

УДК 615.9 : [667.62 : 6628.52]

ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ БИНАРНЫХ СМЕСЕЙ СТИРОЛА, МЕТИЛМЕТАКРИЛАТА И АКРИЛОНИТРИЛА В ОСТРЫХ ОПЫТАХ *IN VIVO*

Василькевич В.М., Половинкин Л.В., Соболев Ю.А.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
гигиены», г.Минск, Республика Беларусь,
e-mail: sabas2004@mail.ru, y_sobol@mail.ru

В острых экспериментах изучен характер комбинированного действия двухкомпонентных смесей стирола, метилметакрилата и акрилонитрила. Исследования проводились на смертельном уровне доз, используя метод множественного регрессионного анализа. При однократном внутрижелудочном введении подопытным животным смеси метилметакрилата и стирола, а также смеси стирола и акрилонитрила установлено слабовыраженное более чем аддитивное действие. При взаимодействии акрилонитрила и метилметакрилата, изученном в аналогичных лабораторных условиях, наблюдается несколько менее чем аддитивное действие.

Ключевые слова: стирол, метилметакрилат, акрилонитрил, комбинированное действие, регрессионный анализ

Введение

Полимерные строительно-интерьерные материалы и продукция на их основе, а также лакокрасочные покрытия по распространенности использования в отделке и создании интерьера жилых, административных и общественных зданий занимают приоритетное место среди других материалов схожего функционального назначения.

Среди огромного разнообразия строительно-интерьерных полимерных материалов необходимо выделить группу полистирольных пластиков и синтетических каучуков на основе бутадиена и сополимеров бутадиена с акрилонитрилом (НАК) и стиролом. Широкое применение полистирола и пластиков на его основе базируется на его невысокой стоимости, простоте переработки и огромном ассортименте различных марок. Дисперсия сополимеров метилметакрилата (ММА) и стирола служит основой в промышленном получении интерьерных водно-дисперсионных лакокрасочных материалов, постепенно вытесняющих в гражданском строительстве краски на органических растворителях.

Однако, эксплуатация полимерных и лакокрасочных материалов сопровождается выделением в окружающую среду вредных химических веществ, что обусловлено наличием в них остаточных количеств мономеров, образующихся в полимере в силу неполной конверсии при полимеризации или конденсации, а также примесей и технологических добавок, не участвующих в образовании полимера и остающихся в его массе. В долгосрочной перспективе загрязнение воздуха помещений происходит за счет вторичной эмиссии, которая обусловлена способностью полимеров к «физико-химической деградации» в результате тепловых, механических, химических и других видов внешнего воздействия [1, 2, 3, 4, 5].

Являясь одним из основных источников миграции летучих органических веществ в воздух помещений полимерные и лакокрасочные материалы способны выделять разнообразный комплекс химических загрязнителей [5, 6, 7]. По данным P.Wolkoff при тестировании в лабораторных условиях полимерный материал выделяет от 27 до 34 различных летучих органических веществ [6]. Основываясь

на результатах исследований 42 традиционно применяемых строительного-интерьерных материалов L.Molhave сделал вывод, что в среднем из каждого тестируемого материала можно обнаружить миграцию 22 различных химических веществ [7].

Исходя из выше изложенного, можно заключить, что многокомпонентное химическое загрязнение внутренней среды обитания человека наиболее типично для современных условий. В токсикологической литературе мало сведений, касающихся проблемы комбинированной токсичности химических веществ, являющихся приоритетными загрязнителями воздуха помещений. Вместе с тем, такие загрязнители обладают различными механизмами и силой токсического действия, что при комбинированном воздействии может приводить к качественно новому токсическому эффекту образующейся смеси, отличному от изолированных эффектов, входящих в ее состав компонентов.

В связи с огромным числом возможных комбинаций вредных веществ важное значение при изучении комбинированной токсичности имеет определение приоритетности различных смесей химических соединений и разработка оптимального методического подхода к проведению исследования [8, 9].

Для полистирольных пластиков, сополимеров бутадиена с НАК и стиролом (АБС-пластик) и лакокрасочных материалов на основе метилметакрилатно-стирольной дисперсии первоочередному изучению подлежат комбинации исходных мономеров — стирола, НАК и ММА, которые чаще других веществ обнаруживаются в воздухе помещений. Поскольку в доступной литературе данные о характере комбинированной токсичности этих соединений отсутствуют, с гигиенических позиций представляется актуальным провести исследование воздействия бинарных смесей данных веществ на организм.

Материалы и методы исследования

Объектом настоящего исследования являлись бинарные смеси стирола, ММА и НАК, являющиеся приоритетными загрязнителями воздуха помещений для полистирольных и АБС-пластиков, водно-дисперсионных акриловых лакокрасочных материалов.

Определение параметров острой пероральной токсичности (DL_{50} , DL_{16} , DL_{84}) НАК, ММА и стирола проведено на беспородных нелинейных крысах (опытная группа по 6 животных), находившихся при отсутствии гибели под наблюдением до 14 дней. При обработке результатов острого опыта применялся метод пробит-анализа Литчфильда и Уилкоксона, позволяющий проводить сравнительную оценку токсичности близких по механизму действия веществ [10].

Для изучения характера комбинированного действия изучаемых веществ при однократном внутрижелудочном введении нелинейным белым крысам-самцам (по 6 животных в группе) была применена методика множественного регрессионного анализа, изложенная в методических рекомендациях №4050-80 [9]. Метод множественного регрессионного анализа охватывает весь диапазон соотношений между компонентами и позволяет получить уравнение, характеризующее изучаемое явление с помощью коэффициентов линейных, квадратичных эффектов и коэффициента эффекта взаимодействия.

Планирование и проведение эксперимента осуществлялось на основе матрицы ортогонального активного планирования II порядка типа 2^n , где n - число использованных уровней каждого фактора, дозы веществ кодировались как (-1), (0) и (+1). Верхний уровень обозначался (+1), нижний (-1), средний (0). При таком кодировании возможна формализация процесса расчета коэффициентов уравнения, а учет результатов опыта проводится по стандартному алгоритму. При обозначении доз двух входящих в комбинацию веществ как x_1 и x_2 зависимость от

этих доз летальности подопытных животных при комбинированном воздействии смеси выражалась полиномом следующего вида:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_{11} x_1^2 + b_{22} x_2^2 + b_{12} x_1 x_2 \quad (1), \text{ где}$$

b_0 - коэффициент, соответствующий величине изучаемого показателя при среднем значении обоих факторов, т.е. при введении обоих веществ в средних дозах;

b_1, b_{11} - коэффициенты, отражающие линейные и нелинейные компоненты эффекта первого фактора,

b_2, b_{22} - коэффициенты, отражающие линейные и нелинейные компоненты эффекта второго фактора,

b_{12} - коэффициент, характеризующий влияние одного фактора в зависимости от уровня другого, т.е. отражающий общий эффект от взаимодействия факторов.

Опыты проводились на смертельном уровне доз (табл. 1).

Результаты исследований и их обсуждение

Для унификации и правильной оценки характера комбинированного действия бинарных смесей изучаемых веществ на начальном этапе были определены параметры острой пероральной токсичности ($DL_{16}, DL_{50}, DL_{84}$) изолировано для каждого из веществ. Кроме методических требований, это связано еще и с тем, что в доступных научных источниках приводятся разные значения параметров острой токсичности НАК, ММА и стирола. Расхождения, в значительной степени, объясняется неодинаковой химической чистотой используемого вещества и влиянием т.н. «неуправляемых» факторов (условия эксперимента и др. причины), приводящих не только к межлабораторным, но и внутрилабораторным различиям токсиметрических параметров одного и того же вещества.

Средние смертельные дозы изучаемых веществ в условиях их однократного внутрижелудочного введения, рассчитанные методом Литчфильда и Уилкоксона представлены в табл. 2.

Клиническая картина интоксикации у животных после воздействия комбинации НАК и ММА проявлялась в учащении дыхания и появлении мышечной слабости, затем следовало урежение и нарушение ритма дыхания, наступление непроизвольного мочеиспускания и дефекации, непродолжительная кома и смерть.

Результаты изучения комбинированного действия

Таблица 1
Уровни факторов и интервал варьирования для комбинации двух веществ

Вещества	Символы факторов	Уровни воздействия факторов			Интервал варьирования
		-1	0	1	
А	x_1	DL_{16}	DL_{50}	DL_{84}	DL_{34}
В	x_2	DL_{16}	DL_{50}	DL_{84}	DL_{34}

Таблица 2
Результаты изучения острой пероральной токсичности НАК, ММА и стирола при изолированном введении подопытным крысам.

Вещество	DL_{16} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	DL_{84} , мг/кг
НАК	38,5	72,5 (48,3?108,6)	137
ММА	6950	7600 (7169?8056)	8350
Стирол	4850	5500 (4782?6325)	6350

Таблица 3
Результаты изучения комбинированного действия НАК и ММА при однократном внутрижелудочном введении

№ опыта	Факторы		Результаты		Модуль ошибки $\Delta_i = y_i - y_{pi}$
	x_1	x_2	фактический y_i	расчетный y_{pi}	
1	-1	-1	16,6	19,0	2,35
2	1	-1	100,0	96,8	3,25
3	-1	1	33,3	35,6	2,32
4	1	1	100,0	105,1	5,07
5	0	0	33,3	31,4	1,86
6	0	1	66,6	59,21	7,39
7	0	-1	33,3	42,5	9,24
8	1	0	83,3	81,5	1,82
9	-1	0	0	3,7	3,68

НАК и ММА представлены в табл. 3.

При статистическом анализе результатов эксперимента получено полиномиальное уравнение регрессии следующего вида:

$$y = 31,4 + 38,9x_1 + 8,3x_2 + 11,1x_1^2 + 19,4x_2^2 - 4,2x_1x_2;$$

Ошибка рассчитанных значений летальности y_{pi} на основе уравнения ни в одном случае не превысила 10 %, модуль средней ошибки составил $\bar{\Delta}_i = 4,11\%$, коэффициент регрессии близок к единице ($R^2 = 0,978$), стандартная ошибка коэффициента детерминации не превышает 10 ($\sigma = 8,93$). Такая точность аппроксимации позволяет рассматривать данное уравнение как математическую модель комбинированного действия НАК и ММА на смертельном уровне доз.

Интерпретируя уравнение, с учетом знаков и величин коэффициентов регрессии, можно сделать вывод, что действие веществ является взаимозависимым ($b_{12} \neq 0$), однако взаимодействие выражено сравнительно слабо и уступает изолированному действию факторов, о чем свидетельствуют коэффициенты $b_{12} < b_1$ и $b_{12} < b_2$. При этом для НАК линейные эффекты преобладают над нелинейными, для ММА линейные эффекты выражены слабее нелинейных. Изолированное введение НАК при увеличении дозы на интервал варьирования (DL_{34}) вызывает увеличение гибели животных на 50,0%, а ММА на 27,7%. При совместном введении наблюдается уменьшение летальности на 4,2 %, по сравнению со значением данного показателя в случае простой суммации (73,6 вместо 77,7% соответственно). Такое субаддитивное поведение веществ связано с возможным взаимоослаблением эффектов. На основании полученных данных можно предположить, что во взаимодействии веществ с организмом и друг с другом на смертельном уровне доз существует механизм, препятствующий полному суммированию токсического действия компонентов комбинации. Является ли данный механизм проявлением

«истинного» антогонизма, обозначаемого в современной токсикологии как физиологический антогонизм ядов, либо это проявление характера зависимости доза-эффект на отдельно взятом отрезке кривой, можно с большей степенью уверенности установить лишь при изучении характера действия этой комбинации на разных уровнях воздействия и при более длительной экспозиции [11].

Таким образом, можно заключить, что тип комбинированного действия НАК и ММА – несколько менее чем аддитивный.

При совместном введении стирола и ММА на уровне смертельных доз клиническая картина интоксикации подопытных животных характеризовалась беспокойным поведением, которое вскоре сменялось общим угнетением, снижением и постепенным исчезновением рефлексов, непродолжительной конвульсией, переходящей в кому и смертью.

Результаты изучения комбинированного действия стирола и ММА представлены в табл. 4.

При статистическом анализе результатов эксперимента получено полиномиальное уравнение регрессии следующего вида:

$$y = 31,5 + 2,8x_1 + 2,8x_2 - 13,9x_1^2 + 19,4x_2^2 + 4,2x_1x_2;$$

Рассчитанные на основе уравнения значения ошибки показателя летальности y_{pi} ни в одном случае не превысили 10 %, модуль средней ошибки составил $\bar{\Delta}_i = 2,99\%$, что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Коэффициент регрессии близок к единице ($R^2 = 0,960$), стандартная ошибка коэффициента детерминации составляет 4,24.

Анализ полученного уравнения, с учетом знаков и величин коэффициентов регрессии, свидетельствует, что действие веществ является взаимозависимым ($b_{12} \neq 0$). Степень выраженности действия у ММА в изученных дозах сильнее, чем у стирола ($b_1 + b_{11} > b_2 + b_{12}$). При совместном

введении веществ, при прочих равных условиях, летальность увеличивается на 15,3%, что происходит за счет более выраженного действия ММА, который обеспечивает большую, нежели в случае простой суммации, летальность подопытных животных.

Учитывая выше изложенное, можно заключить, что характер (тип) комбинированного действия стирола и ММА – более чем аддитивный (слабо выраженное потенцирование).

Клиническая картина развития острой интоксикации при однократном внутрижелудочном введении смеси НАК и стирола характеризовалось начальным возбуждением, которое сменялось угнетением, животные группировались, дыхание становилось глубоким, прерывистым, у части животных наблюдались тонические судороги.

Результаты изучения комбинированного действия НАК и стирола представлены в табл. 5.

При статистическом анализе результатов эксперимента получено полиноми-

нальное уравнение регрессии следующего вида:

$$y = 35,2 + 33,4x_1 + 2,8x_2 + 22,2x_1^2 - 2,8x_2^2 + 4,18x_1x_2;$$

Ошибка показателя летальности y_{pi} ни в одном случае не превысила 10 %, модуль средней ошибки составил $\bar{\Delta}_i = 4,12\%$, что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Коэффициент регрессии близок к единице ($R^2 = 0,970$), стандартная ошибка коэффициента детерминации не превышает 10 ($\sigma = 8,92$). Таким образом, полученное уравнение множественной регрессии адекватно описывает экспериментальные данные, отражая зависимость летальности подопытных животных от действия смеси и свидетельствует о взаимозависимом влиянии НАК и стирола при формировании токсического эффекта.

Степень выраженности действия у НАК в изученных дозах сильнее, чем у стирола. Линейные эффекты для смеси несколько преобладают над нелинейными, что сильнее выражено для НАК. Изолированное введение НАК при увеличении

дозы на интервал варьирования (DL_{34}) вызывает увеличение гибели животных на 55,6%, а стирола не оказывает статистически значимого влияния на летальность. При совместном введении веществ при прочих одинаковых условиях летальность увеличивается на 59,7 % (вместо увеличения летальности на 55,5%, предполагаемой в случае простой суммации), что может быть связано с особенностями метаболической трансформации

Таблица 4
Результаты изучения комбинированного действия стирола и ММА при однократном внутрижелудочном введении

№ опыта	Факторы		Результаты		Ошибка $\Delta_i = y_i - y_{pi}$
	x_1	x_2	фактический y_i	расчетный y_{pi}	
1	-1	-1	66,6	74,5	-7,89
2	1	-1	83,3	80,1	3,25
3	-1	1	100	102,3	-2,32
4	1	1	100	99,5	0,46
5	0	0	33,3	31,4	1,86
6	0	1	50	48,1	1,86
7	0	-1	16,6	20,3	-3,71
8	1	0	83,3	87,0	-3,71
9	-1	0	83,3	81,4	1,86

Таблица 5
Результаты изучения комбинированного действия НАК и стирола при однократном внутрижелудочном введении

№ опыта	Факторы		Результаты		Ошибка $\Delta_i = y_i - y_{pi}$
	x_1	x_2	фактический y_i	расчетный y_{pi}	
1	-1	-1	16,6	14,3	2,32
2	1	-1	83,3	81,0	2,32
3	-1	1	16,6	19,8	-3,25
4	1	1	100	94,9	5,10
5	0	0	33,3	35,2	-1,86
6	0	1	33,3	35,16	-1,86
7	0	-1	33,3	29,6	3,71
8	1	0	83,3	90,7	-7,42
9	-1	0	33,3	24,0	9,28

компонентов изучаемой смеси. Оба вещества обладают способностью вступать во взаимодействие с глутатионом, играющим важную роль в детоксикации НАК и стирола. При биохимических превращениях НАК глутатион задействован в основном метаболическом пути, в случае детоксикации стирола он принимает участие во второстепенном. Поступление больших доз изучаемых ксенобиотиков способно вызывать напряжение глутатион опосредованного механизма детоксикации и снижение антиоксидантной резистентности клеток, что является неблагоприятным предиктором клеточных нарушений, индуцированных токсическим воздействием.

Таким образом, можно заключить, что эффект комбинированного действия НАК и стирола – взаимозависимый, несколько более чем аддитивный (тенденция к потенцированию).

Выводы

На основании исследований на биологических объектах в острых опытах характера комбинированного действия ММА, НАК и стирола можно заключить о слабовыраженном более чем аддитивном действии (потенцировании) в случае комбинации стирола и ММА, а также стирола и НАК при их пероральном поступлении на смертельном уровне доз. Бинарная смесь НАК и ММА, в свою очередь, характеризуется несколько менее чем аддитивным действием (антогинизм).

Характер и механизмы комбинированного действия бинарных смесей стирола, ММА и НАК нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Ter Kenda Purush, K. Air pollutants in indoor environments / K. Ter Kenda Purush, S. Liaw // Trace Subst. Environ. Health: 16 Proc. Univ. Miss 16. Annu. Conf. 3 | May – 3 June, 1982. - Columbia. Miss, 1982. – P. 132-136.
2. Губернский, Ю.Д. Гигиеническая характеристика химических факторов риска в условиях жилой среды / Ю.Д. Губернский, Н.В. Калинина // Гигиена и санитария. - 2001. - №4. - С.21-24.
3. Гигиеническая безопасность полимерных и полимерсодержащих строительных материалов / Ю.А. Соболев [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. ст. / ГУ «РНПЦ гигиены» В.П. Филонов. – Минск, 2008.- Вып. 12. - С.401-407.
4. Ла Мантия, Франческо. Строение и свойства наиболее распространенных утилизируемых полимеров. Основы деструкции и стабилизации полимеров / Франческо Ла Мантия. - пер с англ. под ред. Г.Е. Заикова // Вторичная переработка пластмасс. – СПб, 2007. – С. 18-79.
5. Chuck, Yu, Crump, D. A review of the emission of VOCs from polymeric materials used in buildings / Yu, Chuck, D, Crump // Building and Environment. – 1998. - Vol. 33. –№6.-P. 117-127.
6. Wolkoff, P. How to measure and evaluate volatile organic compound emission from building products. A perspective / P. Wolkoff // The Science of the Total Environment. – 1999. - Vol. 227. – P. 197-213.
7. Molhave, L. Indoor air pollution due to organic gases vapours of solvents in building materials / L. Molhave // Environment International. – 1982. - Vol. 8. – P. 117-127.
8. Кацнельсон, Б.А., Новиков, С.М. Методические подходы к изучению комбинированного действия промышленных вредных веществ / Б.А., Кацнельсон, С.М., Новиков // Гигиена и санитария. – 1986. - №8. – С. 59-63.
9. 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.
10. Беленький, Л.М. Количественные элементы фармакологического анализа / Л.М. Беленький. - Рига: Изд-во АН

ЛатССР.- 1963. - 37 с.

11. Комбинированное действие химических веществ / Курляндский, Б.А. // Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова - М., - 2002. - С. 497-520

Резюме

ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ
КОМБІНОВАНОГО ДІЇ БІНАРНИХ
СУМІШЕЙ СТИРОЛУ,
МЕТИЛМЕТАКРИЛАТУ ТА
АКРИЛОНІТРИЛА У ГОСТРИХ ДОСЛІДАХ
IN VIVO

*Василькевич В.М., Половинкин Л.В.,
Соболь Ю.А.*

У гострих експериментах вивчено характер комбінованої дії двокомпонентних сумішей стиролу, метилметакрилату і акрилонітрилу. Дослідження проводилися на смертельному рівні доз, використовуючи метод множинного регресійного аналізу. При одноразовому внутрішньошлунковому введенні піддослідним тваринам суміші метилметакрилату і стиролу, а також суміші стиролу і акрилонітрилу встановлено слабовираженне більш ніж адитивна дія. При взаємодії акрилонітрилу та метилметакрилату, вивченому в аналогічних лабораторних умовах, спостерігається дещо менш ніж адитивна дія.

Ключові слова: стирол, метилметакри-

лат, акрилонітрил, комбінована дія, регресійний аналіз

Summary

THE STUDY OF THE NATURE OF THE
COMBINED ACTION OF BINARY
MIXTURES OF STYRENE, METHYL
METHACRYLATE AND ACRYLONITRILE IN
THE ACUTE EXPERIMENT *IN VIVO*

*Vasilkevich V.M., Polovinkin L.V.,
Sobol Yu.A.*

In the acute experiments studied the nature of the combined action of two-component mixtures of styrene, methyl methacrylate and acrylonitrile. Studies carried out on lethal dose level, using the method of multiple regression analysis. After a single orally administration of experimental animals of a mixture of methyl methacrylate and styrene, and mixtures of styrene and acrylonitrile indicated mild installed more than additive effect. The interaction of acrylonitrile and methyl methacrylate, studied under similar laboratory conditions, there is somewhat less than additive effect.

Keywords: styrene, methyl methacrylate, acrylonitrile, the combined effect, regression analysis

*Впервые поступила в редакцию 02.03.2012 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

История медицины

History of medicine

УДК 616-089:929

ХИРУРГ ГЕОРГИЙ ИВАНОВИЧ ПЕДАНОВ (1887-1960)

Педанов Ю.Ф., Славута А.П.

Одесское областное базовое медицинское училище

Жизнеописание выпускника Медицинского факультета Императорского Новороссийского Университета (г. Одесса) 1913 года, лекаря с отличием, хирурга Георгия Ивановича Педанова, принимавшего участие в Первой мировой войне, а затем, после революции 1917 года, 1 марта 1920 г., эмигрировавшего в Сербию.

Ключевые слова: военный врач, Сербия.

Октябрьская революция 1917 года сломала судьбы многих соотечественников, в особенности тех, кто не воспринял

интервенцию, гражданскую войну и потому вынуждены были, в силу сложившейся ситуации, эмигрировать из России.