомицина на уровне микро- и наномолярных концентраций.

Подавляющее большинство методов определения стрептомицина основано на использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Аминогликозидные антибиотики не обладают флуоресценцией и не поглощают в УФ-области. Для детектирования аминогликозидов используют реакции комплексообразования с реагентами (дериватизация), имеющими группировки, способные поглощать в УФ-области (1-фтор-2,4-динитробензол), либо обладающие способностью к флуоресценции (флуорескамин, дансилхлорид, фталевый ангидрид). Распространенный прием повышения удерживания гидрофильных ионов, слабо удерживаемых на обращенной фазе — применение ион-парного механизма разделения [6].

В Республике Беларусь и в Таможенном Союзе в соответствии с санитарно-гигиеническими требованиями содержание стрептомицина в пищевых продуктах нормируется [7] и не должно превышать 0,2 мг/кг.

В странах Европы установлены максимально допустимые уровни остаточных веществ ветеринарных лекарственных препаратов в пищевых продуктах животного происхождения. Так, в молоке максимально допустимый уровень стрептомицина составляет 200 мкг/кг. Масс-спектрометрия, будучи очень чувствительным и селективным аналитическим методом, имеет чрезвычайное значение при анализе этих антибиотиков. В связи с отсутствием метрологически аттестованной методики, которая позволила бы определять остаточные количества стрептомицина, как в пищевом сырье, так и в готовой продукции с высокой чувствительностью и селективностью, возникла необходимость в создании такой методики.

Цель исследования — разработка методики определения содержания остаточных количеств стрептомицина в молочных продуктах, которая соответствовала бы по чувствительности санитарно-гигиеническим требованиям Республики Беларусь и Таможенного Союза.

Материалы и методы. Объектом исследований являлась молочная продукция. Предлагаемый метод определения основан на извлечении стрептомицина водным раствором трихлоруксусной кислоты, очистке полученного экстракта методом твердофазной экстракции и хроматографическом разделении компонентов с помощью ВЭЖХ в обращенно-фазовом варианте с масс-спектрометрическим детектированием.

При разработке методики определения остаточных количеств стрептомицина в молочной продукции рассматривали варианты нормально-фазовой и обращенно-фазовой хроматографии, подбирали градиент подвижной фазы, типы картриджей для твердофазной экстракции, варьировали состав и концентрацию экстрагирующей смеси, а также устанавливали оптимальное значение pH пробы перед твердофазной экстракцией и соотношение муравьиной кислоты и метанола в растворе, применяемом для элюирования стрептомицина с картриджа.

В результате исследований разработана следующая методика анализа.

Результаты и их обсуждение. Для определения содержания стрептомицина взвешивали 2 г образца молочного продукта в полипропиленовую пробирку объемом 50 см^3. К пробе добавляли 15 см^3 5%-го водного раствора трихлоруксусной кислоты, после чего пробу перемешивали на вортексе в течение 20 мин. После этого ее центрифугировали при 10000 об./мин в течение 10 мин при температуре 5ºС. Экстракт фильтровали в новые полипропиленовые пробирки объемом 50 см^3 через бумажный фильтр «синяя лента». Далее значение pH экстракта доводили до 7,0±0,5 с помощью 1 М раствора NaOH . Затем экстракт очищали методом твердофазной экстракции на картридже, содержащим катионно-обменный сорбент на основе силикагеля с привитыми карбоксикислотными группами «Bond Elut Nexus WCX». Предварительно сорбент кондиционировали 3 см^3 метанола и уравновешивали 3 см^3 деионизованной воды. Затем наносили полученный экстракт на картридж, промывали картридж 3 см^3 деионизованной воды и сушили сорбент под вакуумом в течение 10 мин. Стрептомицин элюировали с картриджа 6 см3 5,0%-го раствора муравьиной кислоты в метаноле. Полученный элюат упаривали на нагревательном модуле в токе воздуха досуха при температуре 40ºС. К полученному сухому остатку добавляли 1 см^3 10 мМ водного раствора гептафторбутановой кислоты. Пробирку перемешивали на вортексе в течение 10 мин. Раствор фильтровали через шприцевой мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы «Captiva Econofilters» диаметром 13 мм и размером пор 0,2 мкм в виалу для автосамплера. Компоненты полученного экстракта разделяли и регистрировали методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Agilent 1200» с масс-спектрометрическим детектором «Agilent 6410» с использованием металлической колонки длиной 150 мм, диаметром 2,1 мм, заполненной неподвижной фазой ZORBAX Eclipse Plus C18 с зернением 3,5 мкм.

Объем вводимой пробы составлял 20 мкл, температура термостата колонки — 25ºС. Подвижная фаза состояла из 10 мМ гептафторбутановой кислоты в воде и 10 мМ гептафторбутановой кислоты в ацетонитриле в соотношении 75:25 соответственно в начальный момент анализа. Разделение проводили в режиме градиентного элюирования с градиентом, указанным в таблице 1.

Таблица 1. — Градиент подвижной фазы

Время, мин	10 мМ гептафторбутановой кислоты в воде, (А) %	10 мМ гептафторбутановой кислоты в ацетонитриле, (В) %
0	75	25
0–5,00	от 75 до 70	от 25 до 30
5,00–5,01	от 70 до 40	от 30 до 60
5,01–11,00	40	60
11,00–11,01	от 40 до 75	от 60 до 25
11,01–14,00	75	25

Параметры работы масс-детектора следующие: температура осушающего газа — 350ºС, скорость потока осушающего газа — 480 дм^3/ч, давление на небулайзере (распылителе) — 35 psi (0,241 МПа). В качестве интерфейса ионизации применяли электроспрей в режиме регистрации положительных ионов.

Детектирование стрептомицина проводили методом «регистрации выбранных реакций», когда первый квадруполь настроен на пропускание ионов с определенными выбранными значениями m/z, а второй регистрирует получающиеся из этих ионов в ячейке соударений дочерние ионы только с определенной (заданной) массой. Детектировали ионный ток только выбранных дочерних ионов ионов-предшественников.

На основании экспериментальных данных подобраны оптимальные параметры настроек масс-детектора в режиме MS2 Scan, MS2 SIM, Product Ion, MRM. На рисунке 2 представлен масс-спектр, полученный при детектировании водного раствора стрептомицина концентрации 10 мкг/см3 в режиме MS2 Scan.

Из рисунка 2 видно, что родительский ион (ион-предшественник) стрептомицина — m/z 582,3, который представляет собой протонированную форму стрептомицина.

В режиме MS2 SIM изучено влияние величины напряжения на фрагменторе на отклик стрептомицина. Полученные результаты представлены на рисунке 3.

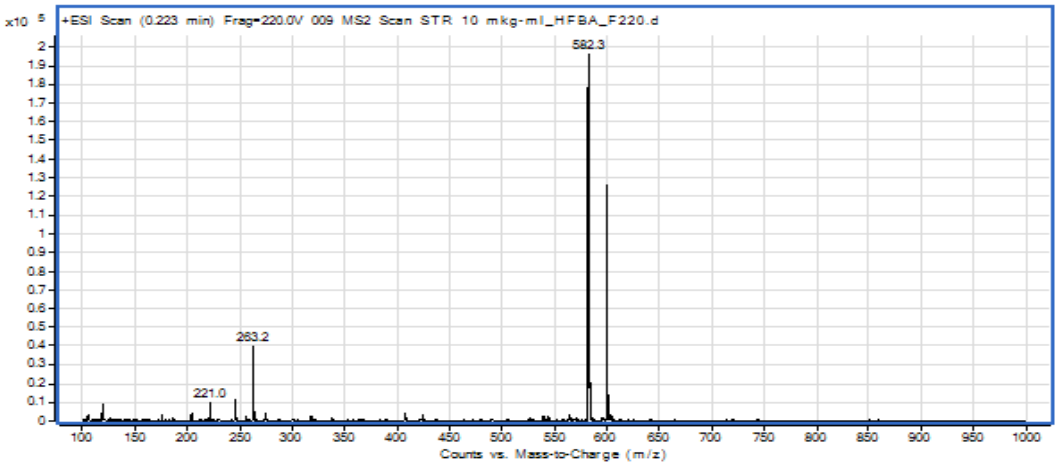


Рисунок 2. — Масс-спектр стрептомицина, полученный при детектировании водного раствора концентрации 10 мкг/см³ в режиме MS2 Scan

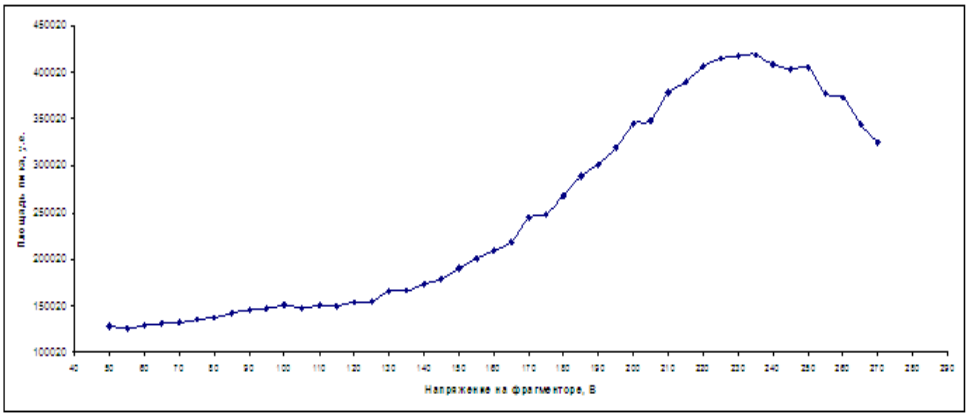


Рисунок 3. — Влияние напряжения на фрагменторе на интенсивность откликов родительского иона при детектировании водного раствора стрептомицина концентрацией 1 мкг/см³ в режиме MS2 SIM

Из рисунка 3 видно, что максимальный отклик родительского иона стрептомицина наблюдается при напряжении на фрагменторе 235 В.

В таблице 2 представлены суммарные экспериментальные данные по определяемым ионам, основным настройкам масс-спектрометрического детектора и времени удерживания при определении содержания остаточных количеств стрептомицина.

Таблица 2. — Параметры воздействия на ионы стрептомицина в режиме MRM при условиях электроспрея с регистрацией положительных ионов и время удерживания

Определяемый антибиотик	Время удерживания, мин	Родительский ион, m/z	Дочерние ионы, m/z	Напряжение на фрагменторе, В	Энергия соударений, эВ
Стрептомицин	4,7	582,3	263,1	235	35
			246,1		40

При анализе методом ВЭЖХ-МС/МС большое влияние на отклик аналита оказывают соединения, присутствующие в пищевой матрице, которые могут как увеличивать, так и уменьшать его ионизацию. Чтобы минимизировать этот эффект и учесть потери аналита в ходе пробоподготовки, принято пользоваться матричной калибровкой. Для проверки линейности и чувствительности метода из основного стандартного раствора стрептомицина концентрацией 10 мкг/см³ готовили серию градуировочных растворов с концентрациями 200,0; 400,0; 800,0; 1600,0 и 2000,0 нг/см³. Для этого в центрифужные пробирки вместимостью 50 см³ помещали 2 г соответствующей пищевой матрицы, не содержащей стрептомицин, и последовательно добавляли необходимое количество градуировочных растворов стрептомицина. Градуировочные растворы проводили через все стадии пробоподготовки и анализировали при указанных выше условиях хроматографирования. По полученным данным при помощи программного обеспечения Agilent MassHunter был построен градуировочный график зависимости площади пика от концентрации анализируемого вещества (рисунок 4).

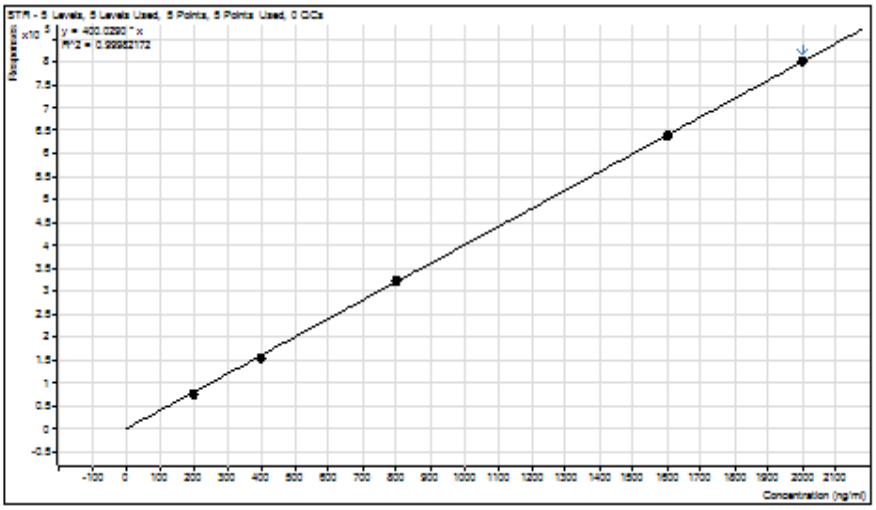


Рисунок 4. — Градуировочный график зависимости площади пика от концентрации стрептомицина для молока для детского питания (диапазон определяемых концентраций 100–1000 мкг/кг)

Из рисунка 4 видно, что градуировочный график линеен в указанном диапазоне определяемых концентраций. Градуировочная характеристика выражается уравнением Y = 400,0290X. Коэффициент корреляции градуировочного графика R^2 = 0,99982, что удовлетворяет критерию линейности.

Поскольку стрептомицин представляет собой сильно полярное положительно заряженное соединение, слабо удерживающееся посредством классических режимов ВЭЖХ, то необходимо динамическое модифицирование хроматографической системы. В частности, реализация ион-парного механизма разделения за счет добавки гептафторбутановой кислоты в подвижную фазу значительно увеличивает время удерживания положительно заряженных компонентов пробы на обращенно-фазовой колонке.

На рисунке 5 представлена типичная хроматограмма молока для детского питания с внесением стрептомицина на уровне 100 мкг/кг.

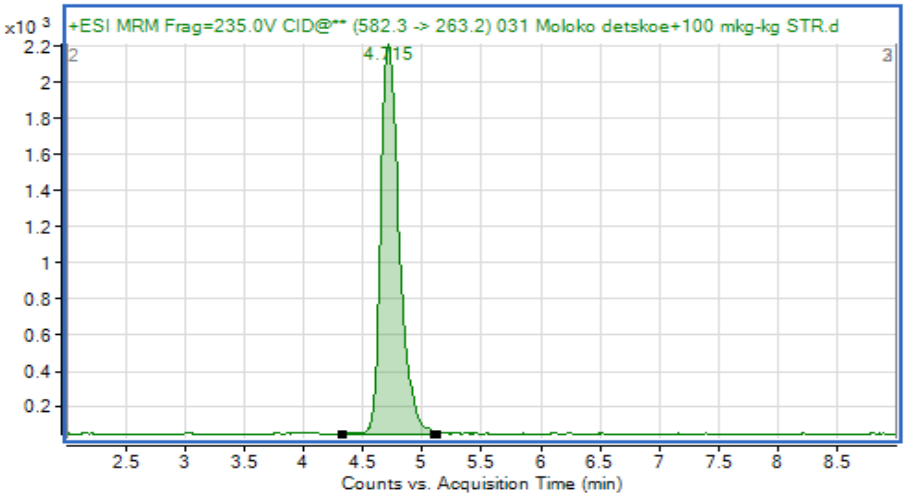


Рисунок 5. — Типичная хроматограмма молока для детского питания с внесением стрептомицина на уровне 100 мкг/кг

Из рисунка 5 видно, что пик стрептомицина четкий, достаточно интенсивный и хорошо отделим от примесей, что позволяет проводить анализ и определение остаточных количеств стрептомицина в продуктах питания с чувствительностью, удовлетворяющей санитарно-гигиенические требования [7]. Время удерживания стрептомицина составляет 4,7 мин.

Заключение. Таким образом, нами разработана методика определения остаточных количеств стрептомицина в молочной продукции с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Установлены оптимальные параметры настроек масс-детектора, условия хроматографирования и условия пробоподготовки, благодаря которым возможно добиться максимального отклика стрептомицина при его детектировании. Применяемая методика определения позволяет достигнуть чувствительности не менее 100,0 мкг/кг, удовлетворяющую санитарно-гигиенические требования Республики Беларусь и Таможенного Союза.

Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 ч. / М.Д. Машковский. — 9-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1984. — Ч. 2. — 576 с.
2. Полюдек-Фабини, Р. Органический анализ / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. — Л.: Химия, 1981. — 624 с.
3. Мелентьева, Г.А. Фармацевтическая химия / Г.А. Мелентьева. — М.: Медицина, 1976. — 828 с.
4. Калашников, В.П. Фотоэлектроколориметрическое определение стрептомицина сульфата / В.П. Калашников, Т.М. Долотова, А.Ф. Минка // Фармацевт. журн. — 2000. — № 3. — С. 61–63.
5. Химия антибиотиков / М.М. Шемякин [и др.]. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во АН СССР, 1961. — Т. 1. — 774 с.
6. Silvestro, L. HPLC-MS/MS of Highly Polar Compounds / L. Silvestro, I. Tarcomnicu, S.R. Savu // Tandem Mass Spectrometry — Applications and Principles. — 2012. — P. 493–530.
7. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования Таможенного Союза. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 707 с.

DETERMINATION OF RESIDUAL CONTENT OF STREPTOMYCIN IN MILK PRODUCTS BY LIQUID CHROMATOGRAPHY AND TANDEM MASS SPECTROMETRY

Shupilova E.P., Buko I.V., Shulyakovskaya O.V.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The method for the determination of trace amount of streptomycin in milk products by liquid chromatography and tandem mass spectrometry has been developed. The analyte was purified by liquid/liquid and solid-phase extraction and quantified by liquid chromatography coupled with mass detection.

Keywords: aminoglycosides, streptomycin, high performance liquid chromatography, mass spectrometry, solid-phase extraction, milk products.

Поступила 12.06.2015

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЖЕВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА (ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ) И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО-МЫСЛИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Борщенская Т.И., Бацукова Н.Л., Саутин О.Н., Мательский Н.А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Представлены результаты исследования влияния жевательного акта на изменение показателей интеллектуально-мыслительных функций среди учащихся в возрасте от 18 до 21 года. Исследование проведено с использованием методических рекомендаций кафедры физиологии ЮУГМУ по оценке работоспособности человека с применением корректурного теста Анфимова. Показана статистически достоверная разница между двумя исследуемыми группами. Отмечено улучшение показателей когнитивных функций среди испытуемых опытной группы.

Ключевые слова: жевательный акт, проба Анфимова, показатели когнитивных функций, критерий достоверности Стьюдента.

Введение. Способность человека понимать, запоминать информацию зависит от когнитивной функции мозга. Акт жевания является рефлекторным процессом, сочетающим в себе произвольный и непроизвольный компоненты. Он регулируется рефлекторно жевательным центром ствола мозга (массетерный, пародонтомышечный рефлексы и др.), который испытывает регулирующие влияния со стороны лобных областей коры головного мозга [1]. Ввиду такого тесного взаимодействия жевательных механизмов с центрами центральной нервной системы можно предполагать и наличие более тесной положительной обратной связи между ними.

Интерес к теме обусловлен неоднозначным отношением научного мира к изучаемому явлению, что находит отражение в публикациях статей, сообщающих как о положительном [2, 3], так и об отрицательном [4] влиянии жевательного акта на интеллектуально-мыслительные функции. Авторы большинства публикаций склоняются к тому, что жевательный процесс оказывает положительное влияние на когнитивные функции мозга, тем самым улучшая кратковременную память, скорость реакции и концентрацию внимания. Проведенные японскими учеными исследования показали, что при жевании активность головного мозга возрастает: жевательный процесс сокращает время выполнения задания (в среднем на 10%), что может быть связано с усилением притока крови к левой лобовой извилине и коре переднего пояса, которые отвечают за моторные функции и внимание человека [5]. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучение характера влияния жевательного акта на когнитивные функции головного мозга: память, быстроту реакции, степень внимания.

Материалы и методы. Были применены аналитический и статистический (статистическое исследование по таблицам Анфимова с последующим анализом результатов) методы. Исследование проводилось с использованием зависимых выборок, которые были условно разделены на группу сравнения и опытную группу. В группе сравнения учащиеся выполняли работу дважды по 4 мин без жевательной резинки (ЖР), а в опытной группе учащиеся выполняли ту же работу дважды уже с жевательной резинкой в течение 4 мин. Оценка результатов проводилась на базе значений, полученных соответственно до и после воздействия. Данный метод наиболее информативен для выявления изменений умственной работоспособности и позволяет получить достоверные результаты при использовании по крайней мере двух проб, выполняемых через временной интервал одними и теми же испытуемыми. Цифровые данные подвергнуты статистической обработке с использованием математических приемов адекватных поставленным задачам.

Результаты и их обсуждение. Результатом эксперимента стало статистически достоверное улучшение результатов опытной группы по сравнению с группой сравнения.

Как видно из рисунка 1, в опытной группе получено увеличение таких показателей, как концентрация внимания, коэффициент умственной продуктивности и объем зрительной информации.

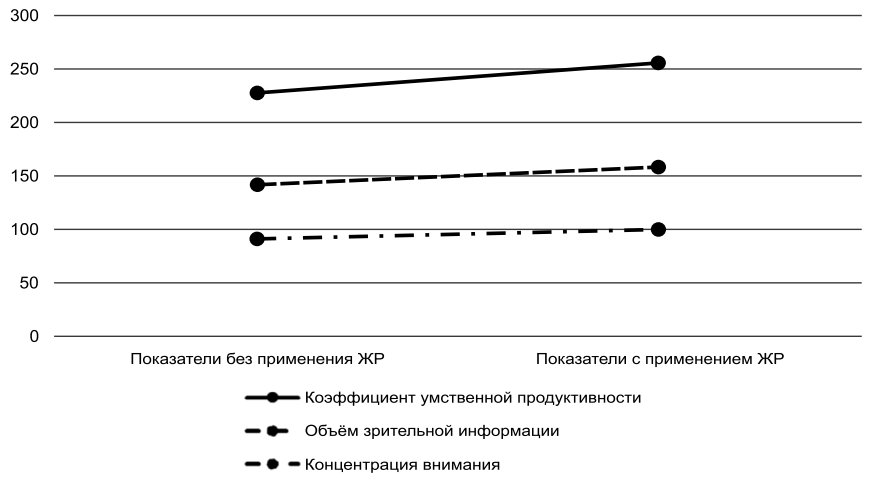


Рисунок 1. — Сопоставление результатов концентрации внимания, коэффициента умственной продуктивности и объема зрительной информации в пробах Анфимова в разных экспериментальных группах

Выборочное изучение показателя «Скорость переработки информации» также показало улучшение результатов опытной группы по отношению к группе сравнения (рисунок 2) .

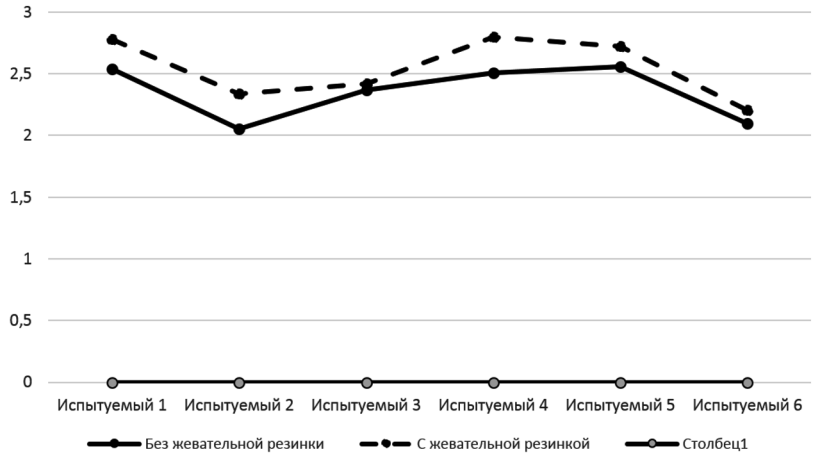


Рисунок 2. — Изменение количественного показателя «Скорость переработки информации»

Таким образом, когнитивный показатель «Коэффициент умственной продуктивности» в среднем увеличился на 9,1% (установлена достоверность различий между опытной и группой сравнения при $p<0,05$), показатель «Объем зрительной информации» — на 9,3% (при $p<0,05$), показатель «Скорость переработки информации» — на 9,1% (при $p<0,05$), а показатель «Коэффициент внимания» увеличился на 9,7% (при $p<0,05$) (таблица).

Таблица — Сравнительная характеристика изменения показателей когнитивных функций

Показатель	Без жевательной резинки (группа сравнения)	С жевательной резинкой (опытная группа)	Разница, %
Коэффициент умственной продуктивности (P)	872±103	954±137	+9,1
Объем зрительной информации (Q)	534±62	576±78	+9,3
Скорость переработки информации (СПИ)	2,145±0,253	2,353±0,336	+9,1
Концентрация внимания	0,94±0,045	0,965±0,036	+9,74

Заключение. Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Анализ литературных данных показал неоднозначное отношение научного мира к жевательной резинке, однако большая часть авторов склоняется к тому, что она оказывает положительное влияние на интеллектуально-мыслительные функции (Kate Morgan и соавт. [1], Lucy Wilkinson и соавт. [2], ряд японских ученых).
2. Статистическое исследование показало положительное влияние жевательного акта на когнитивные функции.
3. Результаты эксперимента можно считать достоверными, т. к. на основании критерия Стьюдента с вероятностью безошибочного прогноза >99,9% был сделан вывод о статистической значимости между сравниваемыми величинами.

Литература

1. Физиология человека: учеб. пособие в 2 ч./ А.И. Кубарко [и др.]; под ред. А.И. Кубарко. — Минск: Выш. шк., 2011. — Ч. 2. — 623 с.
2. Morgan, K. Chewing gum moderates the vigilance decrement / K.Morgan, J.J. Andrew, C. Miles // Br. Psycholog. Soc. 2013.
3. Wilkinson, L. Chewing gum selectively improves aspects of memory in healthy volunteers / L. Wilkinson, A. Scholea, K. Wesnes // Appetite. — 2002. — Vol. 38. — P. 235–236.
4. Kozlov, M.D. Gummed-up memory: chewing gum impairs short-term recall / M.D. Kozlov, R.W. Hughes, D.M. Jones // Quart. J. Experiment. Psychol. — 2012. — Vol. 5, № 3. — P. 501–513.
5. Sakamoto, K. Effect of Mastication on Human Brain Activity / K. Sakamoto [et al.] // Anti-Aging Medicine. — 2010. — Vol. 7, № 13. — P. 153–160.

INFLUENCE OF CHEWING ACT (FOR EXAMPLE USE OF CHEWING GUM) ON COGNITIVE FUNCTION

Borshchenskaya T.I., Batsukova N.L., Sautin O.N., Matelsky N.A.
Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The authors investigated the effect of chewing act on cognitive function in 30 students aged 18 to 21 years. The experiment revealed the positive effect of chewing act on cognitive function. Thus, in the test group indicator «factor of intellectual efficiency» has increased by 10.3%, the «volume of visual information» increased by 8.4%, the «speed of information processing» increased by 10.6% and the «focus factor» increased by 3.2%.

Keywords: chewing act, sample of Anfimov, indicators of cognitive functions, validity criteria of Student.

Поступила 25.06.2015

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ВОЛОС У ЛИЦ С ДИФФУЗНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Скадорва В.В.,Сычик С.И.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В работе изучен микроэлементный состав волос с использованием рентгенофлуоресцентного анализа у лиц разного пола в возрасте старше 18 лет, страдающих диффузной алопецией (АлД). Установлено, что у женщин с АлД имелся дефицит таких микроэлементов, как сера (p = 0,0001), железо (p = 0,0052), калий (p = 0,0012), хром (p = 0,0016), селен (p = 0,0192) и марганец (p = 0,0342). У мужчин с АлД определялся недостаток кальция (p = 0,0001), серы (p = 0,0014) и цинка (p = 0,0003).

Ключевые слова: диффузная алопеция, рентгенофлуоресцентный анализ, химические элементы.

Введение. Изучение проблемы выпадения волос является одним из актуальных вопросов в дерматологии. Это связано со значительной распространенностью и ростом заболеваемости, сложным этиопатогенезом, трудностями диагностики, низкой эффективностью существующей терапии, нарушением психосоциальной адаптации и снижением качества жизни пациентов.

Одной из распространенных форм поражения волос, с которой сталкиваются клиницисты, является диффузная алопеция. В структуре всех заболеваний волос удельный вес данной патологии составляет более 80%, поражая от 30 до 40% людей в возрасте до 50 лет [1]. Являясь выраженным косметическим недостатком, облысение часто приводит к психоэмоциональному дискомфорту, снижающему качество жизни, и вызывает как социальные проблемы, обусловленные ограничением в выборе профессии, трудоустройстве и социальной перспективы, так и экономические в связи с длительностью лечения и его высокой стоимостью. Клиническая картина АлД представлена поредением волос в лобно-затылочной области с большой плотностью роста в лобной области на границе волосистой части головы. Также отмечается снижение плотности роста волос (количество волос на площади 1 см), но при этом волосы имеют относительно нормальный внешний вид. Для диагностики заболевания используется ряд клинико-лабораторных исследований: анамнез, осмотр с использованием «pulltest» («проба щипка»), трихограмма, фототрихограмма, оценка микроциркуляции кожи волосистой части головы при помощи лазерной доплеровской флоуметрии, биохимический анализ крови с определением железа сыворотки, ферритина, ОЖСС; определение гормонов щитовидной железы (ТЗ, Т4, ТТГ) и половых (пролактин, тестостерон, ЛГ/ФСГ), определение микроэлементного состава сыворотки крови и волос [2].

Причины диффузного выпадения волос достаточно многообразны. Ими могут быть заболевания эндокринной системы, органов пищеварения, стрессы, острые и хронические инфекционные заболевания, генетическая предрасположенность. Особое значение уделяется различным дефицитным состояниям как возможной причине АлД. В последние годы многие авторы отмечают наличие связи между алопецией и дефицитом ряда микроэлементов. Так, Т.А. Малова (2005) установила, что у всех обследованных ею детей, страдающих алопецией, наблюдался выраженный дисбаланс микроэлементов. Автором установлен дефицит следующих макро- и микроэлементов: железа, марганца, меди, цинка, кальция. У 100% детей выявлен недостаток селена [3]. Аль-Хадж Хассан Халед (2010) в своей работе выявил у пациентов с АлД недостаток селена и цинка, жизненно необходимых микроэлементов для организма в целом и для нормального функционирования иммунной системы, а также превышение токсичного кадмия, вытесняющего селен и цинк и обладающего иммунотоксичным действием, что оказывает наибольшее влияние на развитие заболевания. От микроэлементного состава волос зависят их физические свойства, форма, цвет, толщина, эластичность, скорость роста. К «эссенциальным» (жизненно необходимым) микроэлементам относят железо, медь, цинк, йод, хром, селен, кобальт, молибден и марганец [5]. Дефицит некоторых из них может привести к развитию АлД. Так, наиболее частой причиной облысения рассматривают недостаток железа, который приводит к выпадению волос даже при отсутствии анемии [2]. Наряду с этим можно выделить белково-калорийную недостаточность и дефицит витамина B_{12}, наблюдающиеся при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Большое влияние на структуру, прочность и эластичность волос оказывает сера, которая образует дисульфидные связи, прочно удерживающие молекулы кератина между собой. Поэтому дефицит серы вызывает ухудшение состояния волос и ногтевых пластин (тонкие и ломкие), задержку их роста [4]. Не менее важным эссенциальным микроэлементом, влияющим на состояние волос, является цинк, необходимый для роста и деления клеток и являющийся важным ингибитором апоптоза в различных клеточных системах. Недостаток цинка в организме, прежде всего, сказывается на состоянии кожных покровов в виде нарушения кератинизации, облысения, экземы, дерматитов, нарушения роста и структуры волос. Селен стимулирует процессы обмена веществ и участвует в построении основных антиокислительных соединений. Недостаток этого элемента приводит к расслоению ногтей, выпадению волос и кожным высыпаниям. В настоящее время установлено, что селен — мощный каталитический элемент, формирующий активные центры примерно 20 белков. Роль эссенциально значимых элементов в комплексе воздействия на рост волос в настоящее время мало изучена, что препятствует ранней диагностике, определяющей тактику лечения и профилактику АлД.

Цель исследования — определение количественного содержания химических элементов в биоматериале (волосы) у лиц, страдающих АлД с использованием рентгенофлуоресцентного анализа (РФА), и сравнение данных показателей с группой здоровых лиц.

Материалы и методы. Объектом наблюдения явились группы мужчин и женщин (по 50 человек в каждой) в возрасте старше 18 лет с диагнозом АлД (основная группа). Во всех случаях диагноз выставлялся на основании характерных клинических проявлений заболевания. В качестве контроля были подобраны группы здоровых лиц, равноценные по возрасту и полу (группа сравнения). Критериями включения в основную группу являлись: наличие АлД, исключение сифилиса методом МРП, отсутствие сопутствующей эндокринной патологии и грибковых заболеваний. Предметом исследования являлись волосы. Для изучения микроэлементного состава волос использовали метод РФА, который позволяет проводить экспресс-анализ химических элементов от серы до урана в составе всевозможных сред: твердых, жидких и порошковых. РФА имеет преимущества перед другими методами определения (атомная абсорбция, пламенная фотометрия, полярография) в том, что не требует сложной пробоподготовки перед анализом, не расходуется вещество пробы, не изменяется ее химический состав. Это позволяет анализировать один и тот же образец необходимое число раз и избежать поте-

ри, а затратная часть на один образец незначительная. Используемый в приборе СЕР-01 метод РФА основан на измерении интенсивности характеристического рентгеновского излучения атомов химического элемента при возбуждении их рентгеновским излучением с помощью миниатюрной рентгеновской трубки. Специализированное программное обеспечение дает возможность построить наиболее вероятную модель спектра исследуемого образца, обнаружить аналитические линии спектра образца в присутствии большого количества элементов в пробе (15–30 элементов), определить массовую концентрацию элемента, точный вес объекта (волос) и, следовательно, концентрацию элементов в пробе. Требования к точности измерения, границы погрешности измерений (P = 0,95) устанавливаются в соответствии [6].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8 и Microsoft Excel 2003. Результаты представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала Me (25%; 75%). Оценка достоверности различий осуществлялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. При анализе содержания основных химических элементов у женщин обеих групп выявлены статистически достоверные различия для следующих микроэлементов: K, S, Fe, Se, Mn, Cr. Их содержание у женщин основной группы было значительно ниже, чем в контрольной. Наибольшие различия были установлены для серы (p = 0,0001), железа (p = 0,0052), калия (p = 0,0012) и хрома (p = 0,0016). Не установлено статистически значимых различий по таким микроэлементам, как кальций, цинк, медь, молибден и кобальт (таблица 1).

Таблица 1. — Содержание химических элементов в волосах женщин, страдающих АлД, в сравнении с контролем (мкг/г), Me (25‰; 75‰)

Химический элемент	Женщины, группа сравнения, n = 50	Женщины с АлД, основная группа, n = 50	p
Ca	1651,15(1503,81; 1680,39)	1690,66 (802,84; 1768,19)	0,1995
K	88,45 (71,69; 105,07)	70,93 (70,30; 80,79)	0,0012**
S	28320,4 (23570,9; 33046,9)	23467,67 (21009,1; 27367,0)	0,0001***
Zn	186,63 (163,24; 198,29)	141,20 (120,47; 204,85)	0,0758
Fe	17,51 (13,79; 23,88)	12,38 (10,43; 22,74)	0,0052**
Cu	25,66 (16,74; 29,80)	19,34 (14,45; 29,93)	0,1397
Se	0,76 (0,49; 1,09)	0,45 (0,31; 0,81)	0,0192*
Mn	1,02(0,59; 1,78)	0,77 (0,53; 1,10)	0,0342*
Mo	1,00(0,53; 1,52)	1,31 (0,62; 1,66)	0,3773
Cr	1,86(1,29; 2,82)	1,21 (0,64; 2,20)	0,0016**
Co	0,65(0,34; 0,99)	0,60 (0,34; 0,98)	0,7032

Примечания:
1 — * — Статистическая значимость различий показателей при p<0,05.
2 — ** — Статистическая значимость различий показателей при p<0,01.
3 — *** — Статистическая значимость различий показателей при p<0,001.

Сравнивая микроэлементный состав волос у мужчин контрольной и основной групп, статистически достоверные различия были выявлены для таких микроэлементов, как кальций (p = 0,0001), сера (p = 0,0014) и цинк (p = 0,0003), содержание которых у пациентов основной группы было значительно ниже, чем в контроле (таблица 2).

Таблица 2. — Содержание химических элементов в волосах мужчин, страдающих АлД, в сравнении с контролем (мкг/г), Me (25‰; 75‰)

Химический элемент	Мужчины, группа сравнения, n = 50	Мужчины с АлД, основная группа, n = 50	p
Ca	511,30(409,95; 876,30)	351,55(304,99; 535,93)	0,0001***
K	75,90(70,33; 124,11)	75,66(70,28; 129,58)	0,8611
S	30509,30(25705,5; 35247,9)	25095,90(21899,0; 30278,9)	0,0014**
Zn	173,67(147,49; 193,99)	130,27(120,40; 165,90)	0,0003***
Fe	16,28(15,30; 21,71)	15,81(15,11; 22,49)	0,8935
Cu	16,97(12,90; 25,10)	14,73(9,90; 19,50)	0,0747
Se	0,80(0,52; 1,10)	0,63(0,44; 1,20)	0,5253
Mn	1,11(0,58; 1,70)	0,91(0,56; 1,33)	0,2274
Mo	1,15(0,74; 1,60)	1,05(0,66; 1,52)	0,6042
Cr	2,18(,37; 2,93)	1,78(1,04; 2,54)	0,3518
Co	0,76(0,29; 1,26)	0,52(0,28; 0,77)	0,0681

Примечания:
1 —* — Статистическая значимость различий показателей при p<0,05.
2 — ** — Статистическая значимость различий показателей при p<0,01.
3 — *** — Статистическая значимость различий показателей при p<0,001.

При сравнении микроэлементного состава волос у мужчин и женщин с АлД также были выявлены статистически значимые различия по некоторым микроэлементам. Так, у мужчин с алопецией выявлено достоверно значимое более низкое содержание кальция (p = 0,0001) и меди (p = 0,0125), в то время как содержание железа (p = 0,0009), селена (p = 0,0184) и хрома (p = 0,0109) было снижено у лиц женского пола (таблица 3).

Таблица 3. — Содержание химических элементов в волосах женщин и мужчин, страдающих АлД, (мкг/г), Me (25‰; 75‰)

Химический элемент	Женщины, n = 50	Мужчины, n = 50	p
Ca	1690,66 (802,84; 1768,19)	351,55(304,99; 535,93)	0,0001***
K	70,93 (70,30; 80,79)	75,66(70,28; 129,58)	0,1785
S	23467,67 (21009,1; 27367,0)	25095,90(21899,0; 30278,9)	0,0582
Zn	141,20 (120,47; 204,85)	130,27(120,40; 165,90)	0,1254
Fe	12,38 (10,43; 22,74)	15,81(15,11; 22,49)	0,0009***
Cu	19,34 (14,45; 29,93)	14,73(9,90; 19,50)	0,0125*
Se	0,45 (0,31; 0,81)	0,63(0,44; 1,20)	0,0184*
Mn	0,77 (0,53; 1,10)	0,91(0,56; 1,33)	0,2668
Mo	1,31 (0,62; 1,66)	1,05(0,66; 1,52)	0,5572
Cr	1,21 (0,64; 2,20)	1,78(1,04; 2,54)	0,0109*
Co	0,60 (0,34; 0,98)	0,52(0,28; 0,77)	0,1876

Примечания:
1 —* — Статистическая значимость различий показателей при p<0,05.
2 — ** — Статистическая значимость различий показателей при p<0,01.
3 — *** — Статистическая значимость различий показателей при p<0,001.

Заключение. В последнее время большое значение уделяется дисбалансу микроэлементов как одной из причин, влияющей на выпадение волос. В нашем исследовании было установлено наличие недостатка некоторых микроэлементов в составе волос у лиц мужского и женского пола, страдающих АлД. У женщин наибольший дефицит был отмечен по таким микроэлементам, как сера, железо, калий и хром, в то время как у мужчин отмечался недостаток кальция, цинка и серы. Представляется интересным в дальнейшем проанализировать рацион питания основной и контрольных групп пациентов и уточнить, имеется ли зависимость между дефицитом тех или иных микроэлементов и рационом питания обследуемых.

Таким образом, учитывая, что этиология и патогенез АлД до конца не изучены, остаются актуальными задачи по разработке диагностических методов исследования и комплексной терапии данного заболевания. Анализ волос на содержание микро- и макроэлементов позволяет с высокой степенью надежности выделить группы риска по гипер-и гипоэлементозам для их дальнейшего углубленного изучения. Выявление дисбаланса микроэлементов при АлД открывает новые возможности для тактики лечения и профилактики данной патологии.

Литература

1. Строение и функции волос / Т.Н. Королькова [и др.] // Эксперимент. и клин. дерматокосметология. — 2008. — № 1. — С. 46–51.
2. Thebiologyofhair / F.J.G. Ebling // Dermatol. Clin. — 1987. — № 5. — С. 476–481.
3. Малова Т.А. Роль нарушений микроэлементного гомеостаза в патогенезе развития алопеции у детей / Т.А. Малова // Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе. — Владивосток, 2005. — С. 111–112.
4. Мазитова, Л.П. Влияние эндокринных, метаболических и химических факторов на выпадение волос и их структуру у женщин / Л.П. Мазитова // Les Nouvelles Esthetiques. — 2002. — № 1. — С. 40–42.
5. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. — М.: ОНИКС 21 век-Мир, 2004. — 272 с.
6. МВИ. МН 3730-2011. Определение массовой доли химических элементов в биоматериале (волосах) методом РФА на приборе СЕР-01.
7. Балинова, В.С. Статистика в вопросах и ответах: учеб. пособие / В.С. Балинова. — М.: Велби, 2004. — 344 с.

FEATURES OF THE MICROELEMENT COMPOSITION OF HAIR IN PERSON WITH DIFFUSE ALOPECIA

Skadorva V.V., Sychik S.I.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

In this paper, we studied the trace element composition of the hair using X-ray fluorescence analysis in individuals of different sexes over 18 years, suffering from diffuse alopecia (ALD). It was found that women with ALD had a deficit of trace elements such as sulfur (p = 0.0001), iron (p = 0.0052), potassium (p = 0.0012), chromium (p = 0.0016), selenium (p = 0.0192) and manganese (p = 0.0342). Men with ALD had calcium deficiency (p = 0.0000), sulfur (p = 0.0014) and zinc (p = 0.0003).

Keywords: diffuse alopecia, x-ray fluorescence analysis, chemical elements.

Поступила 25.06.2015

ИТОГИ ВНЕДРЕНИЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА» В ПРАКТИКУ

Сычик С.И., Шевчук Л.М., Ивко Н.А., Итпаева-Людчик С.Л.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Представлены итоги работы, проделанной республиканский унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены», по внедрению результатов научных исследований в рамках отраслевой научно-технической программы «Здоровье и окружающая среда» в практику здравоохранения.

Ключевые слова: отраслевая научно-техническая программа, здоровье, окружающая среда, гигиена, токсикология, научно-техническая продукция, внедрение.

Введение. При оценке деятельности организации, занимающейся научной работой, в числе прочих показателей учитывается не только уровень реализации научных разработок и научной продукции, но и эффективность ее внедрения. Эффективность внедрения научной продукции является одним из основных показателей целесообразности практического применения полученных результатов НИР.

Отраслевая научно-техническая программа «Обосновать меры по предотвращению влияния неблагоприятных факторов природной, производственной, бытовой и социальной среды обитания на здоровье населения и внедрить их в практику здравоохранения» (ОНТП «Здоровье и окружающая среда») утверждена приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 05.02.2010 № 101, согласована с Государственным комитетом по науке и технологиям Республики Беларусь 03.02.2010. Данным приказом Головной организацией-исполнителем ОНТП «Здоровье и окружающая среда» (Программа) назначено Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр гигиены» (реорганизовано в Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»). Срок выполнения Программы: 1 кв. 2010 г. — 4 кв. 2014 г. (таблица 1).

Таблица 1. — Информация об отраслевой научно-технической программе «Здоровье и окружающая среда»

Срок выполнения НИР	Срок освоения конечной научно-технической продукции	Кол-во заданий, входящих в состав Программы	Организации-исполнители заданий, кол-во			Научно-технические разработки, кол-во
			всего	организации Министерства здравоохранения Республики Беларусь	институты Национальной академии наук Беларуси	
1 кв. 2010 г. — 4 кв. 2012 г.	4 кв. 2010 г. — 4 кв. 2014 г.	40	11	7	3	167

Программа выполнялась 11 научными и научно-практическими учреждениями, в числе которых 8 учреждений Министерства здравоохранения, 3 института Национальной академии наук Беларуси:

- Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены» (государственное предприятие «НПЦГ»);
- Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО);
- Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (РНПЦ «Кардиология»);
- Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии);
- Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»;
- Учреждение образования «Гродненский медицинский университет»;
- Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» (РНПЦ травматологии и ортопедии);
- Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии»;
- Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси;
- Объединенный институт информатики Национальной академии наук Беларуси;
- Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;
- Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси.

Основной целью Программы являлось повышение уровня защиты населения от воздействия факторов среды обитания и снижение первичной заболеваемости населения на основе выявления эффектов негативного воздействия на стадии напряжения адаптационных механизмов и стадии, предшествующей развитию выраженных форм заболеваний.

Задачи по реализации цели Программы решались в рамках 7 блоков: «Гигиена окружающей среды», «Гигиена и медицина труда», «Гигиена питания», «Гигиена детей и подростков, «Токсикология», «Оценка риска, биологический мониторинг», «Научно-организационное сопровождение Программы». Программа носила составной характер и включала 40 заданий, в т. ч. 33 с 2010 г.; 7 заданий начаты в 2011 г.

Благодаря проведенным в рамках Программы научным исследованиям, внесен значительный вклад в развитие фундаментально-прикладных основ гигиенической науки и токсикологии. Результаты научных исследований при реализации ОНТП «Здоровье и окружающая среда» позволили выйти на принципиально новый уровень решения задач в области гигиены, токсикологии и профилактической медицины.

Результаты и их обсуждение. В результате успешного научных исследований по заданиям Программы научно обоснованы и разработаны 165 научно-технических разработок. Так, по результатам исследований подготовлено:

- 22 технических нормативных правовых акта, в т. ч. 13 Санитарных норм и правил, 1 Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы, 1 Изменение и дополнение в Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы, 7 Гигиенических нормативов;
- 1 Дополнение к Инструкции, 9 Методик выполнения измерений.

Подготовлено 49 Инструкций по применению, 2 программных обеспечения, 1 препарат для изоляции вирусов из воды с пакетом НТД (лабораторный регламент, ТУ, инструкция по применению), 1 база данных, 15 депонентов международной базы данных, 15 паспортов штаммов вирусов, 1 план мер, 3 протокола диагностики и лечения, 1 альбом картограмм, 1 персонифицированный регистр, 2 руководства пользователя, 40 технологических карт блюд, 2 токсиколого-гигиенических паспорта.

Одним из критериев, характеризующих научную деятельность, является внедрение ее результатов в практическую и образовательную сферу.

Наряду с выполнением научных исследований в 2010–2012 гг. осуществлялось внедрение в практику утвержденных научно-технических разработок, которое было продолжено в широких масштабах в 2013–2014 гг.

Так, подготовка конечной научно-технической продукции началась уже в первый год выполнения Программы. В соответствии с календарным планом НИР по заданию 05.04. (исполнитель — государственное предприятие «НПЦГ») в 2010 г. подготовлен токсиколого-гигиенический паспорт на смазочно-охлаждающий технологический состав «Эмульсол ЭК-2М», который был внедрен в государственном учреждении «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». На основании результатов исследований, выполненных в рамках задания 01.08. (РНПЦ «Эпидемиологии и микробиологии»), установлены нуклеотидные последовательности геномов 5 вирусных агентов, выделенных из воды, 5 депонентов помещены в международную базу данных и используются специализированными лабораториями отечественных и зарубежных учреждений, разрабатывающими проблемы молекулярной биологии и эпидемиологии вирусов человека (таблица 2).

В 2011 г. в практическое здравоохранение внедрены 12 научно-технических разработок, в т. ч. 1 Изменение и дополнение в Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ», содержащие гигиенический норматив (ПДКврз) содержания в воздухе рабочей зоны аэрозолей зерно-растительного происхождения (вступили в силу на территории республики с 29.12.2011), 5 Инструкций по применению, 3 Методики выполнения измерений, 1 Токсиколого-гигиенический паспорт, 1 Картографическая диаграмма, 1 Персонифицированный регистр.

Таблица 2. — Результаты внедрения конечной научно-технической продукции, подготовленной при выполнении заданий ОНТП «Здоровье и окружающая среда»

Количество	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
внедренной конечной научно-технической продукции	2	12	12	79	47
полученных актов о внедрении	2	39	67	195	157
постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь	–	1	2	18	–

Так, единый норматив для комбикормовой, мучной и крупяной пыли используется органами госсаннадзора для контроля качества производственной среды предприятий по производству хлебопродуктов (государственное предприятие «НПЦГ»). В полученных актах о внедрении на Инструкцию по применению «Измерение и гигиеническая оценка вибрации в населенных местах № 107-1210, Инструкцию по применению «Измерение и гигиеническая оценка шума в населенных местах № 108-1210, Инструкцию по применению «Измерение и гигиеническая оценка шума в производственных условиях» № 109-1210, Инструкцию по применению «Измерение и гигиеническая оценка инфразвука в производственных условиях» № 110-1210 (государственное предприятие «НПЦГ») отмечены доступность методик, возможность получить более объективные и достоверные данные при обследовании состояния помещений жилых и общественных зданий (в т. ч. в ходе расследования жалоб и обращений граждан), сократить время анализа и таким образом совершенствовать надзор за состоянием коммунальных объектов. Востребованность указанных разработок подтверждена большим объемом исследований, выполненных с их применением. Согласно расчетам разработчиков, применение на практике методов, изложенных в Инструкциях по применению № 109-1210 и № 110-1210, позволит обеспечить измерение нормируемых параметров и их гигиеническую оценку на современном уровне, повысить точность измерений и достоверность гигиенической оценки шума, инфразвука и вибрации на 40% по отношению к лучшим отечественным и на 30% — к зарубежным аналогам. Разработанные документы позволят объективно оценивать условия труда работающих, внедрять профилактические мероприятия, направленные на снижение случаев заболеваний с временной утратой трудоспособности на 3,5%, числа профессиональных заболеваний на 2%, что в итоге приведет к снижению расходов на выплату единовременных пособий по временной нетрудоспособности. Внедрение разработанной Инструкции по применению «Разработка ориентировочно безопасных уровней воздействия и класса опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе» № 119-1210 (государственное предприятие «НПЦГ») позволяет получать более объективные данные при контроле атмосферного воздуха. Документ внедрен на курсах повышения квалификации для главных врачей ЦГЭ, заместителей главных врачей ЦГЭ, врачей-гигиенистов ЦГЭ, в ходе практических занятий в БелМАПО.

Методика определения содержания транс-изомеров жирных кислот в продуктах детского питания. МВИ МН 3703-2010, Методика выполнения измерений по определению массовой доли клетчатки в продуктах детского питания. МВИ.

МН.3928-2011, Методика выполнения измерений концентраций L-карнитина в продуктах детского питания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. МВИ.МН 4075-2011 (государственное предприятие «НПЦГ») используются при гигиенической оценке продуктов детского питания, что повышает эффективность санитарного контроля качества продукции для детского питания. Методики используются на курсах повышения квалификации для врачей-лаборантов, специалистов лабораторий ЦГиЭ, проведенных на кафедре гигиены и медицинской экологии БелМАПО в целях повышения уровня теоретических знаний и практических навыков специалистов санитарно-гигиенических лабораторий ЦГЭ.

В 2012 г. использование разработок органами государственного санитарного надзора, учреждениями образования, научными и научно-практическими организациями республики подтверждено 67 актами о внедрении, 2 постановлениями Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

С 05.01.2012 вступили в силу на территории Республики Беларусь Санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы «Гигиенические требования к предприятиям по переработке и розливу минеральных вод» (государственное предприятие «НПЦГ»), которые гармонизированы с международными требованиями к качеству и безопасности минеральных вод, процессам их производства и розлива, разработаны с целью содействия выпуску продукции, соответствующей мировым стандартам качества и безопасности. Социальный эффект будет обеспечен благодаря созданию безопасных для здоровья работников условий труда, обеспечению розлива качественных и безопасных минеральных вод, что позволит в полной мере сохранить их природные лечебные и профилактические свойства, обеспечить их доставку потребителю, недопущение поступления на рынок небезопасной и недоброкачественной минеральной воды, что в свою очередь будет способствовать сохранению здоровья и повышению уровня жизни населения республики. Реализация СанПНиГН будет способствовать созданию благоприятного инвестиционного климата и расширению экспорта белорусской продукции.

Разработка альтернативных методов тестирования *in vitro* по оценке раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки многокомпонентных химических композиций (задание 05.06, государственное предприятие «НПЦГ») позволит учитывать этические соображения об ограничении экспериментов на животных и экономические — снижение материальных затрат на организацию исследований по оценке токсикологической опасности. Особую значимость эти исследования приобретают при экспертизе гигиенической безопасности продукции при осуществлении госсанэпиднадзора в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Раннее выявление нарушения регуляции экспрессии гена с помощью предложенной методики оценки генетического риска профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у работников, контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами (задание 06.02., государственное предприятие «НПЦГ», Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси), даст возможность выбора наиболее безопасного места работы (эффективного профессионального отбора) при предварительных медицинских осмотрах, что позволит снизить социально-экономический ущерб от инвалидности, вызванной профессиональной и производственно обусловленной патологией.

Внедрение в практику Инструкции по применению № 119-1210 «Разработка ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) и класса опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» (задание 06.01., государственное предприятие «НПЦГ») позволяет посредством расчетных ускоренных методов обосновывать величину гигиенического норматива и класс опасности загрязняющих веществ без проведения дорогостоящего эксперимента. Внедрение методологии оценки риска здоровью при процедуре оценки воздействия на окружающую среду» и расчетно-программного комплекса «Компьютерная информационно-расчетная система по оценке риска воздействия качества атмосферного воздуха на здоровье населения» (зарегистрирован в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий», Информационная карта инв. № 000238 от 06.12.2012) усовершенствует и ускорит процедуру оценки риска.

Применение в практическом здравоохранении гигиенического критерия оценки комбинированного действия шума и вибрации на работников в производственных условиях и методов измерений физических факторов в производственной среде (задание 02.03., государственное предприятие «НПЦГ) позволяет проводить измерение нормируемых параметров и давать гигиеническую оценку на современном уровне, объективно оценивать условия труда работающих, внедрять профилактические мероприятия, направленные на снижение случаев заболеваний с временной утратой трудоспособности.

В результате реализации программы профилактики детского травматизма к 2020 г. (задание 04.02. РНПЦ травматологии и ортопедии) можно ожидать снижение показателей травматизма в среднем на 5–10%, в т. ч. заболеваемости до уровня 8100,0 на 100 тыс., инвалидности — до уровня 0,48 на 10 тыс., смертности — до уровня 17,4 на 100 тыс. детского населения.

Внедрение в практику СанНПиГН «Гигиенические требования к условиям труда медицинских работников, занятых в кабинетах магнитно-резонансной томографии» (задание 02.06., государственное предприятие «НПЦГ»), позволяет оптимизировать условия и режим труда, снизить негативное влияние факторов производственной среды на здоровье медицинских работников кабинетов МРТ и обеспечить безопасное выполнение служебных обязанностей на данном оборудовании.

Разработка нового оригинального, не имеющего аналогов в странах ближнего зарубежья, эффективного препарата для изоляции вирусов из воды с целью ее санитарно-вирусологического контроля (задание 01.08., РНПЦ эпидемиологии и микробиологии) обеспечивает достижение социального эффекта и вместе с тем решает проблему импортзамещения и валютосбережения, т. к. в ее основе лежит использование отечественных вируссорбирующих материалов типа Фибан взамен на применяемый ранее дорогостоящий минеральный сорбент (активный оксид алюминия), закупаемый в России. За счет этого экономия валютных средств на 1 набор составляет 10–12$, на 500 наборов — 5000–6000$/год (объем среднегодовой потребности для нашей страны без учета экспорта).

Профилактика миокардиальной патологии с учетом генетических особенностей организма, витаминной и минеральной обеспеченности, цитогенетических повреждений лимфоцитов позволит снизить первичную заболеваемость дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) на 15–20% при условии общереспубликанского внедрения разработанной технологии (задание 01.10., РНПЦ «Кардиология»).

В 2013 г. освоено 79 научно-технических разработок, выполненных в рамках ОНТП «Здоровье и окружающая среда», в т. ч. 12 Санитарных норм и правил, 6 Гигиенических норматива, 46 Инструкций по применению, 7 Методик выполнения измерений, 2 Программных обеспечения, 1 План мер, 1 База данных, 3 Клинических протокола, 1 комплект (из 40 шт.) Технологических карт блюд. Получено 195 актов о внедрении разработок в практику, в т. ч. 95 — от органов санитарно-эпидемиологической службы (из них 19 — от Республиканского научно-практического центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, 51 — от областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, 8 — от зональных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, 17 — от городских центров гигиены и эпидемиологии); 25 — от учреждений образования; 54 — от учреждений здравоохранения; 8 — от научно-практических центров; 1 — Организации НАН Беларуси; 12 — прочее.

В 2014 г. освоено 47 научно-технических разработок, выполненных в рамках ОНТП «Здоровье и окружающая среда», в т. ч. 1 Санитарные нормы и правила, 37 Инструкций по применению, 3 Методики выполнения измерений, 3 Клинических протокола, 1 комплект (из 40 шт.) Технологических карт блюд, 1 База данных, 1 Расчетно-программный комплекс, 1 Программное обеспечение. Получено 157 актов о внедрении разработок в практику, в т. ч. 83 — от органов санитарно-эпидемиологической службы; 14 — от учреждений образования; 52 — от учреждений здравоохранения; 8 — прочее.

В актах о внедрении, полученных из учреждений образования, отмечено, что использование научно-технических разработок в педагогической деятельности позволило повысить качество образовательного процесса, актуализировать процесс обучения, повысить уровень практической подготовки студентов медико-профилактического факультета. Внедрение в практическую деятельность органов санитарно-эпидемиологической службы нормативно-методических документов, согласно актам о внедрении, повышает точность, достоверность и объективность результатов измерений, сокращает время на проведение анализов, повышает эффективность государственного санитарного надзора. Для ряда методик выполнения измерений отмечено, что они доступны и достаточно просты в освоении и использовании.

Начиная с 2013 г., в соответствии с приказом Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь от 04.04.2008 № 121 (в редакции от 30.08.2013 № 309) проводится оценка эффективности выполнения научно-технических программ. Для этого рассчитывается коэффициент эффективности, который представляет собой отношение суммы прямого экономического эффекта и(или) предотвращенного экономического ущерба к объему бюджетного финансирования Программы в целом. Если полученный коэффициент равен или превышает 5,0, то Программа признается экономически эффективной.

Так, согласно расчету коэффициент эффективности выполнения ОНТП «Здоровье и окружающая среда» составил в 2014 г. 11,12 баллов (таблица 3).

Таблица 3. — Эффективность выполнения ОНТП «Здоровье и окружающая среда»

Коэффициент эффективности Программы	В 2013 г. по:		В 2014 г. по:	
	39 заданиям	7 завершенным заданиям	39 заданиям	37 завершенным заданиям
Значение коэффициента эффективности	4,0	6,52	11,12	11,37

Заключение. Научно-техническая продукция, разработанная в рамках выполнения заданий ОНТП «Здоровье и окружающая среда», используется в работе органов государственного санитарного надзора, лечебных учреждений системы здравоохранения, учреждений министерств образования, промышленности, природных ресурсов и охраны окружающей среды, сельского хозяйства и продовольствия, спорта и туризма, труда и социальной защиты. Большой объем научно-технической продукции, широкая сфера их применения, охватывающая по существу все основные направления профилактической медицины, обеспечат в перспективе достижение социального эффекта, заключающегося в потенциальном снижении риска заболеваемости населения производственно и экологически обусловленными заболеваниями, вызываемыми прямым или опосредованным влиянием факторов среды обитания человека. Внедрение в производство новых, наукоемких, ресурсосберегающих технологий в различных отраслях будет способствовать сохранению и укреплению здоровья населения, обеспечению охраны окружающей среды и инновационному развитию национальной экономики Республики Беларусь.

THE OUTCOMES OF IMPLEMENTATION OF SCIENTIFIC AND TECHNICAL PRODUCTS AS A RESULT OF SECTORIAL SCIENTIFIC AND TECHNICAL PROGRAM "INVIRONMENT AND HEALTH" TO PRACTICE

Sychik S.I., Shevchuk L.M., Ivko N.A., Itpaeva-Liudchyk S.L.

Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The materials, pointing out significant work made by Republican Unitary Enterprise "Scientific practical Center of Hygiene", are presented in the article. The work is the implementation of the results of scientific researches in the context of sectorial scientific and practical program "Environment and Health" into practice of health protection, which is going to solve relevant preventing health protection issues.

Keywords: sectorial scientific and technical program, environment and health, hygiene, toxicology, scientific and technical products, implementation.

Поступила 12.10.2015

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕСПУБЛИКАНСКОГО УНИТАРНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ» ЗА 2014 г.

Сычик С.И., Шевчук Л.М., Итпаева-Людчик С.Л., Ивко Н.А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены основные результаты научно-исследовательской, научно-методической и практической деятельности республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» в области экологии человека и гигиены, профилактической токсикологии за 2014 г.

Ключевые слова: республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», гигиена, токсикология, профилактическая медицина.

Введение. В современных условиях быстрый прогресс технологий приводит к постепенному изменению условий жизнедеятельности человека, что определяет актуальность проблем комбинированного и сочетанного действия факторов разной природы, низкодозового их влияния на организм, появления новых ранее неизученных факторов среды обитания и их комбинаций. Это ставит перед научным сообществом задачи по изучению этих факторов, научному обоснованию и внедрению системы мер, способствующих предупреждению, раннему выявлению и снижению риска возникновения заболеваний, обусловленных качеством среды обитания, причин и условий их возникновения. Использование научно обоснованных разработок позволит достичь здоровьесбережение за счет рационального и экономически оправданного управления качеством среды обитания человека.

В связи с вышеизложенным деятельность Центра в 2014 г. была направлена на научное обоснование системы государственных мер по сохранению и укреплению здоровья населения, профилактику общей и профессиональной заболеваемости, оздоровление окружающей природной, производственной, бытовой среды, создание условий, обеспечивающих гигиеническую безопасность жизнедеятельности, совершенствование нормативной базы для обеспечения деятельности органов и учреждений государственного санитарного надзора, развитие международного сотрудничества.

Результаты и их обсуждение. Высокопрофессиональный кадровый потенциал (5 докторов наук, 51 кандидат наук), наличие парка современного оборудования (более 700 единиц аналитического и лабораторного оборудования), накопленного международного и национального опыта проведения научных исследований позволяет обеспечивать участие Центра в выполнении заданий следующих научных программ:

- отраслевая научно-техническая программа «Разработать и обосновать санитарно-эпидемиологические требования и мероприятия, обеспечивающие здоровьесбережение в изменяющихся и новых условиях жизнедеятельности человека» (ОНТП «Современные условия жизнедеятельности и здоровьесбережение»): Центр является головной организацией-исполнителем по ОНТП, в рамках которой в 2014 г. выполнялось 33 научно-исследовательские работы (НИР) и 2 раздела в заданиях, выполняемых сторонними организациями-исполнителями;

– государственные научно-технические программы (ГНТП «Химические технологии и производства»; ГНТП «Промышленные биотехнологии 2011-2015»; ГНТП «Природные ресурсы и окружающая среда 2011-2015»; ГНТП «Создание и освоение выпуска современных фармацевтических субстанций и лекарственных средств на основе химических и микробиологических технологии» («Фармацевтические субстанции и лекарственные средства, 2011-2015»); ГНТП «Новые биотехнологии и биопрепараты для сельского хозяйства, промышленности, здравоохранения и защиты окружающей среды» («Промышленные биотехнологии, 2011-2015»): 8 НИР;

- государственные программы (ГП «Научное сопровождение развития атомной энергетики в Республике Беларусь на 2009–2010 гг. и на период до 2020 г.»; ГП «Инновационные биотехнологии, 2010–2015»: 3 НИР;

- государственные программы научных исследований (ГПНИ «Медицина и фармация, 2013–2015 гг.», ГПНИ «Конвергенция, 2011–2015»): 3 НИР;

Кроме вышеуказанных программ сотрудники Центра выполняли НИР в рамках Межгосударственной целевой программы ЕврАзЭС «Инновационные биотехнологии 2011–2015», НИОКР, направленных на обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республиканской целевой программы по улучшению условий и охраны труда на 2011–2015 гг., Программы Госстандарта Республики Беларусь. Часть НИР финансировалась из инновационного фонда ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», а также Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

В ходе реализации вышеперечисленных НИР получены следующие результаты.

В области гигиены окружающей среды разработаны и обоснованы гигиенические нормативы содержания загрязняющих химических веществ (далее — ХВ) в атмосферном воздухе с учетом эффектов суммации; разработан метод расчета и оценки воздействия на здоровье населения многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха с учетом эффектов суммации загрязняющих ХВ. Разработан проект Инструкции по применению, содержащий руководство по измерению концентраций твердых частиц аэродинамическим диаметром 2,5 и 10 мкм в воздухе.

Установлены уровни химического загрязнения воздуха внутренней среды помещений жилых зданий с учетом антропогенной нагрузки района и качества условий проживания. Проведена оценка риска состоянию здоровья населения от воздействия приоритетных химических загрязнителей внутренней среды помещений жилых зданий. Установлено влияние количественной распространенности и таксономической принадлежности микробиоты внутренней среды помещений жителей г. Минска на параметры их иммуно-аллергологического статуса. Разработана методология измерения и гигиенической оценки комбинированного воздействия шума и низкочастотных электромагнитных полей в условиях проживания населения.

Выделены эпидемиологически значимые параметры и обоснованы индикаторные микробиологические показатели безопасности поверхностных вод, используемых в рекреационных целях, оценена степень влияния рекреационной нагрузки на безопасность водных объектов. Идентифицированы основные потенциальные риски для подземных водозаборов с учетом сложившихся условий водопотребления в Республике Беларусь. Оценена эффективность и достаточность действующих мероприятий по охране источников водоснабжения; разработаны требования к охране подземных вод от за-

грязнения. Научно обоснованы критерии расчета границ зон санитарной охраны (далее — ЗСО) подземных источников водоснабжения хозяйственно-питьевого назначения и подходы к корректировке размеров ЗСО подземных источников водоснабжения.

В рамках выполнения задания ГПНИ «Конвергенция, 2011–2015» разработана схема экспериментальных исследований при различных условиях моделирования для оценки возможности их использования в хозяйственно-питьевом водоснабжении.

Сотрудниками лаборатории микробиологии проведен анализ прогностической значимости тестов для формирования краткосрочных батарей тестов оценки генотоксичности. Проведен анализ методических подходов к идентификации полиморфизмов генов и экспериментальная оценка методов определения генотоксичности химических соединений на соединениях с известной мутагенной активностью. Отработаны методические подходы выделения стабильных природных ассоциаций микроорганизмов различных таксономических групп; получены изоляты микроорганизмов и их консорциумов, проведена их идентификация, изучены фенотипические свойства; проведена количественная оценка способности к пленкообразованию; оформлены паспорта микроорганизмов.

В области радиационной гигиены в 2014 г. разработана классификация радиоактивных отходов и меры по безопасному обращению с ними в ситуации планируемого облучения, представлены результаты анализа общереспубликанской онкологической заболеваемости, в т. ч. онкозаболеваемости раком щитовидной железы и лейкозами детского населения республики. Разработаны категории угроз практической деятельности в случае ядерной или радиационной аварии, проведен анализ угроз существующих в РБ.

В области научного обеспечения гигиены труда и профпатологии изучено влияние транспортной вибрации на организм на основе клинико-физиологических исследований и анализа заболеваемости работающих на основе изучения экспозиционных и дозовых нагрузок вибрации.

Разработаны обобщенные показатели для комплексной гигиенической оценки условий труда и обоснованы гигиенические критерии оценки производственных предприятий на основе чек-листов. Выполнены исследования влияния факторов производственной среды и трудового процесса на репродуктивное здоровье женщин.

Изучено влияние инфракрасного облучения и нагревающего микроклимата на состояние здоровья работников литейно-кузнечного и стекольного производств по данным заболеваемости с временной утратой трудоспособности, материалам профилактических медосмотров и обращаемости работников за медицинской помощью.

Выполнены исследования показателей интеллектуальных нагрузок (содержание работы, информационная нагрузка, сложность и характер выполняемой работы) работников, имеющих оптимальный, допустимый и вредный классы условий труда по напряженности. Унифицированы методики и тесты количественной оценки напряженности труда по интеллектуальным нагрузкам. Разработана оценочная шкала интеллектуальных нагрузок.

Изучена вибрационная чувствительность, психоэмоциональное и физиолого-гигиеническое состояние, темп биологического старения и адаптационный потенциал работающих в условиях вибрационной нагрузки. Проанализирована профессиональная и производственно обусловленная заболеваемость у работников, занятых в условиях воздействия производственной вибрации; определены критерии неспецифического действия вибрации на организм работников.

Выявлены ведущие механизмы и критерии вредного биологического действия биопрепаратов в модельных ингаляционных опытах. Научно обоснованы на примере нового комбинированного биопрепарата «ПрофибактТМ-Фито» (ПФ) предельно допустимая концентрация (ПДКврз) и методика контроля его содержания в воздухе рабочей зоны; величина гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны.

Изучен комплекс показателей иммунологической резистентности, аллергизации, иммунотоксичности и гемототоксичности у работников биотехнологических производств.

Обоснованы гигиенические требования к строительным, строительно-монтажным организациям и предприятиям по производству строительных материалов, а также гигиенические требования к условиям труда работников, занятых в сельском хозяйстве.

В рамках выполнения инновационного проекта изготовлено 2 опытных образца виброанализатора, разработана эксплуатационная документация (паспорт и руководство пользователя). Проведены приемочные технические испытания прибора, разработана технологическая документация на виброанализатор. Разработана и утверждена Министерством здравоохранения программа и методика проведения клинических испытаний; начаты клинические испытания виброанализатора.

В области питания населения и безопасности пищевых продуктов разработаны рекомендации по оптимальному уровню потребления и соотношению ω-6 и ω-3 жирных кислот от калорийности суточного рациона питания для детей дошкольного возраста.

Разработан экспресс-метод оценки на *Tetrahymena pyriformis* биологической ценности и безвредности пищевой продукции животного происхождения, а также метод оценки безвредности биологически активных добавок, являющихся источниками витаминов и минеральных веществ.

С целью разработки системы контроля безопасности пищевых продуктов и надлежащей гигиены пищевых производств разработаны методы оценки агрессии микробиоты объектов технологической среды: метод количественного определения резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам; метод количественного определения способности к пленкообразованию изолятов микроорганизмов; метод выявления способности к персистенции изолятов микроорганизмов. Разработан алгоритм анализа риска выявленных опасностей пищевой продукции животного и растительного происхождения, обоснованы основные требования к проведению идентификации опасностей на пищевых предприятиях.

Проведено обследование фактического питания, антропометрических показателей у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и (или) ишемической болезнью сердца (ИБС: стенокардией) и без клинических признаков указанных заболеваний в возрасте 75 лет и старше в зимне-весенний период, в возрасте 60–74 лет в зимне-весенний и летне-осенний сезонные периоды. Разработана Инструкция по применению, содержащая комплекс методов по изучению фактического питания и пищевого статуса взрослого населения.

Получены новые данные о белково-пептидном составе ферментативных гидролизатов нативных и термообработанных сывороточных белков, субстратной специфичности протеолитических ферментов по отношению к аллергенам молочной сыворотки, что является основой получения гидролизованного белкового компонента с заданными физико-химическими свойствами.

С целью предупреждения неблагоприятного воздействия условий обучения и воспитания на здоровье детей и подростков дана гигиеническая оценка влияния комплекса факторов образовательной среды учреждений дошкольного, общего среднего, специального образования, учреждений для детей-сирот на формирование нарушений и отклонений в состоянии здоровья детей и подростков. Подготовлен алгоритм мониторинга образовательной среды учреждения образования; разработана модель оценки санитарно-эпидемиологического благополучия учреждений образования.

Выполнены научные исследования для разработки гигиенических требований биологической безопасности (приемы оформления текстов) электронных учебных изданий для детей и подростков разных возрастных групп. Изучен баланс микроэлементов у школьников в условиях учреждения среднего образования.

В области токсикологии научно обоснованы подходы и проведена токсиколого-гигиеническая оценка безопасности при производстве и применении отечественных и зарубежных биологически активных препаратов для сельского хозяйства, лекарственных средств, средств защиты растений, новых материалов и технологий. Получены научно обоснованные данные для пополнения регистра химических и биологических веществ по средствам защиты растений и разработаны рекомендации по безопасному применению препаратов в агропромышленном комплексе.

Разработаны и научно обоснованы критерии опасности отходов производства, содержащих органические вещества и металлы, по фитотоксическому действию и по токсическому действию для гидробионтов. Разработаны метод изучения фитотоксичности на растительных тест-объектах и метод биотестирования отходов на водных организмах (*Lemnaea stagnalis*). С целью разработки гармонизированной с международными требованиями унифицированной системы токсикологической оценки химических веществ разработаны методы токсикологических исследований: метод по оценке раздражающего действия на слизистые оболочки; метод по оценке сенсибилизации кожи; метод по оценке раздражающего действия на кожу; метод по оценке кожно-резорбтивного действия *in vitro* и *in vivo*; метод по изучению хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении. Проведены экспериментальные токсикологические исследования по этим методам на различных группах химических соединений (пестициды зарубежного и отечественного синтеза, лакокрасочные материалы, химические композиции бытовой и промышленной химии) и выявлены особенности и ограничения в отношении объекта исследований.

Разработаны и научно обоснованы критерии гигиенической оценки риска средств защиты растений отечественного производства и ввозимых из-за рубежа, а также гигиенические требования по оценке риска отечественных средств защиты растений. Подготовлен перечень пестицидов, запрещенных или ограниченных для использования в производстве сельскохозяйственной продукции.

Определены токсикодинамические характеристики ацетонитрила с уточнением патогенетических механизмов развития острых и субхронических интоксикаций при пероральном пути его воздействия. Изучена стабильность нитрилов в воде и изучены органолептические свойства зараженной ими воды; подготовлен проект Инструкции по применению, содержащий разработку и научное обоснование аварийных пределов воздействия токсикантов в воде на период чрезвычайных ситуаций. Изучен характер комбинированного действия формальдегида и стирола в хронических опытах и установлены лимитирующие показатели хронического токсического действия на лабораторных животных

На основе скрининга лакокрасочных покрытий, а также дезинфицирующих средств, используемых в лечебно-профилактических учреждениях Республики Беларусь, оценено влияние повторных обработок дезинфектантами лакокрасочных покрытий по критериям декоративной устойчивости, защитных свойств и токсичности.

Широкое развитие в Центре получило научное направление по разработке новых, соответствующих современному уровню знаний, методов и моделей, позволяющих с высокой степенью чувствительности и достоверности оценить риски негативного воздействия вредных факторов среды обитания на здоровье человека: так, например, подготовлена Методика выполнения измерений (МВИ) определения содержания остаточных количеств пенициллинов в сырье животного происхождения и пищевых продуктах; разработанная методика выполнения измерений «Определение содержания остаточных количеств левомицетина (хлорамфеникола) в сырье животного происхождения и пищевых продуктах методом ВЭЖХ-МС/МС» уже используется в практической деятельности. Разработаны проекты межгосударственных стандартов «Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки токсикологических показателей безопасности», «Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки клинико-лабораторных показателей безопасности».

Изобретательская и патентно-лицензионная работа в Республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» проводилась в соответствии с Законом Республики Беларусь от 16.12.2002 № 160-З «О патентах на изобретения, полезные модели, промышленные образцы». В 2014 г. в Национальный Центр интеллектуальной собственности подано 4 заявки на изобретения, получено 13 патентов Республики Беларусь и 17 положительных решений на выдачу патентов; 29 заявок на предполагаемые изобретения оформлены как «НОУ-ХАУ». В 2014 г. получено 81 свидетельство на рационализаторские предложения. В Беларуси поддерживались 13 патентов.

Обращает внимание достаточная опубликованность результатов научных исследований в 2014 г.: 435 научных публикаций, в т. ч. 6 монографий, 78 статей и тезисов докладов, опубликованных за рубежом, 114 статей в изданиях Республики Беларусь, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Публикации сотрудников центра нашли отражение в 11 рейтинговых журналах Республики Беларусь, Российской Федерации и Украины по базе данных РИНЦ и в 1 зарубежном журнале по базе данных MEDLINE. Сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда» (выпуск 24 в 2-х томах), изданный Центром в 2014 г., является периодическим научным изданием, рекомендованным Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь (ВАК) для публикации результатов диссертационных исследований.

Сотрудниками Центра в 2014 г. организовано и проведено 15 республиканских научно-практических конференций, семинаров, совещаний. Принято участие с 299 докладами на конференциях, семинарах и других мероприятиях, среди которых 85 докладов на международных конференциях за рубежом и в Республике Беларусь.

Подготовка санитарных норм и правил, гигиенических нормативов, инструкций по применению проводилась в соответствии с Графиками переработки санитарных норм и правил, гигиенических нормативов на I и II полугодия 2014 г., Планом подготовки методических документов, инструкций по разделам гигиены и эпидемиологии, утвержденными заместителем Министра здравоохранения – Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь. С целью совершенствования нормативной базы для обеспечения деятельности органов и учреждений государственного санитарного надзора в 2014 году подготовлен и утвержден 21 технический нормативный правовой акт (ТНПА): 4 Санитарных норм и правил, 2 Гигиенических норматива, 15 изменений и дополнений в ТНПА, 7 инструкций по применению, 42 Методики, в том числе Методики выполнения измерений (МВИ).

В 2014 г. освоено 58 научно-технических разработок, выполненных в рамках НИР (29 Инструкций по применению, 12 Методик выполнения измерений, 3 Клинических протокола, 8 Методов, 4 Методики и др.), что подтверждено 118 актами о внедрении.

Осуществлены работы по презентации достижений, полученных в рамках научных исследований, для информирования медицинской общественности и населения на 10-й Международной специализированной выставке товаров и услуг для детей «Мир детства 2014», 21-й Международной специализированной выставке «Здравоохранение Беларуси – 2014», X Международной выставке-ярмарке «Содействие здоровому образу жизни 2014», 8-й Международной выставке-ярмарке товаров и услуг для детей «Нашим детям», 22-й международной специализированной выставке «Медицина и здоровье – 2014», 6-й Международной специализированной выставке «Человек и безопасность», Международной выставке спортивной индустрии и здорового образа жизни «Мир Спорта и Здоровья 2014», выставке «Продэкспо 2014» и конкурсе «Чемпион вкуса 2014».

Подготовка кадров проводится по нескольким направлениям: являясь базой производственной практики студентов медико-профилактического факультета БГМУ, Центр осуществляет подготовку студентов: так, в 2014 г. проведены лаборантская производственная практика студентов 3-го курса и учебная практика студентов 1-го курса указанного факультета. Специалисты центра являлись научными руководителями 14 дипломных и курсовых работ студентов БГМУ, БГУ, УО «МГЭУ им. А.Д.Сахарова».

С целью координации деятельности специалистов в возрасте до 35 лет, стимулирования развития и реализации творческого потенциала научной молодежи, активизации профессионального роста и защиты ее интересов в Центре действует Совет молодых ученых. Для укрепления научного потенциала в Центре функционируют аспирантура и докторантура, в которых в 2014 г. проходили обучение и выполняли диссертационные исследования 16 человек, в т. ч. 7 аспирантов дневной и заочной формы обучения, 4 соискателя ученой степени кандидата наук и 5 соискателей ученой степени доктора наук. Сотрудники Центра осуществляли научное руководство 16 кандидатскими диссертациями, консультирование докторской диссертацией. В 2014 г. завершили освоение содержания образовательных программ послевузовского образования 2 аспиранта, которым присвоена научная квалификация «Исследователь».

В рамках консультативной и экспертной деятельности в 2014 г. оказана консультативная помощь 944 организациям (в т. ч. по запросам Министерства здравоохранения Республики Беларусь — 201 консультация; по запросам центров гигиены и эпидемиологии разных уровней и других медицинских учреждений — 294 консультации; по запросам других министерств и ведомств — 179 консультаций, прочих — 270).

Специалистами Центра подготовлена и подана в Министерство здравоохранения Республики Беларусь 101 аналитическая справка по актуальным проблемам здравоохранения, 129 тематических информационных материалов по запросам Министерства здравоохранения Республики Беларусь, подготовлено 706 инструктивно-методических и информационных писем.

Подготовлено 5 экспертных заключений на диссертации, осуществлено оппонирование 2 кандидатских диссертаций и рецензирование 7 авторефератов диссертаций. Проведено рецензирование 451 документа, в т. ч. 265 проектов нормативных документов (30 проектов технических регламентов Таможенного союза, 27 проектов технических кодексов установившейся практики, 90 проектов государственных стандартов, 79 проектов санитарно-защитных зон, 19 проектов инструкций по применению и др.).

В 2014 г. специалисты Центра работали в составе редакционной коллегии научно-практических журналов, издаваемых в Российской Федерации («Вопросы питания» и «Гигиена и санитария»), а также в составе редакционных коллегий 8 периодических научных изданий Беларуси, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Сотрудники Центра в 2014 г. в рамках работы по формированию здорового образа жизни (ЗОЖ) приняли участие в теле- и радиопередачах с 38 выступлениями. В периодической печати по вопросам ЗОЖ опубликовано 13 статей. Специалисты Центра осуществили 9 выступлений перед населением в форме бесед; выступили с 6 лекциями; дали 10 интервью корреспондентам средств массовой информации; приняли участие в многочисленных выставках и семинарах. Тематика работы с населением по ЗОЖ была направлена на обучение детей и учащейся молодежи навыкам ЗОЖ в целях профилактики социально опасных заболеваний, преодоления стрессовых ситуаций, а также касалась радиационной безопасности, здорового и безопасного питания, профилактики профессиональных, аллергических и неифекционных заболеваний. Информация по вопросам формирования здорового образа жизни постоянно обновляется на интернет-сайтах Центра.

Дальнейшее развитие получило международное сотрудничество, которое осуществлялось в рамках договоров о научно-техническом сотрудничестве с ведущими профильными Центрами и научными учреждениями Российской Федерации, Украины, Казахстана, Молдовы, Узбекистана посредством обмена информацией, публикации научных статей, участия в работе международных конференций, семинаров, стажировок и др.

В 2014 г. заключены 4 договора о научно-техническом сотрудничестве с государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; научным институтом пищевой безопасности, здоровья животных и окружающей среды «BIOR», Латвия, институтом питания РАМН РФ.

Специалисты Центра участвовали в реализации международных проектов в области радиационной безопасности, охраны здоровья детского населения (в 2014 г. — 3 проекта), в 3 международных НИР. Осуществлялось сотрудничество с международными организациями: ВОЗ, МАГАТЭ, ЮНИСЕФ, ПРООН, ЮНЕП, Комиссия ФАО/ВОЗ Кодекс Алиментариус, Научный комитет ООН по действию атомной радиации (НКДАР). Проводилась работа в составе экспертных/рабочих групп ВОЗ, ЕЭК, рабочей группы по вступлению Республики Беларусь в ВТО, МАГАТЭ, рабочей группы по направлению «Гармонизация санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований», Комиссии Кодекс Алиментариус, СПМРХВ. Полученные научные результаты использованы специалистами Центра при разработке технических регламентов Таможенного союза, устанавливающих требования безопасности к различным видам продукции.

Заключение. Таким образом, реализуемые Центром научные исследования в полной мере соответствуют приоритетным направлениям научно-технического и социально-экономического развития республики, стратегическим направлениям развития государственного санитарного надзора на национальном и межнациональном уровне, а полученные в ходе научных исследований результаты будут служить основой для обоснования мер, направленных на предупреждение и минимизацию неблагоприятного воздействия на здоровье человека среды его обитания, и позволят своевременно и обоснованно принимать адекватные управленческие решения.

MAIN RESULTS OF THE REPUBLICAN UNITARY ENTERPRISE "SCIENTIFIC PRACTICAL CENTRE OF HYGIENE" FOR 2014

Sychik S.I., Shevchuk L.M., Itpaeva-Liudchyk S.L., Ivko N.A.
Republican Unitary Enterprise "Scientific Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The main results of the research, scientific, methodical, practical activities of the Republican unitary enterprise "Scientific practical centre of hygiene" in the field of human ecology and hygiene, preventive toxicology in 2014 have been submitted in the paper.

Keywords: Republican unitary enterprise "Scientific practical centre of hygiene", hygiene, toxicology, preventive medicine.

Поступила 12.10.2015

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВИРТУАЛЬНЫХ НАУЧНЫХ КОЛЛЕКТИВОВ (e-SCIENCE) ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Шпаков А.И.[1], Агиевец О.В.[2], Клещевска Э.[2], Кнась М.[3], Хук-Вильчук Э.[4]
[1]Учреждение образования «Гродненский государственный университет им. Я. Купалы», Гродно, Республика Беларусь;
[2]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;
[3]Высшая профессиональная школа им. Э. Щепаника, Сувалки, Республика Польша;
[4]Академия физического воспитания им. Юзефа Пилсудского в Варшаве, филиал в Бялой Подляске, Республика Польша

Реферат. e-Science является инновационной формой научной деятельности, которая предполагает одновременное проведение исследований в научных центрах, удаленных друг от друга, но находящихся в сетевой среде. Сотрудничество, обмен опытом и информацией, совместные проекты — все это можно успешно осуществлять на основе e-Science. Консолидация образовательных и научных центров в приграничных городах позволяет увеличить эффективность научной деятельности и повысить конкурентоспособность на рынке научных исследований. В статье приводится пример сотрудничества виртуальных научных коллективов вузов из приграничных городов Польши и Беларуси по проблеме изучения распространенности бронхиальной астмы и характерных для нее респираторных симптомов в группе молодых людей в возрасте 17–25 лет.

Ключевые слова: виртуальные научные коллективы, профилактическая медицина, бронхиальная астма

Введение. Условием для устойчивого и стабильного развития приграничных регионов является создание и внедрение правил хорошей практики в различных областях научной деятельности. В 2014–2015 гг. в нескольких вузах по обе стороны белорусско-польской границы были организованы исследования, направленные на изучение распространенности бронхиальной астмы и характерных для нее респираторных симптомов среди молодых взрослых (возраст 17–25 лет). Главной предпосылкой исследования явились сведения о невысокой распространенности среди населения Беларуси (по сравнению с соседними странами) бронхиальной астмы. Использовалась методология e-Science на основе веб-приложения Limesurvey.

e-Science определяется как использование современных информационных технологий для осуществления научного сотрудничества «без географических границ». Термин, предложенный Джоном Тейлором (1999), применяется для описания научно-исследовательских инициатив, связанных с внедрением компьютерных технологий в современных научных исследованиях. Неоспоримым фактом является то, что нетрадиционные формы и методы работы, в т. ч. научной деятельности, создаются совместно с развитием общества и технологий, а также с появлением инновационных средств коммуникации [1]. Как когда-то высшее образование внесло свой вклад в создание научно-исследовательских и образовательных центров, которые в основном базировались в университетах, так и теперь информационные технологии порождают специфическую форму виртуальной работы. Все это позволяет выйти за рамки традиционных форм работы и более эффективно осуществлять совместные исследования как внутри самого коллектива, так и с другими участниками научно-образовательного процесса.

Несмотря на то, что сеть Интернет объединяет большие человеческие сообщества, она продолжает опираться на сотрудничество и постоянное общение в небольших группах. Именно они становятся ядром создания новых знаний, и, если это полезно для научного сообщества, следует распространять их опыт на деятельность других исследовательских групп, которые могут подключаться к уже начатой деятельности, расширяя географические рамки. Понятие работы в команде (team work) пришло в науку из предпринимательской среды и было впервые применено в США (в 60-х гг. XX в.). Коллективы сотрудников начали интегрироваться в процесс принятия решений и разрешения спорных вопросов, что привело к появлению групп, выполняющих конкретные задачи. Используя современные технологии, было инициировано создание виртуальных коллективов (virtual team) — групп людей, работающих вместе, но отделенных друг от друга географически, создающих конкретный проект в пределах, а иногда и за пределами определенной организации [2].

Для таких целей полезны веб-приложения, такие как LimeSurvey, которое позволяет создавать анкеты с вопросами разных типов и не имеет ограничений на их количество для каждого исследования и число респондентов, публиковать анкеты в интернете, оповещать респондентов посредством электронной почты, проводить расчет базовой статистики по ответам, экспортировать данные с ответами в программы статистической обработки (Excel, Statistica и др.). Одной из важных особенностей LimeSurvey является то, что данная программа распространяется на условиях договора General Public License, что дает пользователю гарантию бесплатного применения. LimeSurvey предъявляет минимальный уровень требований к компьютеру респондента (требуется лишь подключение к локальной сети или сети Интернет и наличие веб-браузера). Среди дополнительных функций LimeSurvey — обеспечение основных статистических и графических анализов результатов исследования. Опросы могут быть как общедоступными, так и только для отдельных участников. Участие может быть как анонимным, так и с отслеживанием IP-адресов участников опросов.

Благодаря созданию виртуальных научных коллективов происходит консолидация образовательных и научных центров, что позволяет увеличить эффективность работы и конкурентоспособность на рынке научных исследований.

Цель исследования — представить опыт работы виртуального научного коллектива (e-Science) из нескольких вузов белорусско-польского приграничья по изучению проблем профилактической медицины на примере оценки частоты констатации диагностированной врачом бронхиальной астмы и изучения частоты встречаемости характерных для нее симптомов среди молодых взрослых в г. Гродно (Беларусь), г.г. Белостоке и Бялэй Подляске (Польша).

Материалы и методы. Исследование проведено в 2014–2015 гг. с учетом опыта участия авторов в международных научных проектах «Диагностика и профилактика аллергических заболеваний органов дыхания и кожных покровов на основе применения популяционных эпидемиологических исследований (BUPAS-PolBUCan)».

Для электронного анкетирования использована анкета в веб-приложении LimeSurvey (http://edukacjainauka.pl/limesurvey/index.php/669294). В анкете отражены избранные вопросы из стандартного вопросника, применяемого в международных исследованиях ECRHS II – ISAAC [3]. Каждая анкета сопровождалась информацией с объяснением цели исследования. Протокол исследования был одобрен биоэтическими комиссиями вузов-партнеров из Польши и Беларуси. Список анализируемых показателей включал наличие верифицированного врачебного диагноза бронхиальной астмы и других заболеваний бронхов в анамнезе, а также указания респондентов на респираторные симптомы, которые характерны для данной патологии (но без постановки диагноза). Всего проанкетировано 1297 человек (372 юноши и 925 девушек) в возрасте 17–25 лет. В г. Гродно — 833 (272 юноши и 561 девушка), в городах Польши — 464 (100 и 364). Все они являлись студентами вузов. Полученные результаты оценивали с использованием критерия χ^2 для четырехпольной таблицы с одной степенью свободы.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты изучения встречаемости установленного диагноза бронхиальной астмы и другой патологии бронхов. Выявлены статистически значимые отличия распространенности заболеваний (бронхиальной астмы, хронического и астматического бронхитов) в зависимости от пола и места проживания. Среди юношей диагноз бронхиальной астмы отмечался чаще, чем среди девушек, и данная ситуация характерна для групп респондентов как в г. Гродно, так и в г.г. Белостоке и Бялэй Подляске. Среди анкетируемых в Польше 4,09±1,08% отметили в анамнезе верифицированный диагноз заболевания. Доверительный интервал (95% ДИ) — 2,29–5,89 среди обследованных в г.г. Белостоке и Бялэй Подляске, в Гродно — 2,88±1,14%, 95 % ДИ: 1,74–4,02 (p>0,05) (таблица 1.).

Таблица 1. — Частота встречаемости бронхиальной астмы и некоторых заболеваний бронхов, диагностированных врачом, в зависимости от пола и места анкетирования (абс./%/95% ДИ)

Диагностировано врачом	Гродно (n = 833)			Белосток и Бяла Подляска (n = 464)		
	юноши (n = 272)	девушки (n = 561)	всего	юноши (n = 100)	девушки (n = 364)	всего
Бронхиальная астма	13 (4,78±2,54) (2,24–7,32)	11 (1,96±1,15)* (0,81–3,11)	24 (2,88±1,14) (1,74–4,02)	6 (6,0±4,65) (1,35–10,65)	13 (3,57±1,91)* (1,66–5,48)	19 (4,09±1,08) (2,29–5,89)
Хронический бронхит	16 (5,88±2,8) (3,08–8,68)	56 (9,98±2,48) (7,5–12,46)	72 (8,64±1,91) (6,73–10,55)	8 (8,0±5,32) (2,68–13,32)	42 (11,54±3,3) (8,26–14,82)	50 (10,78±2,82) (7,96–13,6)
Астматический бронхит	13 (4,78±2,54) (2,24–7,32)	29 (5,17±1,83) (3,34–7,0)	42 (5,04±1,49) (3,55–6,53)	2 (2,0±2,74) (0,74–4,74)	22 (6,04±2,45) (3,59–8,49)	24 (5,17±2,01) (3,16–7,18)
Примечание — * — Статистические различия (chi^2 test) по полу достоверны.						

В таблице 2 приведены данные по выявлению распространенности респираторных симптомов, характеризующих возможное маскирование бронхиальной астмы под другие диагнозы. Установлены отличия по частоте встречаемости ведущих симптомов со стороны дыхательной системы в зависимости от места проживания респондентов по таким признакам, как сухой кашель по ночам (без учета простуды или инфекций), кашель, сопровождающийся одышкой, затруднением дыхания, учащенным дыханием, или любые другие симптомы затрудненного дыхания, а также наличию свистящего дыхания и хрипов, отмеченных в анамнезе.

Таблица 2. — Частота встречаемости некоторых респираторных симптомов у респондентов (абс./%/95% ДИ)

Респираторный симптом без учета простуды или инфекций	Гродно (n = 833)			Белосток и Бяла Подляска (n = 464)			P
	юноши (n = 272)	девушки (n = 561)	всего	юноши (n = 100)	девушки (n = 364)	всего	
Сухой кашель по ночам	22 (8,09±3,24) (4,85–11,33)	48 (8,56±2,32) (6,24–10,88)	70 (8,4±1,88) (6,52–10,28)	3 (3,0±3,34) (-0,34–6,34)	8 (2,2±1,51) (0,69–3,71)	11 (2,37±1,38) (0,99–3,75)	0,01
Свистящее дыхание и хрипы когда-либо	61 (22,43±4,96) (17,47–27,39)	120 (21,39±3,39) (18–24,78)	181 (21,73±2,8) (18,93–24,53)	13 (13,0±6,59)* (6,41–19,59)	59 (16,21±3,79)* (12,42–20,0)	72 (15,52±3,29) (12,23–18,81)	0,01
Тяжелые приступы кашля ночью (пробуждение ночью) за последние 12 мес.	9 (3,31±2,13) (1,18–5,44)	35 (6,24±2,0) (4,24–8,24)	44 (5,28±1,52) (3,76–6,8)	3 (3,0±3,34) (-0,34-6,34)	27 (7,42±2,69) (4,73–10,11)	30 (6,47±2,24) (4,23–8,71)	0,6
Кашель с одышкой, затрудненным и учащенным дыханием	12 (4,41±2,44) (1,97–6,85)	37 (6,60±2,05) (4,55–8,65)	49 (5,88±1,6) (4,28–7,48)	5 (5,0±4,27) (0,73-9,27)	38 (10,44±3,14) (7,3–13,58)	43 (9,27±2,64) (6,63–11,91)	0,01
Хрипы и (или) свистящее дыхание в грудной клетке в течение последних 12 мес.	18 (6,62±2,95) (3,67–9,57)	49 (8,73±2,34) (6,39–11,07)	67 (8,04±1,85) (6,19–9,89)	9 (9,0±5,61) (3,39-14,61)	28 (7,69±2,64) (4,95–10,43)	37 (7,97±2,46) (5,51–10,43)	0,9

Примечание — * — Различия (chi^2 test) между юношами и девушками городов приграничья статистически достоверны ($p<0,01$).

Характерным явилась относительно высокая частота встречаемости одышки за последние 12 мес. (около 8%), свистящего дыхания в грудной клетке и тяжелых приступов кашля ночью (пробуждение ночью, 5–6%) без учета простуды или инфекций — наиболее характерных симптомов для бронхиальной астмы, а также сочетания хрипов и свистящего дыхания в грудной клетке (до 22%), что может быть связано с большей распространенностью бронхиальной астмы, но меньшим диагностированием ее среди анкетируемых.

В таблице 3 представлены результаты изучения распространенности респираторных симптомов у респондентов с установленными врачом диагнозами бронхиальной астмы и хронического и астматического бронхита.

Частота определения диагностических респираторных симптомов у респондентов с установленной бронхиальной астмой не отличалась в зависимости от пола.

Таблица 3. — Доля респираторных симптомов у респондентов с диагностированной дыхательной патологией, %

Респираторный симптом без учета простуды или инфекций (в последние 12 мес.)	Только					
	астма		хронический бронхит		астматический бронхит	
	Гродно	Польша	Гродно	Польша	Гродно	Польша
Сухой кашель по ночам	20,8	15,8	19,2	20,0	17,7	20,5
Свистящее дыхание и хрипы когда-либо	20,8	31,6	20,4	32,0	32,24	37,5
Тяжелые приступы кашля ночью (пробуждение ночью) за последние 12 мес.	12,5	10,5	20,4	22,0	11,3	16,6
Кашель с одышкой, затрудненным и учащенным дыханием	82,5*	94,7*	47,2	46,0	54,7	54,2
Хрипы и (или) свистящее дыхание в грудной клетке в течение последних 12 мес.	60,8*	63,2*	20,90	34,0	50,2	51,3

Примечание — * — Статистические различия (chi^2 test) между респондентами с установленной бронхиальной астмой и лицами с другими диагнозами достоверны ($p<0,05$).

Наиболее частыми признаками были выраженные проблемы с дыханием (случаи хрипов (и) или свистящего дыхания когда-либо или за последние 12 мес.). Важным для диагностики астматического бронхита явилась большая частота наблюдений таких симптомов, как серьезные проблемы с дыханием (случаи хрипов (и) или свистящего дыхания когда-либо и за последние 12 мес.). Это указывает на определенный риск наличия бронхиальной астмы у лиц с диагностированным астматическим бронхитом, а выявление хрипов и свистящего дыхания может являться прогностическим признаком для диагностики бронхиальной астмы.

Эпидемиологические исследования последних лет в соседних с Беларусью странах свидетельствуют о том, что от 5 до 10% популяции страдают бронхиальной астмой. В Западной Европе распространенность астмы в среднем составляет около 16%. Например, в Польше заболевание отмечается в 7–9% подростковой популяции [4]. Результаты Фазы III проекта ISAAC в странах Восточной Европы показали, что распространенность астмы у проживающих в Украине, Латвии, Эстонии составляет соответственно 5,8; 5,6 и 4,0% [5, 6]. Данные официальной статистики о распространенности астмы в Беларуси в основном базируются на показателях, полученных по обращаемости пациентов в организации здравоохранения, и нередко случается так, что пациенты наблюдаются и лечатся под другими диагнозами [7]. Это может указывать на

определенный разрыв между фактическими данными и сообщениями о случаях заболеваний (0,5–1,0% в Республике Беларусь).

На основе разработанной методологии деятельности виртуального научного коллектива полученная эпидемиологическая картина может трактоваться как наличие скрывающейся под диагнозом астматического бронхита бронхиальной астмы. Следующим пунктом верификации диагноза должен явиться клинический этап с определением бронхиальной реактивности, оцениваемой функционально с помощью специальных тестов (спирометрия, кожные аллергические тесты и т. д.), что предполагается выполнить на следующем этапе исследования.

Заключение. Исследования с использованием методологии e-Science и новых коммуникационных технологий не только позволяют раздвинуть границы пространства и времени, но также расширить направления совместной научной деятельности и оптимизировать ее. Такого рода исследования позволяют прогнозировать события и их последствия, а также обеспечивают возможность профилактических мер для преодоления негативных тенденций. Деятельность виртуальных научных коллективов единомышленников может служить основой для разработки и реализации профилактических программ и оценки их эффективности на региональном и международном уровнях.

Уровень диагностики бронхиальной астмы в группе молодых взрослых в г. Гродно несколько ниже, чем среди сверстников из городов польского пограничья, а частота встречаемости характерных респираторных симптомов выше. Низкая распространенность заболевания в г. Гродно может быть связана с гиподиагностикой бронхиальной астмы. В случае если астматический бронхит имеет такие симптомы, как приступы удушья, эпизоды появления свистящих хрипов в груди в ночные часы, нельзя исключать вероятность недодиагностированной астмы.

Литература

1. Виртуальная лаборатория конечно-элементного моделирования / С.П. Копысов [и др.] // Вестн. Удмуртского ун-та. — 2010. — Т. 92, № 4. — С. 131–145.

2. Wujec, B. Coaching wielokulturowych zespołów wirtualnych / B. Wujec // Coaching — katalizator rozwoju organizacji / Wyd. New Dawn. — Warszawa, 2011. — 145 p.

3. Asher, M.I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Bjorksten // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — 9537.

4. Zejda, J.E. Risk factors for asthma in school children – results of a seven-year follow-up / J.E. Zejda, M. Kowalska // Centr. Eur. J. Public Health. — 2003. — Vol. 11. — P. 154–159.

5. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms : phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N. Pearce [et al.] // Thorax. — 2007. — Vol. 62. — P. 758–766.

6. Kudzyte, J. Time trends in the prevalence of asthma and allergy among 6-7-year-old children. Results from ISAAC phase I and III studies in Kaunas, Lithuania / J. Kudzyte, E. Griska, J. Bojarskas // Medicina (Kaunas). — 2008. — Vol. 44, № 12. — P. 944–952.

7. The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe / M.S. Kramer [et al.] // Clin. & Experim. Allergy. — 2009. — Vol. 39, № 5. — P. 708–716.

ACTIVITIES OF VIRTUAL RESEARCH TEAMS (e-SCIENCE) TO STUDY PROBLEMS OF PREVENTIVE MEDICINE

Shpakov A.I.[1], Agievets O.V.[2], Kleshchevska E.[3], Knas M.[3], Huk-Wilczuk E.[4]

[1]Educational Establishment "Yanka Kupala State University of Grodno", Grodno, Republic of Belarus;

[2]Educational Establishment «The Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus;

[3]E. Schepanik State School of Higher Professional Education, Suwalki, Poland;

[4]Józef Piłsudski University of Physical Education in Warsaw, Faculty of Physical Education & Sport in Biała Podlaska, Poland

e-Science is an innovative form of scientific work, which involves the simultaneous research in scientific centers, distant from each other, but are in a network environment. Collaboration, exchange of experiences and information, common projects - all this can be successfully carried out on the platform e-Science. Consolidation of educational and scientific centers in the border towns can increase the effectiveness of research activities and increase their competitiveness in the market research. The article is an example of cooperation of virtual research teams from the universities of the border towns of Belarus and Poland on the issue of studying the prevalence of bronchial asthma and its characteristic respiratory symptoms in a group of young people aged 17–25 years.

Keywords: virtual research teams, preventive medicine, asthma.

Поступила 22.06.2015

К ВОПРОСУ О МОТИВАЦИИ ВРАЧЕЙ НА ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Щавелева М.В.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Содействие здоровому образу жизни (ЗОЖ) — наиболее действенная стратегия решения целого ряда медико-демографических проблем. Однако не всегда действенность этой стратегии воспринимается населением и самим врачебным персоналом. В связи с этим был изучен ряд вопросов, характеризующих отношение и «ориентированность» на ЗОЖ врачей — той группы населения, которая в силу специфики полученного образования обладает наибольшим объемом знаний о факторах, определяющих здоровье, факторах риска здоровью и их значимости.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, фактор риска, здоровье, промежуточные биологические показатели организма, респонденты.

Введение. Одной из задач Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 гг., утвержденной Указом Президента Республики Беларусь от 11.08.2011 № 357 [1], является снижение уровня общей смертности населения, особенно по предотвратимым причинам, увеличение ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). Занимая лидирующие позиции среди стран постсоветского пространства по показателям, характеризующим деятельность системы здравоохранения, а также состояние здоровье населения, республика уступает по многим показателям здоровья населения странам Западной Европы. Как «напряженные» и требующие принятия управленческих, организационных и прочих решений рассматриваются в нашей стране показатели общей смертности и смертности населения в трудоспособном возрасте. Поддержка развития здравоохранения со стороны государства, организационные преобразования в системе здравоохранения смогли дать ощутимый результат в отношении таких специальных показателей, как младенческая и материнская смертность, смертность детского населения [1, 2]. Однако целенаправленная работа по снижению показателей общей смертности населения, а также населения трудоспособного возраста не дает быстрой и желаемой отдачи.

По официальным статистическим данным, уровень общей смертности населения в 2010 и 2014 гг. составил соответственно 14,4 и 12,8 на 1000 жителей, а смертности в трудоспособном возрасте (2010 и 2013 гг.) — 5,51 и 4,52 на 1000 населения трудоспособного возраста [3, 4]. Несмотря на снижение вышеперечисленных показателей, их уровень значительно уступает уровню стран Западной Европы. Все вышеперечисленное актуализирует вопрос о факторах риска здоровью населения, в т. ч. связанных с образом жизни [1].

Содействие ЗОЖ — наиболее действенная стратегия предотвращения преждевременной смертности населения. В одном из последних докладов ВОЗ (2013), посвященном проблемам Европейского региона «Charting the way to well-being», в качестве индикаторов «движения государств к здоровью и благополучию» рассматриваются факторы, характеризующие образ жизни населения: уровни потребления табака лицами 15 лет и старше, потребления алкоголя, распространенность излишнего веса и ожирения и пр. [5].

Встает закономерный вопрос: насколько ориентировано население (отдельные его группы) на ЗОЖ. В связи с этим в рамках проекта Фонда фундаментальных исследований «Исследование здоровьесохраняющего поведения населения как фактор преодоления негативных демографических тенденций в Республике Беларусь» нами проводилось анкетирование населения, направленное на выявление «ориентированности» различных его групп на ЗОЖ.

Цель исследования — изучение ориентированности на ЗОЖ врачей — той группы населения, которая в силу специфики полученного образования обладает наибольшим объемом знаний о факторах, определяющих здоровье, факторах риска здоровью и их значимости. На фоне довольно большого количества работ, посвященных изучению некоторых аспектов здоровья врачебного персонала, воздействию на него различных факторов риска, вопросы «ориентированности» этой группы на ЗОЖ остаются «открытыми».

Материалы и методы. Инструмент исследования — анкета, прошедшая рецензирование в секторе социологии здоровья и человеческого развития ГНУ «Институт социологии НАН Беларуси», включающая 2 блока вопросов. Первый блок — основные вопросы, представленные набором «закрытых» (с множественным выбором) и «полузакрытых» вопросов. Среди них были вопросы, касающиеся удовлетворенности пациентов оказываемой медицинской помощью, а также оценки эффективности усилий со стороны системы здравоохранения и самого человека, направленных на улучшение здоровья. Наряду с этими респондентам задавались вопросы о здоровье и факторах, влияющих на него. Второй блок — вопросы, направленные на идентификацию половозрастных признаков и социального статуса опрашиваемых лиц (вопросы, традиционные для анамнестической и паспортной части любой анкеты).

Приведен анализ ответов 237 респондентов (средний возраст составил 40,2±0,73 года), представляющих различные регионы республики, а также различные врачебные специальности. Среди опрошенных преобладали женщины (61,84%), что в целом соответствует сложившемуся половому распределению кадров в здравоохранении. В ряде случаев при анализе учитывали влияние возраста анкетируемых на полученные от них ответы: группы «до 40 лет» (n = 131) и «старше 40» (n = 106).

Результаты и их обсуждение. При ответе на вопросы «Дайте, пожалуйста, оценку деятельности системы здравоохранения по сохранению и улучшению Вашего здоровья» и «Дайте, пожалуйста, оценку Вашим усилиям по сохранению и укреплению Вашего здоровья» по шкале пятибалльных оценок врачи выставляли достоверно больший средний балл деятельности системы здравоохранения, чем собственным усилиям ($p<0,05$). В целом по критерию χ^2 количество отличных и положительных оценок, выставленных опрашиваемыми, было достоверно больше, чем собственным усилиям по сохранению и укреплению здоровья (таблица; $\chi^2 = 3,93$; $p<0,05$).

Таблица — Распределение ответов врачей по оценке деятельности системы здравоохранения и собственных усилий в сохранении и улучшении здоровья опрашиваемых

Показатель	% отличных и положительных оценок	% удовлетворительных и неудовлетворительных оценок	Всего ответивших
Деятельность системы здравоохранения	32,5	67,5	227
Собственные усилия	23,15	76,85	223

Называя причины, оказывающие негативное влияние на здоровье (популяции и личное), респонденты в общем указывали на одни и те же, однако ранжировали их различным образом (для популяции и себя лично). Так, при характеристике причин, негативно влияющих на здоровье популяции, как наиболее значимые были указаны: вредные привычки (с частотой 73,43 на 100 опрошенных), психоэмоциональный стресс (69,57%); экологические условия (67,15%); малопод-

вижный образ жизни (56,52%); материальное положение человека (неудовлетворительное, 45,89%). Для врачей категории «старше 40 лет» более значимо было влияние таких факторов, как экологические условия и материальное положение.

На их собственное здоровье, по мнению опрошенных, больше всего влияют: психоэмоциональный стресс (61,84 ответа на 100 опрошенных); малоподвижный образ жизни (45,89%); экологические условия (36,23%); условия труда (24,16%); вредные привычки (20,77%). Для данного перечня характерно две особенности: фактор «материального положения» потерял свою значимость, влияние фактора вредных привычек хоть и признавалось, но значительно нивелировалось по сравнению с ситуацией, когда речь шла о здоровье популяции. При этом врачи «до 40 лет» более весомо оценивают влияние на собственное здоровье экологических условий (48,28 ответов на 100 опрошенных) и вредных привычек (25,0%); их старшие коллеги (врачи «старше 40 лет») даже не указали фактор наличия вредных привычек среди первых 5 приоритетных.

Более половины опрошенных (58,45%) указали на наличие у них хронических заболеваний. Однако, несмотря на это, в самооценке здоровья врачей преобладали позитивные ответы: большинство оценило состояние своего здоровья как «хорошее» (24,64%) и «скорее хорошее» (31,88%). Удовлетворительная оценка присутствовала в 39,61% ответов, неудовлетворительные оценки («плохое») отсутствовали. Естественно, что более молодые врачи значительно чаще оценивали свое здоровье как «хорошее» и «скорее хорошее» — 71,55% от данных ими ответов. Интересный факт — среди респондентов, указавших на наличие у них хронических заболеваний, были те, кто позитивно оценивал состояние своего здоровья (39,67%).

На вопрос «Как изменилось Ваше отношение к своему здоровью за последние 2–3 года?» 35,75% врачей ответили, что не изменилось; 54,11% — «стало более внимательным». Последние ответы преобладали в совокупности у лиц старшего возраста — 61,53 ответа на 100 опрошенных соответствующего возраста; однако достоверные различия в частоте подобных ответов с возрастной группой «до 40 лет» отсутствовали ($p>0,05$).

По данным нашего опроса, 52,17% врачей никогда не курили: 50,86% в возрасте до 40 лет и 53,85% — в возрасте старше 40. Вместе с теми, кто «бросил» курить (вариант ответа «курил, но бросил»), доля некурящих на момент исследования составила 69,72%. Таким образом, доля курящих и куривших (в анамнезе) врачей составила 1/3 от общего числа респондентов. С учетом того, что врачи — это та группа населения, которая в силу специфики полученного образования обладает наибольшим объемом знаний о факторах, определяющих здоровье, факторах риска здоровью и их значимости, данный факт следует признать как настораживающий.

Среди опрошенных 51,69% оценивали свой вес как избыточный, чаще всего такую оценку давали женщины. Однако здесь не следует исключать и того, что наряду с «врачебным взглядом» на свой вес к его оценке привлекались и субъективные представления об идеальной женской фигуре.

Ответы на вопросы об облигатном количестве овощей и фруктов, которое надо съедать в течение дня, и их фактическом потреблении, присутствовали только в 92,7% анкет; при этом у большинства опрошенных они значительно варьировали (от 150 до 2000 г). У остальных респондентов данный вопрос вызвал затруднение. Одновременно следует отметить и то, что в летне-осенний период необходимое количество (с точки зрения личного определения) овощей и фруктов употребляло 98,0% опрошенных нами врачей; в зимний — 47,3%.

По данным С.А. Шальновой и соавт. [6], до половины проанкетированных ими врачей не знают промежуточных биологических показателей своего организма, таких как уровень общего холестерина (46,31%) и глюкозы (30,12%). В ходе анкетирования, проведенного нами, получены аналогичные данные: уровень общего холестерина не знают 22,02% врачей, глюкозы — 16,51%. Еще 8,3% врачей столкнулись с трудностями при ответе на вопрос об уровне собственного артериального давления.

По нашему мнению, отсутствие базисных знаний о показателях функционирования своего организма — это одно из препятствий к осознанному здравосозиданию, целенаправленной работе по укреплению здоровья. Подобная ситуация отмечена в профессиональной врачебной среде. Можно предположить, если подобный опрос провести среди других групп населения, то количество отрицательных ответов значительно возрастет.

Четверть опрошенных (25,61%) считали, что уделяют достаточно внимания своему здоровью. Эти доли были одинаковыми в возрастных группах «до 40 лет» и «старше 40» — 25,86 и 25,27% соответственно. Гораздо больше врачей (62,81%) были критично настроены по отношению к себе и считали, что уделяют недостаточно внимания; остальные не определились в своих оценках. В возрастной группе «старше 40 лет» таких лиц было 67,03%; «до 40 лет» — 59,48%, ($p>0,05$).

Критическое отношение к «собственному здравосозиданию» отмечалось как среди лиц, указавших на наличие у них хронических заболеваний (66,12%), так и в группе врачей, у которых отсутствовали хронические заболевания (53,49%). Однако среди лиц с хроническими заболеваниями данные ответы все же преобладали ($p<0,05$).

Нас интересовали действия, которые сознательно предпринимались опрашиваемыми в течение последнего года для улучшения здоровья. Сразу укажем, что 7,03% врачей не видели в данных действиях никакой необходимости.

В целом наиболее часто врачи выбирали следующие ответы: увеличение физической активности — 64,25 на 100 проанкетированных; увеличение потребления овощей и фруктов (43,0%); осознанные попытки похудеть (40,10%). Далее по значимости следовали уменьшение потребления углеводов и жиров. На такие факторы, как отказ от курения и уменьшение потребления алкогольных напитков, опрашиваемые указывали с одинаковой частотой — 9,18 на 100 анкетируемых. Однако врачи старшего возраста «бросали курить» в 3,5 раза чаще, чем их коллеги, которым еще не исполнилось 40 лет. Эти ответы звучали с частотой 15,39 и 4,31 на 100 человек соответствующего возраста. Также врачи старшего возраста в 2,2 раза чаще пытались уменьшить потребление алкоголя: 13,19% ответов; частота подобных ответов в группе «до 40 лет» — 6,03%.

Заключение. У опрошенных нами врачей при довольно позитивной самооценке здоровья присутствует критическое отношение к своему вкладу в «личное здравосозидание». На этом фоне врачами дается более высокая оценка деятельности системы здравоохранения по сохранению и укреплению их здоровья, чем собственным усилиям. У значитель-

ной части респондентов имеется мотивация по принятию конкретных мер на улучшение собственного здоровья. Вместе с тем отмечается довольно высокая распространенность такого поведенческого фактора риска, как курение; 8,3% врачей не имеют представления о своем артериальном давлении; от 16,51 до 22,02% — промежуточных биологических показателях своего организма, что является значимым препятствием к реализации мотивации по принятию конкретных решений и мер на улучшение собственного здоровья.

Литература

1. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы: Указ Президента Республики Беларусь от 11.08.2011 № 357 (в ред. Указа от 12.09.2012 № 406) // КонсультантПлюс: Беларусь. Технология 3000 [Электронный ресурс] / ООО «ЮрСпектр». — Минск, 1992–2015.
2. Здравоохранение Республики Беларусь: прошлое, настоящее и будущее / В.И. Жарко [и др.]. — Минск: Минсктиппроект, 2012. — 320 с.
3. Итоги деятельности организаций здравоохранения за 2012, 2013 и 2014 годы: аналитическая справка М-ва здравоохр. Респ. Беларусь. — Минск, 2015. — 19 с.
4. Демографический ежегодник Республики Беларусь: стат. сб. — Минск: Нац. стат. комитет Респ. Беларусь. — Минск, 2014. — 412 с.
5. The European health report 2012 — Charting the way to well being: pre-publication copy [Electronic resource]. — Mode of access: http://news.tut.by/health/338862. — Date of access: 14.03.2013.
6. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ / С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 7 (6). — С. 27–32.

TO THE ISSUE OF MOTIVATING DOCTORS FOR HEALTHY WAY OF LIFE

Schaveleva M.V.

State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

Promoting healthy way of life is the most effective strategy for solving a number of medical and demographic problems. But the effectiveness of this strategy is not always perceived by the population and by the medical personnel too. Therefore, a number of issues characterizing the attitude and «orientation» for doctors promoting healthy way of life (these are doctors who received specific education and possess a comprehensive knowledge concerning the factors determining health, risk factors and their significance) has been studied.

Keywords: healthy way of life, risk factor, health, intermediate biological body indices, respondents.

Поступила 17.07.2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕДИЦИНА ТРУДА И ПРОФПАТОЛОГИЯ 3

РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ШАХТЕРОВ В УСЛОВИЯХ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ДОБЫЧИ И МОДЕРНИЗАЦИИ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ УЗБЕКИСТАН
Адилов У.Х. 3

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ, ИСПЫТЫВАЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТРАНСПОРТНОЙ ВИБРАЦИИ
Баслык А.Ю., Соловьева И.В., Кравцов А.В., Быкова Н.П., Арбузов И.В., Грузин А.А. 6

КЛАСС УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИКОВ МЕХАНОСБОРОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА ЗАВОДА КАРДАННЫХ ВАЛОВ
Гиндюк А.В., Тишкевич Г.И., Косяченко Г.Е., Гиндюк Л.Л. 8

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СВАРОЧНЫХ РАБОТ
Итпаева-Людчик С.Л., Клебанов Р.Д. 11

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
Казей Э.К. 15

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ НАГРЕВАЮЩЕГО МИКРОКЛИМАТА НА ОСНОВЕ ИНДЕКСА ТЕПЛОВОЙ НАГРУЗКИ СРЕДЫ
Клебанов Р.Д., Коноплянко В.А., Яковлев С.Е., Иванович Е.А., Итпаева-Людчик С.Л. 19

ОЦЕНКА ДОЗОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ИНФРАКРАСНОГО ОБЛУЧЕНИЯ — НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ
Клебанов Р.Д., Коноплянко В.А., Яковлев С.Е., Иванович Е.А. 23

ОЦЕНКА ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ И УРОВНИ ПЫЛЕВОЙ НАГРУЗКИ НА ЛЕГКИЕ У РАЗНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ГОРНОРАБОЧИХ КАЛИЙНЫХ РУДНИКОВ
Косяченко Г.Е. 26

БАЗОВЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕРИАЛОВ ПРОВЕРКИ СУБЪЕКТОВ ХОЗЯЙСТВОВАНИЯ ПО ЧЕК-ЛИСТАМ
Косяченко Г.Е., Тишкевич Г.И., Гиндюк А.В., Осос З.М. 30

ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ РАБОТНИКОВ, ЗАНЯТЫХ В КОНТАКТЕ С ПРОИЗВОДСТВЕННЫМ ВИБРАЦИОННЫМ ФАКТОРОМ (НА ПРИМЕРЕ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ г. МИНСКА)
Кураш И.А., Рыбина Т.М., Кардаш О.Ф., Семенов И.П. 32

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА И ОЦЕНКА АПРИОРНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ ТРАКТОРИСТОВ-МАШИНИСТОВ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА
Новикова Т.А, Спирин В.Ф. 37

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ВОДИТЕЛЕЙ ГРУЗОВОГО АВТОТРАНСПОРТА И ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА 40
Соловьева И.В., Баслык А.Ю., Арбузов И.В., Кравцов А.В., Быкова Н.П., Грузин А.А. 40

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА РАБОТАЮЩИХ ЖЕНЩИН ПО ИЗУЧЕНИЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УСЛОВИЙ ТРУДА
Суворова И.В., Николаева Е.А. 43

ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИТЕРИЕВ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ УСЛОВИЙ ТРУДА И КОНТРОЛЬНОГО СПИСКА ВОПРОСОВ НА ГОМЕЛЬСКОМ ОАО «ГОМСЕЛЬМАШ»
Тишкевич Г.И., Косяченко Г.Е., Гиндюк А.В. 47

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЧЕК-ЛИСТОВ ДЛЯ ПРОВЕРКИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Тишкевич Г.И., Косяченко Г.Е., Гиндюк А.В., Осос З.М., Кудрейко Н.П. 51

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАЗЕМНОЙ ГАЛОТЕРАПИИ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
Тишкевич Г.И., Косяченко Г.Е., Николаева Е.А., Гриченков Д.В., Мохов В.А. 55

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫХ ДИЗРЕГУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ У РАБОТНИКОВ ПОРТА
Шафран Л.М., Нехорошкова Ю.В., Самохина Н.А., Третьяков А.М., Густ И.Ю. 59

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ У РАБОТНИКОВ,
ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ
ПРОМЫШЛЕННЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ-ПРОДУЦЕНТОВ
Шевляков В.В., Филонюк В.А., Эрм Г.И. 63

ТОКСИКОЛОГИЯ 68

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОРМАЛЬДЕГИД/СТИРОЛЬНОЙ СМЕСИ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
Богданов Р.В., Соболь Ю.А., Бондаренко Л.М. 68

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ОТХОДА ОСАДКА ШЛАМОНАКОПИТЕЛЯ МЕТОДАМИ БИОТЕСТИРОВАНИЯ
Борис О.А., Ильюкова И.И., Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н. 71

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО И АЛЛЕРГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ СТИРОЛА,
МЕТИЛМЕТАКРИЛАТА И АКРИЛОНИТРИЛА ПРИ ИХ ИЗОЛИРОВАННОМ
И КОМБИНИРОВАННОМ ПОСТУПЛЕНИИ
Василькевич В.М., Эрм Г.И., Соболь Ю.А. 75

ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА
5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕСТАХ *IN VITRO*
Власенко Е.К., Войтович А.М., Грынчак В.А., Дудчик Н.В., Емельянова О.А. 79

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЯДА ГИГИЕНИЧЕСКИХ РЕГЛАМЕНТОВ СОДЕРЖАНИЯ
ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОБЪЕКТАХ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА
Власенко Е.К., Стельмах В.А., Ильюкова И.И., Кремко Л.М., Грынчак В.А. 82

СТАДИЯ КОМПЕНСАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ХЛОРИРОВАННЫМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ: ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ
Глинская Т.Н., Зиновкина В.Ю. 88

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ,
КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЛИСЬ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КАНЦЕРОГЕННЫХ
НИТРОЗАМИНОВ В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕСЯЦЕВ
Григоренко Л.Е., Спасская Ю.С., Молдавская Н.Б., Баленко Н.В., Соверткова Л.С. 92

ДОПУСТИМОЕ СУТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ПЕСТИЦИДОВ
С ПРОДУКТАМИ ПИТАНИЯ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ НА ЧЕЛОВЕКА
Клочкова О.П. 96

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ
Клочкова О.П. 98

БЕЛКОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА И СТИРОЛА
Колеснёва Е.В., Богданов Р.В., Ушков А.А., Соболь Ю.А. 99

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Коноплянко В.А., Клебанов Р.Д. 102

ВОЗМОЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА
Корда А.В., Киселев П.А., Кардаш О.Ф. 105

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ДОКСОРУБИЦИНА НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ КРЫС
Кузнецова Т.Е. 109

ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ДЕЗЛОРАТАДИНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ
Кузьминов Б.П., Зазуляк Т.С., Туркина В.А., Алёхина Т.А. 113

НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
Лебедева А.М., Гиндюк Н.Т., Михнович Э.М. 116

КЛАССИФИКАЦИЯ И МАРКИРОВКА ОПАСНОСТЕЙ
ГИДРОКСИДА КАЛИЯ (ТВЕРДОГО ЧЕШУИРОВАННОГО 95%, ЖИДКОГО 54%),
ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ (ЖИДКОГО С МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ
АКТИВНОГО ХЛОРА 190 И 170 г/л), СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (35% РАСТВОРА)
Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н. 119

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА СТРОЙМАТЕРИАЛОВ
Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н., Борис О.А. 124

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС
ПРИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА
Рыжковская Е.Л. 130

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
ПРИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА
Рыжковская Е.Л., Новаковская С.А., Федорова Е.В., Арчакова Л.И. 134

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ЛИТИЯ ПОЛИУРОНАТА
Соболь Ю.А., Чайковская И.А., Эрм Г.И., Ушков А.А., Табелева Н.Н. 137

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВРЕМЕННЫХ ОТКЛОНЕНИЙ ОТ ПДК
СОДЕРЖАНИЯ АЦЕТОНЦИАНГИДРИНА В ВОДЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ
ХОЗЯЙСТВЕННО-ПИТЬЕВОГО ВОДОПОЛЬЗОВАНИЯ НА ПЕРИОД ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ
Стельмах В.А., Деменкова Т.В., Лисовская Г.В., Попель А.А. 141

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «БАКТОПИН»
Студеничник Т.С., Чернышова Е.В., Филонюк В.А., Шевляков В.В., Эрм Г.И., Буйницкая А.В., Сычик Л.М. 145

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СТЕПЕНИ РИСКА ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ,
КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИМИ АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ
Ушков А.А., Соболь Ю.А., Родюкова Е.С., Сорока Л.И., Колеснёва Е.В. 149

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО
МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «ЖЫЦЕНЬ» В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ
Филонюк В.А., Шевляков В.В., Эрм Г.И., Дудчик Н.В., Ушков А.А. 154

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ
Шафран Л.М., Третьякова Е.В. 158

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИХ И ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
КОНЦЕНТРАТА СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА И ПЕПТИДОВ ФЕРМЕНТАТИВНОГО
ГИДРОЛИЗА СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА
Эрм Г.И., Шевляков В.В., Головач Т.Н., Цыганков В.Г., Ушков А.А., Буйницкая А.В., Чернышова Е.В., Михайлова Н.Н. ..162

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПО МЕТОДАМ ОЭСР. ОСОБЕННОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ
Юркевич Е.С., Ильюкова И.И., Попель А.А. 167

ИЗУЧЕНИЕ РАЗДРАЖАЮЩЕГО/РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА КОЖУ
И СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ ПО МЕТОДАМ ОЭСР. СТРАТЕГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ
Юркевич Е.С., Ильюкова И.И., Щербинская Е.С. 171

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ГРУНТОВЫХ ВОД
ФУНГИЦИДАМИ РАЗНЫХ КЛАССОВ И ПРОГНОЗ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА
ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ КОНТАМИНИРОВАННОЙ ВОДЫ
Антоненко А.Н., Вавриневич Е.П., Коршун М.М., Омельчук С.Т. 176

САНИТАРНАЯ ХИМИЯ 182

СПОСОБ ПРОБОПОДГОТОВКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТРЕПТОМИЦИНА
В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ–МС/МС
Белышева Л.Л., Шуляковская О.В., Шупилова Е.П., Башун Т.В. 182

УСТАНОВЛЕНИЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРИДОВ
В ПРОДУКТАХ ПЕРЕРАБОТКИ ПЛОДОВ И ОВОЩЕЙ, В МЯСНЫХ И МЯСОРАСТИТЕЛЬНЫХ КОНСЕРВАХ
Бордак Л.В., Еркович Т.В. 185

РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ
ПОЛИБРОМДИФЕНИЛОВЫХ ЭФИРОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ
Вашкова О. Н., Ковшова Т. В., Ивашкевич Л.С. 187

ПРИМЕНЕНИЕ КАПИЛЛЯРНОЙ ТВЕРДОФАЗНОЙ МИКРОЭКСТРАКЦИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
СРЕДНЕСМЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ
Волков С.М., Калечёнок Д.И., Баркатина Е.Н. 190

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОФЕИНА В КОФЕ,
РАСТВОРИМЫХ КОФЕЙНЫХ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАПИТКАХ
Воронцова О.С. 193

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРОМАДИОЛОНА В ПРИМАНКЕ РОДЕНТИЦИДА
МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
Голуб А.А. 196

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ТИУРАМА Д И КАПТАКСА,
ВЫДЕЛЯЮЩИХСЯ ИЗ УПАКОВКИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ
Залуцкая Н.Ф., Ивашкевич Л.С., Гаврилова Д.Н. 197

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ N-НИТРОЗАМИНОВ
В МЯСНЫХ И МЯСОРАСТИТЕЛЬНЫХ КОНСЕРВАХ ДЛЯ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ
Залуцкая Н.Ф., Турко М.С. 201

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В МАСЛОЖИРОВОЙ ПРОДУКЦИИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АТОМНО-ЭМИССИОННОГО АНАЛИЗА
Ивашкевич Л.С., Черник Д.В., Ковшова Т.В. 203

СТАБИЛЬНОСТЬ АКРИЛОНИТРИЛА, АЦЕТОНИТРИЛА И АЦЕТОНЦИАНГИДРИНА В ВОДЕ
И ЕЕ ДЕГАЗАЦИЯ НА ПЕРИОД ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ
Кремко Л.М., Саракач О.В. 207

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ
ОРГАНИЧЕСКОГО УГЛЕРОДА В ПРОБАХ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ «MULTI N/C UV HS»
Малиновская С.К., Кремко Л.М. 211
ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ОЧИСТКИ ЭКСТРАКТОВ ПРИ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ
ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОЛИБРОМДИФЕНИЛОВЫХ ЭФИРОВ В РЫБЕ
Тимофеева О.Н., Гринкевич И.С. 214

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЗЕАРАЛЕНОНА В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ
Федорова Т.А., Булгакова О.А. 219

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ СТРЕПТОМИЦИНА
В МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ
Шупилова Е.П., Буко И.В., Шуляковская О.В. 221

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 227

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЖЕВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА (ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ)
И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО-МЫСЛИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ
Борщенская Т.И., Бацукова Н.Л., Саутин О.Н., Мательский Н.А. 227

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ВОЛОС У ЛИЦ С ДИФФУЗНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ
Скадорва В.В.,Сычик С.И. 229

ИТОГИ ВНЕДРЕНИЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ОТРАСЛЕВОЙ
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА» В ПРАКТИКУ
Сычик С.И., Шевчук Л.М., Ивко Н.А., Итпаева-Людчик С.Л. 232

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕСПУБЛИКАНСКОГО УНИТАРНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ» ЗА 2014 г.
Сычик С.И., Шевчук Л.М., Итпаева-Людчик С.Л., Ивко Н.А. 236

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВИРТУАЛЬНЫХ НАУЧНЫХ КОЛЛЕКТИВОВ (e-SCIENCE)
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
Шпаков А.И., Агиевец О.В., Клещевска Э., Кнась М., Хук-Вильчук Э. 240

К ВОПРОСУ О МОТИВАЦИИ ВРАЧЕЙ НА ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ
Щавелева М.В.....243

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ЗДОРОВЬЕ

И

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Том 2

выпуск 25

Ответственный за выпуск О.С. Капранова

Редактор О.С. Капранова

Корректор С.Л. Абрамович

Компьютерная верстка О.С. Капранова, Д.В. Сивуров

Обработка иллюстраций Д.В. Сивуров

Подписано в печать 20.11.2015. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 29,29. Уч.-изд. л. 30,24.
Тираж 115 экз. Заказ № 12.

Выпущено по заказу Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»

Государственное учреждение
«Республиканская научная медицинская библиотека»
Зарегистрировано в Государственном реестре издателей, изготовителей
и распространителей печатных изданий Республики Беларусь
в качестве издателя печатных изданий 02.06.2014 за №1/340
ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск
Тел./факс +375 (17) 216-23-33
E-mai: med@med.by
http://www.med.by

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии
государственного учреждения
«Республиканская научная медицинская библиотека»
ЛП № 02330/279 от 08.05.2014.
ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск