

УДК 615.9:577.4:613

ДО ПРОБЛЕМИ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ТА ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНОЇ ОЦІНКИ БРОМВМІЩЮЮЧИХ АНТИПІРЕНІВ

Шафран Л.М. *, Бабій В.Ф. **, Третьякова О.В. *, Леонова Д.І. *

*Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса

**ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМНУ», м. Київ

Резюме

Мета: вивчити в експерименті на тварин токсиколого-гігієнічні характеристики гексабромціклододекана і декабромдіфенілоксида для виявлення специфічних механізмів біологічної дії даних речовин в малих концентраціях з метою подальшого нормування досліджених бромсодержащих сполук у повітрі робочої зони і атмосфері населених місць.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на чотирьох видах лабораторних тварин - білі миші, білі щури, морські свинки та кролики. При проведенні експериментів був використаний широкий арсенал хіміко-аналітичних, токсикологічних, фізіологічних, біохімічних методів дослідження і методів математичної обробки результатів.

Результати. Гексабромціклододекан і декабромдіфенілоксид є стійкими органічними забруднювачами навколишнього середовища, здатні до біоаккумуляції, мають широкий спектр біологічної дії. Джерелами загальної аерогенної навантаження даними речовинами можуть бути підприємства з виробництва пластиків, побутова полімерна пил, полігони побутових і промислових відходів, сміттєспалювальні заводи. За результатами проведених досліджень встановлено, що дані бромсодержащие антипірени за показниками гострої токсичності відносяться до 4 класу небезпеки відповідно до ГОСТ 12.1.007-76. У субхронічне та хронічному експерименті на рівні порогових доз і концентрацій встановлені лімітуючі показники загальнотоксичної і специфічної дії - вплив на гормональну систему, що було використано при обґрунтуванні гігієнічних регламентів - орієнтовно безпечних рівнів впливу даних речовин у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць. Дані гігієнічні регламенти і розроблені хіміко-аналітичні методи дослідження дозволяють здійснювати систематичний моніторинг та еколого-гігієнічну оцінку стану виробничого та навколишнього середовища з метою розробки необхідних профілактичних заходів та запобігання експозиції працюючих і населення цими ксенобіотиками.

Ключові слова: гексабромциклододекан, декабромдифенілоксид, загально токсична дія, специфічна дія, гігієнічне регламентування.

Актуальність

Світове виробництво броморганічних сполук складає більш ніж 300 тис. т. на рік, з них майже 60 % використовується в якості антипіренів, що вводяться до складу полімерних та синтетичних матеріалів для зниження займистості і горючості [1]. Після введення ряду обмежень щодо застосування високотоксичних полібромдифенілефірів (ПБДФЕ) для вказаних цілей [2], найбільш розповсюдженими у виробництві полімерів стали гек-

сабромциклододекан (ГБЦД) та декабромдифенілоксид (ДБДФО). Саме вони забезпечують оптимальне співвідношення якість/ціна і безпечність сучасної продукції. Найбільш широко ці антипірени використовується в кабельній промисловості, електро-, теле-, радіо- та іншій електронній апаратурі, виробництві полімерних матеріалів з поліефірів, полікарбонатів, поліетилену, поліпропілену, удароміцного та спіненого полістиролу, поліуретану, полівінілхлориду, синтетичного

каучуку, епоксидних та фенольних смол, ненасичених полієфірів, силікону, які широко застосовуються у будівництві, на транспорті та побуті. Для зниження горючості вони також додаються в клеї, лакофарбові композиції, текстиль. Вміст антипірену у складі готового полімерного матеріалу складає в середньому 6-13 % [3].

Одним з недоліків введення даних компонентів до складу полімерних композицій є те, що бромвміщуючі антипірени структурно не зв'язані з молекулами полімеру і з часом (при експлуатації, старінні або термодеструкції виробів) здатні мігрувати на поверхню та переходити в оточуюче середовище.

За останнє десятиріччя в літературі накопичено багато даних про високі рівні аерогенного навантаження броморганічними речовинами навколишнього середовища не за рахунок промислових підприємств, а, головним чином, пилу житлових будівель, полігонів з побутовими та промисловими відходами, сміттєспалювальних установок, несанкціонованих сміттєзвалищ тощо. У зразках відходів полімерної продукції знаходять до 47,0 нг/г сухої ваги декабромпохідних, а гексабромпохідних — у 5-10 разів більше [4, 5]. В повітрі житлових приміщень концентрації цих речовин становлять в Німеччині 17–550 нг/г пилу, в Австралії — 500–13,000; у США — 520–29,000 і у Великій Британії 950–54,000 нг/г пилу [6], а в пилу транспортних засобів порядку 89,4-1242,1 мкг/г [7]. Ці токсиканти в небезпечних кількостях виявляються також у грудному молоці та представляють реальну загрозу для здоров'я усіх верств населення [8, 9].

Одним з основних напрямків міжнародної стратегії в сфері хімічної безпеки є питання про пріоритетні, з погляду безпеки для людини і довкілля, хімічні речовини і композиції. Аргументовані вимоги гігієністів та екологів призвели до обмеження використання найбільш токсичних представників бромвмісних антипіренів (тетра-, пента- та октабромди-

фенилефірів) в країнах ЄС з 2006, а в окремих штатах США — з 2008 г. [10]. Проте рівні забруднення повітря жилих приміщень ПБДФЕ залишаються і досі високими [11].

Дослідження токсичних властивостей бромвміщуючих антипіренів проводяться достатньо широко в багатьох країнах світу, що сприяло виявленню різних видів специфічних та інтегральних зрушень, а також механізмів біологічної дії цих сполук. Згідно положень Стокгольмської конвенції ПБДФЕ відносяться у своїй більшості до стійких органічних забруднювачів [12]. Вони здатні накопичуватися в організмі людини в небезпечній кількості і проявляють нейро- гепато-, нефро-, гонадотоксичні властивості [13, 14]. Ці токсиканти вже в низьких дозах впливають на синтез тиреоїдних та стероїдних гормонів, проявляють цитотоксичні ефекти за рахунок індукції апоптозу з активацією каскаду каспаз тощо [15, 16]. ПБДФЕ знаходять в нервових клітинах переважно в гідроксильованій або метаксильованій формах, що свідчить про їх інтенсивну біотрансформацію, головним чином, за участю мікосомальних механізмів [17]. Проте, багато питань щодо міграції полібромованих антипіренів з широкого кола матеріалів і полімерної продукції, надходження в організм людини, подальшої біотрансформації та елімінації залишаються вивченими недостатньо. Це стосується, зокрема, гексабромциклододекану та декабромдифенілоксида.

Тому **метою** проведеного дослідження було вивчення на експериментальних моделях закономірностей біологічної дії малих доз і концентрацій даних токсикантів і подальшого їх гігієнічного нормування в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі на основі системного підходу [18].

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження з вивчення токсикологічних властивостей гексабромциклододекану та декабром-

дифенілоксиду проводилися на білих мишах, білих щурах, мурчаках та кролях в гострих, підгострих, субхронічних та хронічних експериментах із дотриманням національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції із захисту хребетних тварин [19, 20]. Тварин утримували в стандартних умовах віварію із вільним доступом до води і їжі згідно вимог Посібника [21].

Токсиколого-гігієнічні дослідження антипіренів проведені згідно з МВ [22-25]. Використовували широкий спектр фізіологічних (загальний аналіз крові, ЕКГ, тест «Відкрите поле»), морфометричних (зміна маси тіла тварин, вагові коефіцієнти органів), імунологічних (тести РСЛЛ, РСАЛ) та біохімічних методів. В сечі проводили визначення кількості креатинину, загального білку, кількості та співвідношення катехоламінів (КА) – адреналіну (А), норадреналіну (НА), дофаміну (ДА) і ДОФА. В сироватке крові визначали кількість та співвідношення тиреотропних гормонів – трийодтироніну (T_3), тироксину (T_4), тиреоглобуліну (ТГ), тиреотропного гормону (ТТГ), визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням реактивів фірми ЗАО «Вектор-Бест» (Росія, Новосибірськ). В сироватке крові та тканинах вивчали активність ряду маркерних біохімічних показників — аланінамінотрансферази (К.Ф.2.6.1.2 — АлАТ), аспартатамінотрансферази – (К.Ф.2.6.1.1-АСТ), лактатдегідрогенази (К.Ф.1.1.27-ЛДГ), креатинкінази (К.Ф.2.7.3.2 — КК), γ -глутамілтрансферази (К.Ф.2.3.2.1- γ -ГГТ), а в тканинах – малонового діальдегіду (МДА), ГП (К.Ф.1.11.1.7-ГП), глутатіонредуктази – (К.Ф.1.6.4.2-ГР), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази — К.Ф.1.1.1.49-Г-6-ФДГ, спектру жирних кислот. [26, 27]. Під час проведення дослідження вивчалась дія антипіренів на фертильність самок щурів [28].

Отримані під час дослідів дані піддавали математичній обробці за допомогою

методів варіаційної статистики [29, 30]. При інтерпретації даних токсикологічних досліджень їх співвідносили з фоновими показниками та показниками норм лабораторних тварин [31].

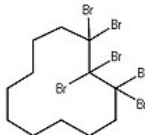
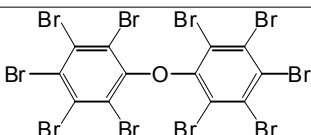
Результати досліджень та їх обговорення

Отримані в ході проведених досліджень результати за своєю токсиколого-гігієнічною значущістю неоднозначні. За показниками гострої токсичності LD_{50} та CL_{50} досліджені речовини згідно ГОСТ 12.1.007-76 [32] відносяться до 4 класу — малонебезпечні (аерозоль), є малокумулятивними, не викликають алергенної дії (табл. 1). Одержані данні співпадають з літературними, однак, при встановленні порогів гострої та хронічної дії при інгаляційному впливі даних речовин виявлено зміни показників, які характеризують прояв як загальнотоксичних, так і специфічних властивостей даних сполук. Так, одержані в гострому експерименті порогові дози викликали підвищення кількості нейтрофілів, лімфоцитів та епітеліальних клітин в перфузаті легень та верхніх дихальних шляхів (за методом La Bell та Brieger в модифікації Г.С. Камовникова [24]) – на 18,2-35,8 % та 21,3-38,6 % для ГБЦД та ДБДФО у порівнянні з контролем, відповідно. Дослідження крові щурів через 1 тиждень після одноразової експозиції антипіренами виявили достовірний лейкоцитоз та зрушення лейкоцитарної формули, а після закінчення відновлювального періоду (через 2 тижня) — підвищення в сироватці крові активності ЛДГ у 1,8 та 2,4 рази при дії порогових доз відповідних речовин ($Lim_{ac\ inh}$).

При визначенні порогів хронічної дії ($Lim_{chr\ inh}$) ГБЦД та ДБДФО виявлені суттєві зміни показників інтегральної та специфічної дії даних речовин. Після 4-х місячної інгаляційної експозиції параметр $Lim_{chr\ inh}$ для ДБДФО було встановлено на рівні 40,0 мг/м³ за показниками підвищення кількості нейтрофілів, лімфоцитів, а також епітеліальних клітин в перфузаті зі змивів легень (більш ніж на 17,0 %), збільшення в крові активності КК на 17,4-

Таблиця 1

Токсиколого-гігієнічна характеристика ГБЦД та ДБДФО (за даними літератури і результатами власних досліджень)

Основні характеристики речовин/параметри токсикометрії	Назва антипірену/отримані показники токсикометрії	
	Гексабромциклододекан, $C_{12}H_{18}Br_6$, молекулярна маса 641,7 CAS NO 25637-99-4, 3194-55	Декабромдифенілоксид, $C_{12}Br_{10}O$, молекулярна маса 959 CAS NO – 1163-19-5
<i>За літературними даними</i>		
Структурні формули, клас сполук	 клас сполуки — бромпохідне циклододеканового ряду	 клас сполуки — бромпохідне дифенілоксидного ряду
Фізико-хімічні властивості речовин	білий кристалічний порошок, точка плавлення — 162-171 °С, точка кипіння — розкладається при 230 °С, низько летюч, розчинність у воді — 0,02 г/л (20 °С), жирах та інших середовищах — стирол 100 г/л, ацетон — 70 г/л, толуол — 65 г/л.	білий кристалічний порошок, точка плавлення — 300 °С; розкладається при температурі вище 400 °С; низько летюч; розчинність у воді — <0,1 мг/л, жирах та інших середовищах — ацетон 0,05 г/мл, бензол 0,48 г/мл, хлорбензол 0,60 г/мл, бромистий метилен 0,42 г/мл, хлористий метилен 0,09 г/мл, оксилол 0,87 г/мл.
<i>За результатами власних досліджень</i>		
Одориметричні властивості	запах речовини — відсутній	запах речовини — відсутній
Показники токсикометрії	$LD_{50\text{ в/ч}}$ та $LD_{50\text{ в/ш}}$ — не досягнуто > 5,000 мг/кг, CL_{50} — не досягнуто, >50000 мг/м ³ ; $Lim_{ac\text{ inh}}$ — 1500 мг/м ³ ; $Lim_{ch\text{ inh}}$ — 80,0 мг/м ³	$LD_{50\text{ в/ч}}$ та $LD_{50\text{ в/ш}}$ — не досягнуто > 5,000 мг/кг, CL_{50} — не досягнуто, >50000 мг/м ³ ; $Lim_{ac\text{ inh}}$ — 500 мг/м ³ ; $Lim_{ch\text{ inh}}$ — 40,0 мг/м ³
Показники загальнотоксичної дії	місцево подразнююча та резорбтивна дія відсутні, при нанесенні на слизові оболонки викликає помірно виражену пошкоджуючу дію	місцево подразнююча та резорбтивна дія відсутні, при нанесенні на слизові оболонки викликає помірно виражену пошкоджуючу дію
Показники специфічної дії	речовина мало кумулятивна ($K_k > 12,8$); алергенна дія відсутня.	речовина мало кумулятивна ($K_k > 12,8$); алергенна дія відсутня.

24,1 %, та активності ЛДГ (в 1,9-2,5 рази). Крім того, упродовж 2-4 тижнів експерименту спостерігалось зниження кількості лімфоцитів у периферичній крові на 13,6-21,8 % в групах, що піддавалася інгаляційній експозиції дослідженою речовиною в концентраціях 40,0 мг/м³ та 160,0 мг/м³, відповідно.

При визначенні порогу хронічної дії ($Lim_{chr\text{ inh}}$) експозиція ГБЦД в дозі 320,0 мг/м³, викликала збільшення активності ЛДГ в 1,8 разів. Упродовж 2-4 тижнів експерименту спостерігалась лімфопенія у периферичній крові на 10,3-16,9 % в групах, що піддавалися інгаляційній дії препарату в концентраціях 80,0 та 320,0 мг/

м³, а також достовірно підвищення кількості нейтрофілів, лімфоцитів та епітеліальних клітин в перфузаті легенів.

Під час проведення хронічного експерименту досліджували вплив ГБЦД та ДБДФО на фертильність самок білих щурів після запліднення їх інтактними самцями. Першу групу тварин виводили із експерименту одразу після запліднення, другу — на 20-й день. У самок до запліднення вивчалися тривалість естрального циклу і його фазова структура. Аналіз результатів проведених досліджень показав, що експозиція щурів ГБЦД в концентрації 80,0 і 320,0 мг/м³ призводила до збільшення тривалості естрального циклу з $4,1 \pm 0,1$ в контролі до $4,6 \pm 0,1$ і $4,9 \pm 0,1$ діб у експонованих тварин, відповідно. Слід зазначити, що подовження циклу відбувалося за рахунок збільшення, головним чином, стадії дієструса (до $2,6 \pm 0,1$ і $2,9 \pm 0,1$ діб, відповідно). У контролі цей показник відповідав нормі ($2,1 \pm 0,1$ діб). Необхідно відмітити, що деяке збільшення тривалості естрального циклу у лабораторних тварин спостерігалось після експозиції ГБЦД в концентрації 20 мг/м³ (до $4,3 \pm 0,1$ діб), але це не призводило до порушення у них фертильності. При експозиції ДБДФО в концентраціях 10,0, 40,0 і 160,0 мг/м³ змін естрального циклу не спостерігалось.

У яєчниках запліднених самок визначали також кількість жовтих тіл в яєчнику і місць імплантації та кількість живих ембріонів в матці. Як показують результати досліджень (табл. 2), ГБЦД у концентраціях 80,0 і 320,0 мг/м³ порушував здатність самок до запліднення, на що вказує достовірно

зниження кількості жовтих тіл, місць імплантації та живих ембріонів. Доімплантаційна загибель ембріонів в цих групах була вища за показники інтактних самок щурів – більш ніж у 2-4,5 раз. При вивченні дії порогових концентрацій ДБДФО ембріотоксичної дії та впливу на фертильність тварин не виявлено.

Таким чином, при проведенні хронічного експерименту величина порогу хронічної дії для ГБЦД встановлена на рівні 80,0 мг/м³ за показниками загальнотоксичної та специфічної дії, а для ДБДФО на рівні 40,0 мг/м³ тільки за показниками загальнотоксичної дії.

Характер біологічної дії ГБЦД та ДБДФО вивчали одночасно із дослідженням показників кумуляції в 28 добовому експерименті при внутріньошлунковому введенні речовин. За результатами досліджень встановлено, що поступове підвищення введеної дози упродовж всього експерименту не призводило до загибелі піддослідних тварин та не викликало клінічних симптомів інтоксикації, що свідчить про практичну відсутність у досліджених антипіренів кумулятивних властивостей.

Після чотирьох тижнів експерименту встановлено, що в дослідних групах приріст маси тіла тварин був на 28,7-30,2

Таблиця 2

Вплив на фертильність самок білих щурів та ембріотоксична дія ГБЦД і ДБДФО

Дослідні групи	Кількість на самку			Загибель ембріонів %	
	Жовтих тіл	місць імплантації	живих ембріонів	доімплантаційна загибель	постімплантаційна загибель
Інтактна група	$9,5 \pm 0,8$	$9,1 \pm 0,8$	$8,7 \pm 0,9$	$4,3 \pm 2,5$	$4,6 \pm 2,7$
ГБЦД, 20 мг/м ³	$9,8 \pm 0,9$	$9,3 \pm 0,7$	$8,8 \pm 1,0$	$5,2 \pm 2,1$	$5,5 \pm 2,8$
ГБЦД, 80 мг/м ³	$8,6 \pm 0,8^*$	$7,6 \pm 1,0^*$	$7,1 \pm 1,1$	$9,9 \pm 2,6^*$	$5,1 \pm 2,3$
ГБЦД, 320 мг/м ³	$7,2 \pm 0,7^*$	$5,8 \pm 0,9^*$	$5,4 \pm 0,9^*$	$18,4 \pm 3,1^*$	$4,8 \pm 2,5$
ДБДФО, 10 мг/м ³	$10,1 \pm 1,0$	$9,6 \pm 0,9$	$9,3 \pm 1,0$	$4,4 \pm 2,4$	$4,2 \pm 1,9$
ДБДФО, 40 мг/м ³	$9,6 \pm 0,8$	$9,0 \pm 1,1$	$8,5 \pm 1,2$	$5,2 \pm 2,6$	$5,3 \pm 2,3$
ДБДФО, 160 мг/м ³	$9,7 \pm 0,7$	$9,1 \pm 0,9$	$8,6 \pm 1,1$	$4,9 \pm 2,0$	$5,1 \pm 2,5$

*- достовірні зміни показників (P < 0,05)

% менше, ніж в контрольній у порівнянні з початком експерименту. Після закінчення досліду виявлено підвищення вагових коефіцієнтів печінки та нирок у щурів, що піддавалися експозиції ГБЦД на 18,0 та 9,4 %, відповідно, а в групі тварин, що піддавалася дії ДБДФО, на 35,5 і 13,1 %, відповідно.

Маркерами токсичної дії, а також механізмів розвитку отруєння були показники, що характеризують вплив ГБЦД та ДБДФО на ЦНС, систему крові, серцево-судинну, гепато-ренальну та ендокринну системи. В цьому плані перш за все слід виділити виявлені елементи нейротоксичної дії ГБЦД та ДБДФО в тесті «Відкрите поле» — зниження рухомої активності щурів на 18,3-31,5 % та 22,5-36,1 % відповідно, що вказує на пригнічення моторної функції ЦНС. Також статистично значимі були зниження дослідницької активності тварин – на 63,2 та 50,6 % відповідно.

Загальний аналіз крові показав достовірне підвищення в крові лейкоцитів – на 40,4-50,8 %, та зрушення у лейкоцитарній формулі – підвищення майже у 1,5-3 рази палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, та зниження кількості лімфоцитів після 4-го тижня експерименту.

На цьому ж етапі дослідження виявлені достовірні зміни в активності АЛТ в сироватці крові (підвищення більш ніж на 36,6 – 44,2 % по відношенню до контролю), тоді як активність АСТ практично не змінювалася. В крові тварин достовірно підвищилась активність КК — на 14,8 – 19,2 %, що може вказувати на зміни з боку нервової та серцево-судинної систем. Майже в 4 рази зросла активність ЛДГ, що свідчить про розвиток гіпоксичного стану в організмі піддослідних тварин. Під час відновлювального періоду (через 1 місяць після закінчення експерименту) дослідженні показники повернулися до контрольних значень, окрім активності АЛТ та кількості лімфоцитів в крові.

Результати електрокардіографічних досліджень показали, що в групі тварин, яка піддавалася дії ГБЦД достовірно зросла частота серцевих скорочень (ЧСС) на 13,6 % після першого тижня експерименту, у порівнянні із початком експерименту. У цей період також виявлені зрушення біоелектричної активності міокарду – достовірне збільшення амплітуди зубця Р на 15,2 % та незначне зменшення амплітуди зубця R (на 9,7 %). Найбільш виражені зміни на протязі усього експерименту відмічені збоку зубця Т (зниження на 13,2-17,7 %), що характеризує порушення процесів реполяризації, пов'язаних із впливом гіпоксичної компоненти. В групі тварин, що піддавалася дії ДБДО, спостерігалися більш виражені зрушення досліджених показників ЕКГ.

Показником розвитку початкових стадій патогенетичних зрушень в нирках може бути виявлене підвищення в сечі кількості білка – на 21,3 та 26,0 %, і достовірне зниження екскреції креатинину – на 14,6 і 17,8 % відповідно в групах тварин, що піддавалися впливу ГБЦД та ДБДО. В печінці і нирках виявлено достовірну активацію процесів ПОЛ – на 28,6-35,7 %, що супроводжувалося симфазним підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту (ГП та ГР) на 26,2-48,4 %. Такий стан системи ПОЛ-ГАОС може розцінюватися як стан напруги адаптаційних реакцій організму на довгостроковий вплив ксенобіотиків. В печінці піддослідних тварин виявлено підвищення активності γ -глутамілтрансферази – на 23,6 та 39,4 % відповідно, що свідчить про ініціацію початкових патологічних зрушень.

В тканинах головного мозку при довготривалій експозиції дослідженими антипіренами виявлено дисфункцію метаболізму жирних кислот, які виконують не тільки енергетичні, але сигнальні і управляючі функції в ЦНС. Співвідношення ω -3/ ω -6 ЖК змінювалося майже у 1,6-2,0 рази, що кореспондується з найбільш ранніми ознаками розвитку нейротокси-

козу, пов'язаного зі зниженням вмісту ω -3 НЖК (поведінкові реакції, оксидативний стрес).

В ході експерименту проводилися дослідження однієї із центральних регуляторних ланок обміну речовин – щитовидної залози. Маркерним показником функціонального стану цієї гормональної ланки організму є концентрація в сироватці крові вільних та зв'язаних фракцій тироксину та трийодтироніну, тиреоглобуліну і тиреотропного гормону, Під час проведення експерименту встановлено статистично достовірні зміни функції щитоподібної залози, що проявилися зниженням концентрації як загальних, так і вільних форм тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3). В ході проведення експерименту в дослідній групі, що піддавалася дії ГБЦД виявлено найбільш суттєві зрушення: достовірне зниження вмісту вільного T_3 на 44,2 % та вільного T_4 на 30,4 % у порівнянні із контрольною групою. Одночасно з цим за показниками загальних T_3 і T_4 в піддослідній групі спостерігалось зниження їх на 26,9 % та 24,7 %, відповідно. Достовірно знижувалося також значення співвідношення T_3/T_4 – майже удвічі. Концентрація тиреоглобуліну в піддослідній групі достовірно знизилася на 42,1 %. На фоні зазначених змін визначалося достовірно значиме змінення концентрації тиреотропного гормону, що регулює синтез гормонів щитоподібної залози, їх секрецію в кров і проліферацію тиреоцитів, і є центральною ланкою діяльності тиреоїдної системи – підвищення більш ніж у 2,2 разів.

Вплив на організм тварин ДБДО не викликав суттєвих змін в тиреоїдному статусі, і характеризувався незначним достовірним підвищенням ТТГ на фоні незначного зниження рівню загального та вільного T_4 та T_3 в сироватке крові щурів.

Встановлений дисбаланс в тиреоїдному статусі організму при дії ГБЦД може бути розцінений як порушення гормональної регуляції процесів адаптації при довгостроковій дії дослідженого гексабромциклододекану.

Довгостроковий вплив ксенобіотиків на організм може проходити і опосередковано, шляхом активації нейроендокринних та гормональних систем, що відповідають за реалізацію загальних стресорних реакцій. Дослідження діяльності симпатико-адреналової системи (САС), яке проводилося шляхом вивчення екскреції із сечею тварин її біомаркерів – катехоламінів –А, НА, ДА і ДОФА на першому тижні експерименту при експозиції ГБЦД показало достовірне збільшення рівнів екскреції КА із сечею тварин експериментальної групи відповідно на 34,2, 38,8, 51,3 та 22,1 %, у порівнянні з контролем. В групі, що піддавалася дії ДБДО, рівень екскреції КА був вищий у 1,2-1,3 рази. Це свідчить про посилення активності САС та мобілізацію адаптаційно-компенсаторних механізмів організму тварин. Функціональний стан САС на другому тижні експерименту можна вважати, як стан адаптації системи до дії ксенобіотика. Достовірних відмінностей екскреції КА у тварин експериментальних та контрольної груп у цей період не виявлено. На третьому тижні експерименту суттєво змінюються співвідношення КА, спостерігаються непропорційні зміни рівнів екскреції КА, що свідчить про гормональний дисбаланс та дизрегуля-

Таблиця 3

Змінення кількості тиреотропних гормонів в сироватці щурів при проведенні субхронічного експерименту

Групи тварин	Трийодтиронін (T_3 загальн.), нмоль/л	Тироксин (T_4 загальн.), нмоль/л	T_3/T_4 , ум.од	Трийодтиронін (T_3 вільн.) пмоль/л	Тироксин (T_4 вільн.), пмоль/л	Тиреоглобулін, нг/л	Тиреотропний гормон, мМЕ/л
Контроль	2,6 ± 0,11	118,6 ± 5,9	0,022 ± 0,001	6,52 ± 0,31	26,4 ± 1,31	1,4 ± 0,07	0,56 ± 0,022
ГБЦД	1,9 ± 0,09*	89,3 ± 4,4*	0,014 ± 0,0007**	3,64 ± 0,18*	18,4 ± 0,91*	0,81 ± 0,04*	1,27 ± 0,064*
ДБДО	2,2 ± 0,10	104,1 ± 5,21	0,021 ± 0,001	5,48 ± 0,23*	23,1 ± 1,14*	1,3 ± 0,06	0,63 ± 0,032*

/*- достовірні зміни показників ($P < 0,05$); /**- достовірні зміни показників ($P < 0,01$)

тальних та контрольної груп у цей період не виявлено. На третьому тижні експерименту суттєво змінюються співвідношення КА, спостерігаються непропорційні зміни рівнів екскреції КА, що свідчить про гормональний дисбаланс та дизрегуля-

торні зрушення. При дослідженні функціонального стану САС після 4 тижня експерименту в усіх піддослідних групах було виявлено суттєве зменшення екскреції біогенних амінів – А, НА, ДА и ДОФА відповідно на 25,3-36,8 %, що вказує на зменшення секреторної активності САС та відображає виснаження адаптаційно-компенсаторних резервів організму. На 6 тижні експерименту, після двох тижнів відновлюваного періоду, показники діяльності САС не мали достовірних відмінностей від показників контролю.

За результатами досліджень та у відповідності із Методичними вказівками [18, 22, 23] на основі системного підходу проведено розрахунок нормативу гранично допустимої концентрації в повітрі робочої зони (ГДК_{р.з.}) для ГБЦД та декабромдифенілоксиду за величиною експериментально встановлених Lim_{ch} та коефіцієнтів запасу K_z . Враховуючи незначний обсяг річного використання даних речовин (більше 1000 кг/рік) орієнтовно безпечний рівень впливу (ОБРВ) гексабромциклододекану в повітрі робочої зони рекомендується встановити на рівні 10,0 мг/м³, аерозоль, IV клас небезпеки, та декабромдифенілоксиду на рівні 5,0 мг/м³, аерозоль, II клас небезпеки із урахуванням величини зони хронічної дії.

На данні речовини в інших країнах також існують нормативи, які достатньо співвідносяться із встановленими нами. В Російській Федерації на ГБЦД встановлений норматив ГДК 10,0 мг/м³ (а), IV клас небезпеки, в США – TWA становить 10,0 мг/м³ (а). В Російській Федерації на декабромдифенілоксид встановлений норматив ГДК 3,0 мг/м³ (а), III клас небезпеки, в США – TWA становить 5 мг/м³ (а).

Розрахунок ОБРВ_{атм} для ГБЦД проведено за параметрами токсикометрії згідно формул № 27, № 28 і № 29 (для всіх груп речовин), та за формулою № 32, що враховує фізико-хімічні властивості речовини згідно МВ [23]. На основі отриманих даних, ОБРВ гексабромциклододекану в атмосферному повітрі населених місць рекомендується встановити на

рівні 0,1 мг/м³, аерозоль. На дану речовину відсутні данні щодо встановленого нормативу в атмосферному повітрі в інших країнах світу.

Розрахунок ОБРВ_{атм} для декабромдифенілоксиду проведено за параметрами токсикометрії за фізико-хімічними константами для полізаміщених бромпохідних бензолу – згідно формул № 8, № 34 і № 35, та за формулою № 9 згідно МВ [23]. ОБРВ декабромдифенілоксиду в атмосферному повітрі населених місць рекомендується встановити на рівні 0,05 мг/м³, аерозоль. В Російській Федерації на дану речовину встановлений норматив ОБРВ_{атм} на рівні 0,03 мг/м³ (а), в республіці Беларусь ГДК на рівні 0,05 мг/м³ (а).

Для контролю рівня забруднення даними ксенобіотиками виробничого та атмосферного повітря були розроблені та атестовані методики виконання вимірювань масової концентрації ГБЦД та декабромдифенілоксиду методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням.

Висновки

1. Гексабромциклододекан та декабромдифенілоксид є найбільш розповсюдженими антипіренами, що вводяться до складу широкого кола полімерних матеріалів для зниження займистості і горючості, вони водночас відносяться до стійких органічних забруднювачів і здібні переміщуватися в повітрі на далекі відстані. Джерелами надходження бромвміщуючих сполук в оточуюче середовище є, в першу чергу, полімерний пил житлових приміщень, транспортних засобів, енергетичних комплексів, а також побутові та промислові відходи на полігонах, сміттєспалювальних установках, несанкціонованих звалищах тощо.
2. Токсиколого-гігієнічна оцінка досліджених бромвміщуючих антипіренів показала, що за критерієм гострої токсичної дії при різних шляхах над-

ходження в організм вони відносяться до IV класу небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76. Виражених розбіжностей у варіабельності видової чутливості тварин до даних речовин не виявлено; не спричиняють місцево подразнюючу та резорбтивну дію, при нанесенні на слизові оболонки викликають помірно виражену пошкоджуючу дію. Речовини мало кумулятивні ($K_{oc} > 12,8$), алергенна дія відсутня.

3. В експериментальних субхронічних та хронічних дослідженнях встановлено, що дані речовини діють на організм за загально токсичними механізмами і проявляють виражені нейро-, гепато-, нефро-, гематопульмонотоксичність, а також специфічну дію — впливають на тиреоїдний статус організму (особливо чітко просліджено у гексабромциклододекана). Поріг хронічної дії для гексабромциклододекана встановлений на рівні $80,0 \text{ мг/м}^3$ за показниками загальнотоксичної та специфічної дії на репродуктивну систему, а для декабромдифенілоксида на рівні $40,0 \text{ мг/м}^3$ за показниками тільки загальнотоксичної дії.
4. Матеріали роботи були ухвалені на засіданнях Комісій з питань гігієнічного регламентування хімічних речовин в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі населених місць при ДП «Комітет з питань гігієнічного регламентування Державної санітарно-епідеміологічної служби України» надані до подальшого затвердження: гранично допустима концентрація для гексабромциклододекана в повітрі робочої зони встановлена на рівні $10,0 \text{ мг/м}^3$, аерозоль, IV клас небезпеки, а орієнтовно безпечний рівень впливу в атмосферному повітрі населених місць — $0,1 \text{ мг/м}^3$, аерозоль; для декабромдифенілоксида гранично допустима концентрація в повітрі робочої зони встановлена на рівні $5,0 \text{ мг/м}^3$, аерозоль, II клас

небезпеки, а орієнтовно безпечний рівень впливу в атмосферному повітрі населених місць $0,05 \text{ мг/м}^3$, аерозоль.

5. Враховуючи широке застосування досліджених бромвміщуючих антипіренів, підвищений ризик забруднення оточуючого середовища даними речовинами, їх специфічну біологічну активність при надходженні в організм різними шляхами, дані речовини потребують подальшого вивчення, особливо з позиції комбінованої та сполученої дії з іншими компонентами, що мігрують із полімерних матеріалів та проявляють специфічні механізми біологічної дії.

Література

1. A novel intumescent flame retardant: Synthesis and application in ABS copolymer / Ma H., Tong L., Xu Z. et al. // Polymer Degradation and Stability. – Volum 92. – Iss. 4. – 2007. – P. 720-726.
2. Study on preparation and fire-retardant mechanism analysis of intumescent flame-retardant coatings / Gu J., Zhang G., Dong S., et. al. // Surface and Coatings Technology — 2007. – Vol. 201. – Iss. 18. – P. 7835-7841.
3. Наполнители для полимерных композиционных материалов: Справочное пособие. Перевод с англ. / Под ред. П.Г. Бабаевского. – Мю, Химия, 1981. – 736 с.
4. De la Torre A. Concentrations and sources of an emerging pollutant, decabromodiphenylethane (DBDPE), in sewage sludge for land application / De la Torre A., M. Concejero, M. Martinez // J. Environ.Sci. (China), 2012. – Vol. 24 – No. 3. – P. 558-563.
5. de Wit C.A. An overview of brominated flame retardants in the environment / de C.A. Wit // Chemosphere, 2002. – Vol. 46. – Iss. 6. – P. 583-624.
6. Concentration of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in household dust from various countries / A. Sjudin, O. Рдрке, E. McGahee et al. //

- Chemosphere. – 2008. – Vol. 73. – No. 1. — S131–S136.
7. Леонова Д.И. Аэрозольное загрязнение обитемых помещений транспортных средств и его гигиеническая значимость /Здоров'я працюючих. Під ред. В.В. Мухіна.: — Донецьк: ФЛП Дмитренко, 2010. – С. 159-163.
 8. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects / L. Costa, G. Giordano, S. Tagliaferri. et al.// Acta Biomed., 2008. – Vol. 79. – Iss. 2. – P. 172-183.
 9. Body burdens of polybrominated diphenyl ethers in childbearing-aged women at an intensive electronic-waste recycling site in China. / A. Leung, J. Chan, G. Xing et al. // Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 2010. – Vol. 17. – No. 7. – P. 1300-1313.
 10. Siddiqi M.A. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs): New Pollutants–Old Diseases / M. Siddiqi, R. Laessig, K.Reed // Clinical Medicine & Research, 2003. – Vol. 1. — No. 4. – P. 281-290.
 11. Indoor air is a significant source of tri-decabrominated diphenyl ethers to outdoor air via ventilation systems / J. Björklund, K. Thuresson, A. Palm Cousins et al.// Environ. Sci. Technol., 2012. – Vol. 46. – Iss.11. – P. 5876-5884.
 12. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs), UNEP, adopted in 2001, Website: www.pops.int.
 13. Dingemans M. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hexabromohydroxylated diphenyl ethers on the (developing) nervous system / M. Dingemans, M. Berg, R. Westerink // Environ. Health Perspect., 2011. – Vol. 119. – Iss. 7. — P. 900-907.
 14. Soderlund E. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in the rat / E. Soderlund, E. Dybing, S. Nelson // Toxicol. Appl. Pharmacol., 1980.- Vol. 56. – No. 2. – P. 171-181.
 15. Effect of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age / M. Gascon, M. Vrijheid, D. Martinez et al. / Environ.Int., 2011. — Vol. 37. – No. 3. – P. 605-611.
 16. Al-Mousa F. Sommonly Used Brominated Flame Retardants Cause Ca²⁺ — ATPase Inhibition, Beta-Amyloid Peptide Release and Apoptosis in SH-SY5Y Neuronal Cells/ F. Al-Mousa, F. Michelangeli // PLOS ONE, 2012/ — Vol.7. – Iss.4. — P. 5-13.
 17. In vitro neurotoxicity data in human risk assessment of polybrominated difenil ethers (PBDEs):overview and perspectives/ M. Verner, M. Bouchard, E. Fritsche et al. // Toxicol. InVitto, 2011. – Vol. 25. – Iss. 8. — P. 1509-1515.
 18. Методичні вказівки “Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих речовин у різних середовищах на основі системного підходу”. МВ 1.1.5-088-02 (затв. постановою Головного державного санітарного лікаря України 12.04.2002 р. № 14).
 19. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах (документ розроблений робочою групою Конгресу під керівництвом чл.-кор.НАН і АМН України О.Г.Резнікова) // Ендокринологія. – 2003.– Т. 8. – № 1. — С. 142–145.],
 20. European conventhion for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.]/.
 21. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах / [Пішак В. П., В. Г. Висоцька, В. М. Магальяс та ін.] – Чернівці : Мед університет, 2006. –

- 350 с.
22. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны: № 4000-85 от 04.11.1985. — М., 1985. — 34 с.
 23. Методичні вказівки обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць (затв. постановою Головного державного санітарного лікаря України від 07.10.2004 р. № 485).
 24. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны № 2196-80. М., 1980. — 21с.
 25. Методы комплексной оценки поведения лабораторных крыс. Методические рекомендации. — Ангарск, 2011г. — 45 с.
 26. Справочник по лабораторным методам исследования // под ред. Л. А. Даниловой — СПб. : Питер, 2003. — 736 с.
 27. Меньшиков В.В. Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. — Москва, 1969 г. — 134 с.
 28. Сомова Е.В. Влияние фитоэстрогенов на уровень половых гормонов и фертильность крыс// Сомова Е.В., Гладкова А.И. Карпенко Н.А. и др.// Проблеми ендокринної патології. — № 1, 2001. — 82-88.
 29. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. — К. : МОРИОН, 2000. — 320 с.
 30. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Антомонов М. Ю. — Киев, 2006 — 558 с.
 31. Трахтенберг И.М. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы)/ И.М. Трахтенберг., Р.Е. Сова, О.В. Шефтель, Ф.А. Оникиенко.- М.: Медицина, 1991. — 206 с.
 32. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Изменение №1 ГОСТ 12.1.007-76. Информационный указатель стандартов. — №2, 1981.

Резюме

К ПРОБЛЕМЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ И ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ БРОМСОДЕРЖАЩИХ АНТИПИРЕНОВ

Шафран Л.М., Бабий В.Ф., Третьякова Е.В., Леонова Д.И.

Цель: изучить в эксперименте на животных токсиколого-гигиенические характеристики гексабромциклододекана и декабромдифенилоксида для выявления специфических механизмов биологического действия данных веществ в малых концентрациях с целью дальнейшего нормирования исследованных бромсодержащих соединений в воздухе рабочей зоны и атмосфере населенных мест.

Материалы и методы. Исследования проведены на четырех видах лабораторных животных — белые мыши, белые крысы, морские свинки и кролики. При проведении экспериментов был использован широкий арсенал химико-аналитических, токсикологических, физиологических, биохимических методов исследования и методов математической обработки результатов.

Результаты. Гексабромциклододекан и декабромдифенилоксид являются стойкими органическими загрязнителями окружающей среды, способны к биоаккумуляции, обладают широким спектром биологического действия. Источниками общей аэрогенной нагрузки данными веществами могут быть предприятия

по производству пластиков, бытовая полимерная пыль, полигоны бытовых и промышленных отходов, мусоросжигательные заводы. По результатам проведенных исследований установлено, что данные бромсодержащие антипирены по показателям острой токсичности относятся к 4 классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. В субхроническом и хроническом эксперименте на уровне пороговых доз и концентраций установлены лимитирующие показатели общетоксического и специфического действия – влияние на гормональную систему, что было использовано при обосновании гигиенических регламентов – ориентировочно безопасных уровней воздействия данных веществ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест. Данные гигиенические регламенты и разработанные химико-аналитические методы исследования позволяют осуществлять систематический мониторинг и эколого-гигиеническую оценку состояния производственной и окружающей среды с целью разработки необходимых профилактических мероприятий и предотвращения экспозиции работающих и населения этими ксенобиотиками.

Summary

THE PROBLEM OF TOXICOLOGICAL AND ECOLOGICAL-HYGIENIC ASSESSMENT OF BROMINATED FLAME RETARDANTS

Shafran L.M., Babiy V.F., Tretyakova E.V., Leonova D.I.

Purpose: To study in animal toxicological-hygienic characteristics of hexabromocyclododecane and decabromodiphenyl to detect specific biological mechanisms of action of these compounds at low concentrations in order to further rationing of studied bromine-containing compounds in the air of the working area and the atmosphere of the occupied places.

Materials and methods. The studies were conducted on four types of laboratory animals - white mice, white rats, guinea pigs and rabbits. In the experiments, a wide arsenal of chemical analytical, toxicological, physiological, biochemical research techniques and methods of mathematical processing of the results were used.

Results. Hexabromocyclododecane and decabromodiphenyl are persistent organic pollutants of the environment, they are bioaccumulative and have a broad spectrum of biological activities. The sources of the total aerogenic load by these substances may be enterprises for the production of plastics, household polymer dust, landfill of municipal and industrial waste incinerators. The results of the research found that these brominated flame retardants in terms of acute toxicity related to hazard class 4 according to GOST 12.1.007-76. In sub-chronic and chronic experiment at threshold doses and concentrations limiting systemic toxicity indicators of specific action are set - the impact on the hormonal system, which was used to justify the hygienic regulations - the occupational exposure of these substances in the air of the working area and the air of populated areas. These hygiene regulations and the development of chemical-analytical research methods allow the systematic monitoring and evaluation of environmental and sanitary conditions of production and the environment in order to develop the necessary preventive measures and prevent the exposure of workers and the population of these xenobiotics.

*Впервые поступила в редакцию 09.04.2013 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*