

**Резюме**

**ПЕРХЛОРАТИ И ЩИТОВИДНАЯ  
ЖЕЛЕЗА: ИЗВЕСТНОЕ И НЕРЕШЕННЫЕ  
ПРОБЛЕМЫ**

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ  
ДААННЫЕ)

*Андрусихина И.Н., Голуб И.А.*

В работе обсуждается проблема антропогенного загрязнения окружающей среды перхлоратами (ПХ). Представлены результаты экологических, токсикологических, клинических и эпидемиологических исследований влияния ПХ на щитовидную железу (ЩЗ) человека и животных. Отмечается актуальность данной проблемы для Украины. На основании анализа литературы и результатов собственных исследований показано влияние ПХ на обмен МЕ в сыворотке крови и ЩЗ а также роль некоторых металлосодержащих ферментов в них.

*Ключевые слова: перхлораты, микро-элементы, щитовидная железа, ферменты.*

**Summary**

**PERCHLORATE AND THYROID GLAND:  
KNOWN FACTS AND UNSOLVED  
PROBLEMS**

(REVIEW OF LITERATURE AND OWN  
RESULTS)

*Andrusishina I.N., Golub I.A.*

The review covers a problem of anthropogenic pollution of the environment by perchlorate (PC). The results of ecological, toxicological, clinical and epidemiological studies of the effect of PC on the thyroid gland (TG) in animals and human are presented. The topicality of the problem for Ukraine is emphasized. On the basis of literature data analysis and own studies the PC influence on metal ions exchange in blood serum and TG as well as the role of some metal enzymes in the exchange process was shown.

*Keywords: perchlorates, oligoelementss, thyroid, enzymes.*

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092:54-4

**ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ  
НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОПЫТАХ *IN VIVO* И *IN VITRO***

**Соболь Ю.А.**

*Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск*

*Ключевые слова: комбинированное действие, полимерные материалы*

Проблема комбинированного действия химических веществ является одной из актуальных проблем профилактической токсикологии и еще с начала прошлого века привлекает к себе внимание исследователей (Н.С. Правдин, 1929 г.; Н.В. Лазарев, 1938 г.). Однако, несмотря на большое число исследований конкретных комбинаций, серьезных обобщающих работ [1-4], многие аспек-

ты этой проблемы остаются далеки от решения.

Качество воздушной среды помещений по составу в значительной степени также зависит от качества атмосферного воздуха, но немаловажное значение имеют внутренние источники, среди которых одними из самых мощных являются полимерные строительные материалы (PCM). Проведенные

нами санитарно-химические исследования различных ПСМ показали [5], что преимущественно из них выделяются следующие химические вещества: формальдегид, ДБФ и стирол, которые обнаруживаются в пределах ПДК для атмосферного воздуха.

#### Материалы и методы исследований

Для изучения комбинированного действия формальдегида, ДБФ, стирола и их комбинаций, в первой серии экспериментов на белых крысах при однократном внутрижелудочном введении были установлены их средне-смертельные дозы ( $DL_{50}$ ). Расчет параметров токсикометрии ( $DL_{16}$ ,  $DL_{50}$ ,  $DL_{84}$ ) проводили методом пробит-анализа Личфильда и Уилкоксона. Далее исследования комбинированного действия веществ проводились на рекомендуемых [3] 9 сочетаниях параметров токсикометрии, установленных в острых опытах.

Характер комбинированного действия указанных веществ на белых крысах устанавливали по методу Лёве [3], а также путем составления и анализа полиномиального уравнения регрессии, используя ортогональный план II-го порядка [4].

Способность влиять на процессы тканевого дыхания и энергетического метаболизма формальдегида, ДБФ, стирола и их комбинаций на биоэнергетические процессы клеток печени в опытах *in vitro* изучали полярографическим методом в следующих концентрациях: формальдегид – 0,1 мг/дм<sup>3</sup>, ДБФ – 0,25 мг/дм<sup>3</sup>, стирол – 0,01 мг/дм<sup>3</sup>, формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup>, формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup>, стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup> + ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup>. Статистический анализ осуществляли используя парный двухвыборочный *t*-тест для средних с помощью пакета EXCEL 2002.

Исследования потенциальной мутагенной активности формальдегида, стирола, ДБФ и их комбинаций в кон-

центрациях ДКМ ± 5ДКМ и ± 25ДКМ проводили в тесте Эймса на двух тестерных штаммах *S. typhimurium*: ТА 98 и ТА 100 в 2-х вариантах: без метаболической активации и с неполной метаболической активацией.

Оценку генотоксического действия формальдегида, ДБФ, стирола и их комбинаций, проводили методом электрофореза с использованием тестерной ДНК фага I производства «Fermentas» (Вильнюс), в системе метаболической активации, а также при различных условиях прямого воздействия [14]. Диапазоны исследованных концентраций веществ и их комбинаций были следующими: формальдегид 0,05 - 0,2 мг/дм<sup>3</sup>; стирол 0,005 - 1,0 мг/дм<sup>3</sup>; ДБФ 0,125 - 1,0 мг/дм<sup>3</sup>; формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup>; формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup>; формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup> + стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup>; ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup> + стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup>.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Комбинированное действие формальдегида и стирола, формальдегида и ДБФ, ДБФ и стирола изучалось на уровне смертельных доз установленных в острых опытах при однократном введении в желудок белым крысам по 9 сочетаний в каждом.

В результате проведенных исследований в комбинациях веществ формальдегид + стирол и формальдегид + ДБФ – во всех случаях наблюдалась 100 % гибель белых крыс. Оценку типа комбинированного действия формальдегида и ДБФ, формальдегида и стирола, проводили по методу Лёве, путем построения изодинамических диаграмм. Анализ диаграмм позволяет говорить о более чем аддитивном действии (потенцирование) следующих комбинаций веществ: формальдегид и ДБФ; формальдегид и стирол. Однако, исследования, проведенные Меньшиковой З.И. [3] на белых мышах, свидетельствуют о менее чем аддитивном действии (анта-

гонизм) комбинации формальдегид + стирол. Это позволяет заключить, что при комбинированном действии формальдегида и стирола имеет место видовая чувствительность.

Поскольку зависимость доза-эффект при однократном воздействии токсических веществ, как правило, нелинейна, оценка характера комбинированного действия стирола и ДБФ проводилась путем составления и анализа полиномиального уравнения регрессии, используя ортогональный план II-го порядка [4]. При статистическом анализе результатов эксперимента нами получено полиномиальное уравнение регрессии следующего вида:

$$y = 48,1 + 27,8x_1 + 11,1x_1^2 + 2,8x_2^2 - 4,2x_1x_2$$

Рассчитанные значения летальности на основе уравнения ни в одном случае не превысили 5 %, средняя ошибка составила  $\bar{\Delta} = 2,2\%$ , что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Такая точность аппроксимации позволяет рассматривать данное уравнение как математическую модель комбинированного действия стирола и ДБФ на смертельном уровне доз на белых крысах. Анализ уравнения позволяет заключить, что эффект комбинированного воздействия является взаимозависимым, характер эффекта может быть определен как синергетический, менее аддитивного (антагонизм), однако взаимодействие выражено сравнительно слабо.

Полученные результаты, отражающие влияние стирола, формальдегида и ДБФ на интенсивность эндогенного дыхания клеток печени крыс в опыте *in vitro*, сопоставимы с литературными данными о влиянии указанных ксенобиотиков на биоэнергетические процессы клетки организма экспериментальных животных [7, 9, 10, 11].

При воздействии комбинации

формальдегида и стирола, в концентрациях соответственно 0,1 и 0,25 мг/дм<sup>3</sup>, происходит активация эндогенного дыхания клеток печени на 31,3 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем, что соизмеримо с результатами полученными при изолированном воздействии формальдегида. Полученные данные позволяют предположить, что влияние на биоэнергетические процессы клеток печени комбинированного воздействия формальдегида и ДБФ обусловлено, в основном, действием формальдегида, а установленное нами более аддитивное действие, вероятнее всего, реализуется через другие патогенетические механизмы.

Комбинация стирола (0,01 мг/дм<sup>3</sup>) и ДБФ (0,25 мг/дм<sup>3</sup>) вызывает активацию биоэнергетических процессов клеток печени на 51 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем. Сравнительная оценка полученных результатов изолированного воздействия стирола, ДБФ и их смеси, позволяет констатировать, что комбинация данных ксенобиотиков оказывает стимулирующее влияние на биоэнергетические процессы клеток печени. Указанное подтверждает ранее установленный нами характер комбинированного действия стирола и ДБФ (взаимозависимое, синергетическое, менее аддитивное), что выражается в снижении их острой токсичности для организма, по сравнению с изолированным воздействием.

Смесь формальдегида (0,1 мг/дм<sup>3</sup>) и ДБФ (0,25 мг/дм<sup>3</sup>) оказывает ингибирующее влияние на процессы дыхания клеток печени (на 23,6 %,  $p < 0,01$ ), что с учетом характера их изолированного воздействия, а также результатов изучения комбинированного действия данных веществ в опытах *in vivo* (более аддитивное), позволяет говорить об установленных нарушениях биоэнергетических процессов как важном звене в общем патогенезе токсического действия на организм.

По результатам оценки в тесте Эй-

мса на тестерных штаммах *S. typhimurium* TA 98 и TA 100, как в условиях неполной метаболической активации, так и без нее, потенциальной мутагенной активности формальдегида, стирола, ДБФ и их комбинаций, на уровнях близких к гигиеническим регламентам (ДКМ  $\pm$  5ДКМ и  $\pm$  25ДКМ) не установлено.

В опытах *in vitro* генотоксического действия формальдегида (концентрации 0,05 - 0,2 мг/дм<sup>3</sup>); стирола (концентрации 0,005 - 1,0 мг/дм<sup>3</sup>); ДБФ (концентрациях 0,125 - 1,0 мг/дм<sup>3</sup>); при прямом воздействии на ДНК фага », а также в системе метаболической активации не установлено. Комбинации веществ: формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup>; формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup>; формальдегид 0,1 мг/дм<sup>3</sup> + ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup> + стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup>; ДБФ 0,25 мг/дм<sup>3</sup> + стирол 0,01 мг/дм<sup>3</sup> не вызывают повреждений ДНК фага », изменяющих ее электрофоретическую подвижность, как при прямом воздействии, так и в системе метаболической активации, что позволяет говорить об отсутствии генотоксического действия у исследованных комбинаций веществ.

### Выводы

На основании проведенных исследований по изучению особенностей токсического действия формальдегида, стирола, ДБФ и их комбинаций в опытах *in vivo* и *in vitro*, можно сделать следующие выводы:

1. Комбинированное действие формальдегида и ДБФ, формальдегида и стирола в условиях их однократного внутрижелудочного поступления в организм белых крыс на уровне смертельных доз ( $DL_{16}$ ,  $DL_{50}$ ,  $DL_{84}$ ) характеризуется как более чем аддитивное (потенцирование). Комбинации формальдегида и стирола свойственна видовая чувствительность (крысы/мыши). Эффект комбинированного действия ДБФ и

стирола при прочих равных условиях взаимозависимый, синергетический, менее аддитивный (антагонизм). Результаты исследования мутагенного и генотоксического действия свидетельствуют об отсутствии специфических эффектов изученных комбинаций веществ на уровне их гигиенических нормативов.

2. Стирол (концентрация 0,01 мг/л) не оказывает влияния на биоэнергетические процессы клеток печени крыс в опытах *in vitro*, а формальдегид (0,1 мг/л), как разобщитель тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, вызывает активацию потребления кислорода клетками (на 28,2 % по сравнению с контролем,  $p \leq 0,01$ ). Воздействие ДБФ (0,25 мг/л) приводит к торможению эндогенного дыхания митохондрий клеток печени на 8,8 % ( $p \leq 0,01$ ). Комбинация формальдегида (0,1 мг/л) и стирола (0,01 мг/л) индуцирует активацию дыхания клеток печени на 31,3 % ( $p \leq 0,01$ ), что близко к значению указанного показателя при изолированном воздействии формальдегида. Смесь стирола (0,01 мг/л) и ДБФ (0,25 мг/л) активизирует биоэнергетические процессы по сравнению с исходным уровнем на 51,2 % ( $p \leq 0,01$ ), а комбинация формальдегида (0,1 мг/л) и ДБФ (0,25 мг/л) оказывает ингибирующее влияние на дыхательную цепь митохондрий клеток печени (на 26,3 %,  $p \leq 0,01$ ), что приводит к развитию энергетического дефицита.
3. Схожесть результатов исследований по изучению характера комбинированного действия стирола, формальдегида и ДБФ в опытах *in vivo* и *in vitro* позволяет рекомендовать модель клеток печени белых крыс в качестве ориентировочного скринингового метода оценки для изучения других комбинаций ксено-



**Литература**

1. Абилев С.К., Пороменко Т.Г.// Итоги науки и техники. ВНИИТИ. Сер. Токсикология, 1986. – Т. 14. – С. 29-32.
2. Каган Ю.С., Штабский Б.М. // Токсикологический вестник. – 1996. – № 5. – С. 2-9.
3. Кацнельсон Б.А. // Токсикологический вестник. – 1993. – № 2. – С. 15-20.
4. Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. – М.: Медицина, 1975. – 256 с.
5. Методические рекомендации №4050-85. Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий. – Утв. МЗ СССР 06.12.1985. – М., 1987. – 47 с.
6. Нечипоренко С.П., Ротенберг Ю.С. // Итоги науки и техники. ВНИИТИ. Сер. Токсикология. – М.: 1981. – Т. 12. – С. 117-156.
7. Румянцев А.П., Тиунова Л.В., Остроумова Н.А. // Итоги науки и техники. ВНИИТИ. Сер. Токсикология. – М.: 1981. – Т. 12. – С. 65-116.
8. Соболев Ю.А., Половинкин Л.В., Присмотров Ю.А. // Вестник фармации. – 2004. – №4 (26).– С. 96-100.
9. Тиунов Л.А. // Итоги науки и техники. ВНИИТИ. Сер. Токсикология. – М.: 1981. – Т. 12. – С. 5-64.
10. Чуприна О.В. [и др.] // Гигиена и санитария. – 2006. – № 1. – С.66-69.
11. Murakami K., Nishiyama K., Higuti T. / Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.). – 1986. Vol. 41, № 4. P. 769-781.

**Резюме**

ОЦІНКА ХАРАКТЕРУ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ДЕЯКИХ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН В ДОСЛІДАХ *IN VIVO* І *IN VITRO*

Соболев Ю.А.

Вивчені особливості токсичної дії формальдегіду, стиролу, дибутилфталату та їх комбінацій в дослідах *in vivo* та *in vitro*. Схожість результатів досліджень по вивченню характеру комбінованої дії стиролу, формальдегіду і дибутилфталату в дослідах *in vivo* і *in vitro* дозволяє рекомендувати модель клітин печінки білих щурів як орієнтовний скринінговий метод оцінки для вивчення інших комбінацій ксенобіотиків.

*Ключові слова:* комбінована дія, полімерні матеріали

**Summary**

ESTIMATION OF CHARACTER OF THE COMBINED ACTION OF SOME CHEMICAL SUBSTANCES IN EXPERIENCES *IN VIVO* AND *IN VITRO*

Sobol Yu.A.

Features of toxic action of formaldehyde, styrene, dibutylphthalate and their combinations in experiences *in vivo* and *in vitro* are investigated (studied). Similarity of results of researches on studying of character of the combined action of styrene, formaldehyde and dibutylphthalate in experiences *in vivo* and *in vitro* allows to recommend model of cages of a liver of white rats as a rough screening method of an estimation for studying of other combinations of xenobiotics

*Keywords:* the combined action, polymeric materials

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*