

**ГИГИЕНА ПРИМЕНЕНИЯ,
ТОКСИКОЛОГИЯ ПЕСТИЦИДОВ
И ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГИГИЕНЫ И ТОКСИКОЛОГИИ ПЕСТИЦИДОВ,
ПОЛИМЕРОВ И ПЛАСТИЧЕСКИХ МАСС

ГИГИЕНА ПРИМЕНЕНИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ ПЕСТИЦИДОВ И ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Сборник научных трудов

ВЫПУСК 13

Под общей редакцией профессора А. В. Павлова

Киев 1983

АННОТАЦИЯ

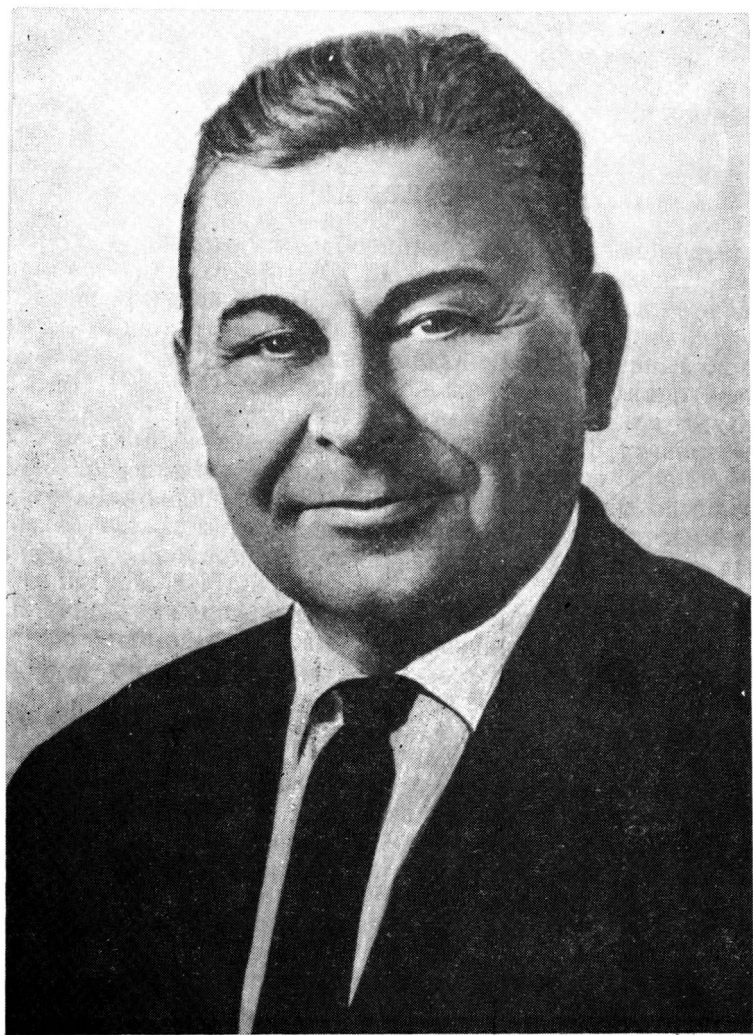
Рассматриваются актуальные теоретические и прикладные вопросы гигиены применения, токсикологии пестицидов и полимерных материалов: прогноз опасности пестицидов для окружающей среды и человека; гигиеническая оценка химических систем защиты растений; исследование механизма действия отдельных препаратов и их комбинаций на организм лабораторных животных; изыскание и изучение средств антидотной терапии интоксикаций химической этиологии и др.

Для гигиенистов, токсикологов, химиков-аналитиков, работников органов госсаннадзора.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

А. В. Павлов (председатель), Е. А. Антонович, В. С. Бурый, В. П. Безуглый, В. С. Гуменный, Ю. С. Каган (зам. председателя), М. А. Клисенко, М. В. Крыжановская, Н. М. Кузьменко, Е. А. Мельникова, Л. М. Сасинович (отв. секретарь), В. В. Станкевич.

Памяти академика АМН СССР
Льва Ивановича МЕДВЕДЯ
посвящается



ПРЕДИСЛОВИЕ

Предыдущие выпуски сборника выходили под общей редакцией академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки УССР, профессора Л. И. Медведя. Этот выпуск — первый, вышедший в свет после его кончины.

Академик Л. И. Медведь — организатор и первый директор ВНИИГИНТОКСа, основоположник нового направления профилактической медицины — гигиены применения, токсикологии пестицидов и полимерных материалов. В течение многих лет он возглавлял одноименную союзную проблемную комиссию, объединив в ней усилия ученых свыше 50 научно-исследовательских учреждений. Основные результаты исследований по проблеме систематически публикуются в сборниках ВНИИГИНТОКСа.

В знак уважения к памяти академика Л. И. Медведя сборник открывается статьей, посвященной роли выдающегося ученого в развитии сельскохозяйственной токсикологии.

В отличие от предыдущих, 13-й выпуск сборника содержит статьи, в которых рассматриваются вопросы гигиены применения и токсикологии как пестицидов, так и полимерных материалов. Основу сборника составили работы учеников и сотрудников Л. И. Медведя, в последние годы защитивших или подготовивших докторские диссертации. Ограниченный объем издания позволил изложить в сжатом виде только некоторые, наиболее важные результаты этих исследований.

Помещено также несколько статей ведущих ученых института. Небольшая часть работ, подготовленных молодыми научными работниками, публикуется в форме кратких сообщений.

РОЛЬ АКАДЕМИКА Л. И. МЕДВЕДЯ В РАЗВИТИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Проф. А. В. Павлов, проф. Ю. С. Каган

Продовольственная программа СССР предусматривает дальнейший рост применения в сельском хозяйстве пестицидов и минеральных удобрений. Это ставит ряд новых задач перед сельскохозяйственной токсикологией, одним из основоположников которой был Лев Иванович Медведь.

Сельскохозяйственная токсикология прошла сложный путь развития. Ее возникновение было продиктовано потребностями сельскохозяйственной практики, а именно — использованием в сельском хозяйстве ряда химических веществ, в первую очередь инсектофунгицидов и удобрений.

В 1924 г. в СССР было налажено производство некоторых ядохимикатов, главным образом неорганических соединений мышьяка, фтора, меди. В конце 20-х — начале 30-х годов в литературе публикуется ряд случаев отравления этими соединениями на протравливании семян. Описана так называемая медно-протравная лихорадка. Эти случаи явились стимулом к постановке токсикологического изучения сельскохозяйственных ядохимикатов.

Началом развития сельскохозяйственной токсикологии в СССР следует считать 1932 г., когда в Киевском институте гигиены труда и профзаболеваний была организована токсикологическая лаборатория во главе с профессором Г. Л. Шкаверой — видным фармакологом, учеником академика Н. П. Кравкова. В 30-е годы в эту лабораторию приходят молодые энергичные сотрудники Г. Ф. Поллак, П. Л. Брагинский, Л. И. Медведь. В 1936 г. Г. Ф. Поллак публикует обзор «Токсикологія хімічних речовин, що застосовуються в сільському господарстві», а в 1940 г. П. Л. Брагинский защи-

шает кандидатскую диссертацию «О влиянии некоторых медь- и мышьяксодержащих инсектофунгицидов на организм».

Л. И. Медведь начинает свои гигиенические и токсикологические исследования по ртутьорганическим протравителям, которые завершаются опубликованием в 1944 г. его монографии «Токсикологія деяких органічних сполук ртуті». Одноименная тема защищена им в качестве кандидатской диссертации. В этих исследованиях Лев Иванович не только воспроизвел на разных лабораторных животных интоксикацию органическими соединениями ртути, но и провел ряд экспериментальных исследований по токсикодинамике этих соединений — изучил их влияние на гладкую мускулатуру, сердечно-сосудистую систему и дыхание, провел морфологические исследования.

Наряду с экспериментальными токсикологическими исследованиями органических соединений ртути он изучил условия труда при протравливании семян и регламентировал меры безопасности и профилактики отравлений.

Это сочетание гигиенических и экспериментально-токсикологических исследований явилось чрезвычайно плодотворным и прошло красной нитью через все дальнейшие исследования Л. И. Медведя и его многочисленных сотрудников и учеников. Четкая постановка цели, практическая направленность исследований на базе глубокого эксперимента характерна для работ Льва Ивановича.

Сыграло положительную роль то обстоятельство, что Лев Иванович, будучи гигиенистом широкого профиля, начал свою работу в лаборатории, руководителем которой был фармаколог-токсиколог Г. Л. Шкавера. Синтез гигиены и токсикологии вообще характерен для советской токсикологии.

Сельскохозяйственная токсикология является отраслью гигиенической (профилактической) токсикологии и заимствовала из нее основные методы исследований. Сложилось так, что в первые годы после Великой Октябрьской социалистической революции начала интенсивно развиваться индустрия, а вслед за ней промышленная токсикология. Ее лидерами были Н. В. Лазарев, Н. С. Правдин и А. И. Черкес — выдающиеся талантливые ученые. Большое влияние на развитие промышленной токсикологии оказали крупные гигиенисты А. А. Летавет, З. Б. Смелянский, Г. Х. Шахбазян и др.

В области сельскохозяйственной токсикологии основополагающие идеи были заложены Л. И. Медведем. Сельскохозяйственная токсикология прошла три периода развития:

1. *Довоенный* (1932—1941 гг.). В этот период токсикологическое изучение веществ проводилось после их внедрения в практику, сельскохозяйственная токсикология еще не носила профилактического характера.

2. *Послевоенный* (1946—1964 гг.). Характеризуется широким внедрением новых типов пестицидов: фосфор-, хлорорганических, карбаматов и др. Лев Иванович ставит вопрос и впервые в СССР реализует принцип опережения — предупредительного санитарного надзора за внедрением новых пестицидов в сельскохозяйственную практику. Ни один препарат не внедряется в практику без предварительной токсиколого-гигиенической оценки.

В 1955 г. создается Комитет по изучению и регламентации ядохимикатов Минздрава СССР. Расширение объема исследований делает необходимым привлечение к ним новых институтов. Их уже было более тридцати. По инициативе Льва Ивановича в 1957 г. создаются первые методические указания по гигиенической и токсикологической оценке пестицидов. Унификация методических подходов не должна сдерживать творческой инициативы исследователей. Эти указания сыграли важную роль в привлечении к исследованиям новых сил. В дальнейшем они были распространены и на другие отрасли токсикологии. Этот период характеризуется углублением исследований по токсикологии, изучением механизма действия пестицидов. Лев Иванович в 1955 г. делает доклад на Всесоюзном съезде фармакологов по токсикологии ртуть- и фосфорорганических соединений (в соавт. с Ю. С. Каганом и Е. И. Спыну). Изучается условнорефлекторная деятельность лабораторных животных под влиянием ртуть-, хлор- и фосфорорганических соединений по оригинальной двигательной пищевой методике на кошках, которая явилась одним из чувствительных показателей действия веществ на организм, используемых для установления пороговых доз и гигиенических нормативов. Изучается рефлекторный механизм действия химических веществ на организм, в частности, путем перфузии каротидного синуса и других сосудистых областей, сохраняющих с организмом нервные связи. Изучаются биохимические механизмы действия пестицидов. На этой основе разрабатываются специфические средства профилак-

тики и терапии отравлений пестицидами. Лев Иванович экспериментально обосновывает эффективность применения унитиола для лечения отравлений ртутьорганическими соединениями.

В июне 1957 г. по инициативе Льва Ивановича в Киеве проводится I Всесоюзная научная конференция по гигиене и токсикологии инсектофунгицидов, издаются тезисы докладов, а затем и сборник. В дальнейшем эти конференции проводятся регулярно через каждые 4—5 лет. В конференции принимали участие крупные ученые — гигиенисты, токсикологи, химики и энтомологи. Среди них Н. В. Лазарев, П. В. Сазонов, Д. М. Пайкин, Е. И. Люблина, С. Г. Серебряная, С. И. Ашбель, Н. И. Луганский. Активное участие принимали и молодые в то время ученые Ю. И. Кундиев, Е. И. Спыну, И. М. Трахтенберг, Е. П. Краснюк и др.

Л. И. Медведь сделал на конференции программный доклад, в котором обобщил исследования по гигиене и токсикологии инсектофунгицидов и сформулировал задачи дальнейших исследований. В частности, он подчеркнул важность изучения остатков пестицидов в продуктах питания и их гигиенической и токсикологической оценки. Он также сформулировал гигиенические требования к новым пестицидам, а именно: необходимость изыскания эффективных и в то же время малотоксичных препаратов.

Он писал:

— Предпочтение должно отдаваться препаратам избирательного действия на вредных насекомых и возбудителей растений и малотоксичным для человека и теплокровных животных, как, например, карбофос, метоксихлор, эфирсульфонат и т. п.

Внедряться должны малотоксичные для человека и теплокровных животных препараты с широкой зоной токсического действия. Летальные дозы новых препаратов не должны быть ниже величин, выражающихся в сотнях миллиграммов на 1 кг массы животного.

Новые препараты не должны обладать кумулятивными свойствами или обладать ими в слабо выраженной степени.

Для защиты пищевых продуктов, почвы и воды от загрязнения токсическими химическими веществами предпочтение должно отдаваться препаратам, сравнительно быстро, в срок от двух недель до 1 месяца, разрушающимся в природных (естественных) условиях и теряющим свою токсичность. Име-

ется в виду, что токсичность утрачивается после произведенного инсектицидного или другого эффекта.

Высокотоксичные препараты, летальные дозы которых составляют единицы или десятки миллиграммов на 1 кг массы животного, как правило, не должны внедряться в сельское хозяйство.

Такие препараты, как гранозан, меркаптофос, октаметил и т. п., подлежат замене столь же эффективными, но менее токсичными препаратами.

По существу, эти требования, сформулированные Л. И. Медведем 25 лет тому назад, легли в основу всей дальнейшей работы по изысканию новых пестицидов, не причиняющих ущерба здоровью людей.

Через пять лет после I Всесоюзной конференции по гигиене и токсикологии пестицидов под руководством Льва Ивановича в Киеве проводилась II Всесоюзная конференция (1962 г.). В это время вопросами гигиены и токсикологии пестицидов занимается уже более 30 научно-исследовательских учреждений. В этой конференции принимали участие Н. Н. Мельников, Н. В. Лазарев, Е. И. Люблина, академик М. И. Кабачник, М. Я. Михельсон и другие крупнейшие ученые.

Л. И. Медведь в своем обобщенном докладе ставит ряд новых задач, таких, как изучение комбинированного действия различных веществ, сочетанного действия пестицидов и факторов производственной среды, зависимости действия от химического строения. Широко поставлена проблема изучения носительства ДДТ и проблема гигиены питания, связанная с ним. Наряду с изучением фосфор- и хлорорганических соединений ставится задача всестороннего изучения гербицидов.

При наличии крупных успехов в области токсикологии и гигиены пестицидов к этому времени выявился ряд недостатков. Исследования часто носили узкий характер и служили интересам только отдельных отраслей гигиены. Это приводило к дублированию токсикологических исследований, проводимых в институтах гигиены труда, питания и коммунальной гигиены. Не проводились исследования отдаленных эффектов влияния пестицидов на здоровье населения. Устранение этих недостатков было бы возможным только путем создания специализированного института по гигиене и токсикологии пестицидов, в котором все исследования проводились бы

комплексно, в сжатые сроки, с общегигиенических позиций. Так у Льва Ивановича возникла идея создания ВНИИГИНТОКСа, которая была реализована в ноябре 1964 г.

3. *Третий период* (с 1964 г. по настоящее время). Этот период характеризуется общегигиеническим подходом к проведению токсикологических исследований, углублением этих исследований с целью прогнозирования и предупреждения всех видов патологии, которая может быть вызвана пестицидами. Создается всесоюзная проблемная комиссия «Научные основы гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс», председателем которой стал академик Л. И. Медведь и которая координирует исследования более 50 научно-исследовательских учреждений. При Киевском институте усовершенствования врачей создается кафедра гигиены и токсикологии пестицидов, которую возглавил Л. И. Медведь.

В 1965 г. проводится III Всесоюзная конференция по гигиене и токсикологии пестицидов, в которой принимали участие П. П. Лярский, Н. Н. Мельников, В. П. Васильев, Н. В. Лазарев, И. В. Саноцкий и др. Л. И. Медведь в своем докладе акцентирует внимание на теоретических проблемах гигиены и токсикологии пестицидов, в частности, на изучении носительства ДДТ и других стабильных пестицидов, на изучении токсикодинамики и избирательной токсичности пестицидов, исследовании канцерогенных, мутагенных и других отрицательных свойств. В 1967 г. издается очередной, 4-й сборник по гигиене и токсикологии пестицидов. В нем Л. И. Медведь публикует основы классификации пестицидов по степени токсичности, которая в дальнейшем была усовершенствована и опубликована им вместе с Ю. С. Каганом и Е. И. Спыну в «Журнале Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева» в 1968 г. В основу классификации положен ряд гигиенических и токсикологических критериев вредности, причем оценку пестицидов было предложено давать на основе лимитирующих критериев, определяющих основную вредность. Эта классификация была обсуждена в 1971 г. на выездном заседании Европейского регионального бюро ВОЗ в Киеве и была положена в основу классификации пестицидов по степени опасности, принятой ВОЗ.

В 1967 г. в Кишиневе проводится выездная сессия АМН СССР, посвященная вопросам гигиены и токсикологии пести-

цидов. Труды сессии издаются под редакцией академика Г. В. Выгодчикова и Л. И. Медведя. Ее отличительной особенностью было широкое обсуждение теоретических проблем гигиены и токсикологии пестицидов. Этому вопросу посвящен доклад Л. И. Медведя. В нем обсуждены теоретические основы критериев гигиенического изучения пестицидов и вероятность перехода потенциальной опасности в реальную, прогнозирование их опасности для окружающей среды и здоровья населения, совершенствование их классификации.

В 1968 г. в Киеве проводится IV Всесоюзная конференция по гигиене, токсикологии пестицидов и клинике отравлений.

Л. И. Медведь ставит очередные задачи исследований, в частности, указывает на необходимость расширить изучение отдаленных эффектов пестицидов. Важно отметить, что к работе этой конференции были привлечены такие видные специалисты, как академики Л. М. Шабад, А. Д. Адо, проф. А. Н. Дыбан, проф. А. В. Павлов и др.

В 1969 г. под руководством Л. И. Медведя выходит в свет второе, переработанное и дополненное издание «Методических указаний по гигиенической оценке новых пестицидов», которое стало настольной книгой всех работающих в этой области и способствовало привлечению к исследованиям новых сил.

В этих указаниях дается развернутая программа токсикологических исследований, в том числе изучения эмбриотоксических, тератогенных, гонадотоксических, аллергенных и канцерогенных свойств пестицидов.

Сборники по гигиене и токсикологии пестицидов под редакцией Л. И. Медведя издаются систематически. Последний при жизни Льва Ивановича 12-й выпуск издан в 1981 г. В этом же году издаются труды VI Всесоюзной конференции по гигиене и токсикологии пестицидов. В докладе «50 лет учения о гигиене применения пестицидов» Лев Иванович подводит итоги созданного им направления.

Резюмируя деятельность Л. И. Медведя в области сельскохозяйственной токсикологии, необходимо отметить следующие характерные особенности его творчества:

1. Лев Иванович первый оценил, прогнозировал значение проблемы гигиены и токсикологии пестицидов и организовал широкие исследования в этой области, получившие признание мировых авторитетов.

2. Он понимал необходимость проведения глубоких теоретических экспериментальных исследований для решения гигиенических проблем и всячески способствовал расширению работ в области общей токсикологии и токсикологии пестицидов.

3. Лев Иванович один из первых вместе с Н. В. Лазаревым поставил вопрос о глобальном значении химических веществ и пестицидов, в частности для здоровья населения, теоретически обосновал общегигиенический характер проблемы, организовал и направил исследования этой области в учреждениях нашей страны.

4. Им была обоснована необходимость унификации методических подходов к гигиенической и токсикологической оценке пестицидов и разработана их гигиеническая классификация по степени опасности.

5. Его усилиями установлены тесные творческие связи медиков, химиков и работников сельского хозяйства, позволяющие проводить исследования на качественно новом уровне и внедрять их в практику.

6. Его широкий кругозор и личное обаяние привлекли к нему молодежь. Он создал крупнейшую в Советском Союзе школу ученых по гигиене и токсикологии пестицидов, в которой выросли десятки докторов и более 100 кандидатов наук. Острое чувство потребностей науки и практики, исключительная природная интуиция, блестящий талант организатора позволили Льву Ивановичу добиться крупнейших успехов и вписали его имя в число основоположников нового направления в гигиенической и токсикологической науке.

**ПРЕДСКАЗАНИЕ ОПАСНОСТИ В СИСТЕМЕ
ПЕСТИЦИД — ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА — ЧЕЛОВЕК**

Е. И. Спыну

Пестициды с помощью наземной и авиационной техники преднамеренно распыляют в биосфере, в силу чего невозможно использовать общепринятый путь профилактики загрязнения окружающей среды (фильтры, очистные установки и т. п.). Имеются некоторые специфические особенности санитарного надзора за использованием пестицидов. Существующая в мире практика оценки фактического загрязнения растений, почвы, воды осуществляется после применения пестицидов на стадии текущего контроля, то есть действующую систему следует оценить как запаздывающую. Кроме того, сложившийся опыт оценки и регламентации применения пестицидов базируется на экспериментальном изучении поведения каждого вещества в окружающей среде при различных сочетаниях факторов, определяющих этот процесс: разные виды объектов, климатические параметры, типы почв, условия обработки (нормы расхода, кратность обработок, формы препарата и т. д.). Несмотря на то, что получение этих данных связано с огромными затратами сил, средств, времени, рекомендуемые регламенты (в частности, сроки ожидания) не являются оптимальными, так как не учитывают всего необходимого разнообразия условий. Это приводит в случае укороченного регламента к загрязнению пестицидами обработанной продукции, при удлинении регламента — к экономическому ущербу.

В свете изложенного основная цель работы — изыскание принципиально нового пути профилактики, позволяющего еще до внедрения пестицидов прогнозировать и управлять их поведением на базе математических методов, средств вычислительной техники и кибернетики.

В процессе трех последовательных этапов моделирование—прогнозирование—управление создана оптимальная система гигиенической регламентации с быстро срабатывающей обратной связью. Для синтеза математической модели процесса динамики загрязнения пестицидами объектов окружающей среды разработана гипотеза, отражающая систему пестицид—окружающая среда—человек с учетом динамических, многопараметрических связей между отдельными элементами и блоками. Однако сложнейшие механизмы взаимодействия, доля и последовательность участия в процессе, причины и следствия их взаимоотношений в мировой литературе исследованы крайне недостаточно. При столь неполной информации малоприемлемы классические методы математического анализа. Задачу решили с помощью специально разработанных [4], либо модифицированных алгоритмов метода группового учета аргументов (МГУА), адекватных характеру моделируемых процессов с известной долей неопределенности.

В основу алгоритмов МГУА положен принцип самоорганизации с обобщением признаков по группам. Особенности построения математической модели на базе МГУА состоят:

а) в замене полного описания рядом частных описаний при многорядной процедуре их отбора по различным критериям (точности, несмещенности и др.);

б) в обеспечении устойчивости решения некоторыми приемами регуляризации, а именно:

— при переборке комбинаций признаков отбрасываются те, которые дают плохо обусловленные матрицы;

— вся последовательность наблюдений делится на две части (обучающую и проверочную), то есть выбирается оптимальное описание из всего множества возможных.

При проведении данного цикла работ синтезирован целый ряд математических моделей с использованием различных модификаций МГУА [3; 7]:

— многорядного алгоритма теории статистических решений для классификации длительности процессов деградации пестицидов в растительных объектах;

— алгоритма дифференциальной идентификации динамики поведения пестицидов;

— алгоритма МГУА с последовательным выделением полиномиальных трендов для описания начального содержания пестицидов на обработанных объектах;

— многоядного алгоритма дифференциальных уравнений регрессии для моделирования процессов миграции пестицидов в цепи почва—растения.

Результаты обобщения материалов исследований позволили:

— синтезировать модель процесса, отражающую его закономерности в соответствии с особенностями химической кинетики и многофакторную обусловленность со стороны физико-химических свойств пестицидов, биохимического состава растений, условий обработки, климатических параметров (более двух десятков факторов);

— изыскать возможность получения упрощенной модели прогноза, позволившей работникам гигиенических и сельскохозяйственных учреждений ориентировочно, с приемлемой для практики точностью, регламентировать использование пестицидов с учетом местных условий;

— разработать имитационную модель миграции пестицидов из почвы в сопряженные среды (растения, вода, воздух), используемую при расчете количественных характеристик перехода вещества из одной среды в другую для обоснования расчетных нормативов в почве.

Проверка точности прогнозируемых величин уровня, длительности содержания пестицидов в обработанных объектах и регламентов их применения проведена на большом фактическом материале. С этой целью была организована совместная работа Главсанэпидуправления Минздрава СССР и Главного управления по защите растений Минсельхоза СССР для изучения динамики исчезновения остаточных количеств пестицидов в продукции плодо- и овощеводства. Такая работа была проведена в 8 республиках страны (РСФСР, УССР, БССР, ГССР, МССР, ЛатССР, АрмССР, ЭССР).

Результаты верификации прогноза динамики пестицидов по материалам Минской, Винницкой, Крымской областной СЭС и Кишиневской республиканской СЭС [1] показали:

— удовлетворительную точность прогноза;

— возможность обоснования регламентов для различных климато-географических зон;

— высокую экономическую эффективность применения расчетного метода регламентации использования пестицидов.

Согласно материалам Ошской областной СЭС (КиргССР), установлены дифференцированные регламенты на плодово-овощных и технических культурах, показавшие их приемлемость как с позиций гигиены, так и защиты растений [2].

Верификация математической модели динамики 16 пестицидов в 6 плодово-ягодных культурах свидетельствует об удовлетворительном совпадении расчетных и фактических данных [5; 6].

Обобщение данных проверки прогноза по материалам научных и практических учреждений страны показало, что ошибка колеблется в пределах 20—30%, то есть обеспечивает приемлемую для практики точность (ошибка химического метода составляет 20%).

Следующий этап — прогноз величины ДСД (допустимой суточной дозы) для человека. Предложен алгоритм [8], позволяющий рассчитать эту дозу для человека. Используемая при этом информация — данные о токсичности нового пестицида (LD_{50} , $K_{\text{кум}}$) и его физико-химических свойствах. Разработан первый вариант классификации пестицидов по величине ДСД, что позволяет оценить опасность нового препарата для человека. Предлагается, используя в качестве критерия оптимизации величину ДСД для человека, оценивать загрязнение окружающей среды данным препаратом.

Наряду с прогнозом синтезированные кибернетические модели позволяют управлять поведением пестицидов путем перебора вариантов с целью поиска условий (норма расхода, кратности обработки, срок ожидания и др.), обеспечивающих соблюдение нормативов.

В случае его превышения управление реализуется в следующих направлениях:

- подбор ассортимента препаратов с учетом степени опасности их для человека;

- учет видов и биологических особенностей растений;

- поиск оптимальных условий применения, включая нормы расхода препаратов, кратности обработок и др.;

- выбор времени обработок с учетом расчетных величин сроков ожидания.

Ценность прогноза заключается не только в перечисленных направлениях регулирования, но и в создании базы для перспективного планирования применения пестицидов. Это

позволяет планировать системы применения пестицидов в разных отраслях сельского хозяйства (полеводстве, садоводстве, виноградарстве и др.). При огромном выигрыше во времени резко сокращаются силы и средства, используемые для экспериментальных работ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белая Л. Л., Федорченко В. С. и др. Гигиена и санитария, 1975. № 6, с. 105. 2. Генис В. И. В кн.: Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов: Тезисы докладов VI Всес. науч. конф. (Киев, 17—19 ноября 1981 г.), ч. I, Киев, 1981, с. 111. 3. Иванова Л. Н. В кн.: Применение математических методов для оценки и прогнозирования реальной опасности пестицидов. Киев, 1971, с. 22. 4. Ивахненко А. Г. Автоматика, 1971, № 4, с. 20. 5. Налбандян Р. А., Иванова Л. Н. В кн.: Материалы VI сессии Закавказского совета по координации работ по защите растений, 12—15 ноября 1973 г. Тбилиси, 1973. 6. Орджоникидзе Э. К. Сообщения АН ГССР, 1974, 73, № 3. 7. Патерэу С. Г., Шелудько О. И. Украинский республиканский фонд алгоритмов и программ. Киев, 1973. 8. Спыну Е. И., Сова Р. Е., Осипенко В. В. Автоматика, 1982, № 4.

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОПАСНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Ю. А. Кучак, Л. Н. Иванова

В данной работе сделана попытка классифицировать известные показатели действия и последствий пестицидов для ориентировочного предсказания их опасности по интегральному гигиеническому критерию.

Все показатели опасности целесообразно разбить на несколько групп:

— токсикологические, характеризующие токсическое действие (оральное — X_1 , дермальное — X_2 , ингаляционное — X_3) и последствие (степень кумуляции — X_4 , способность к образованию опасных метаболитов — X_5 , вызывать отдаленные эффекты — X_6);

— гигиено-экологические, отражающие другие стороны физико-химической и биологической активности пестицидов в окружающей среде: подвижность (в почве — X_7 ; воздухе — X_8 ; воде — X_9 ; растительных организмах — X_{10}), а также

стойкость и способность к накоплению в указанных объектах — соответственно $X_{11} — X_{14}$. Кроме того, здесь должна быть учтена различная способность окружающей среды к самоочищению в зависимости от климато-географических особенностей, для чего воспользуемся дифференцированным коэффициентом самоочищения (X_{15}), предложенным Институтом агрохимии и почвоведения АН СССР;

— показатели контактируемости человека и различных экологических систем с пестицидами (объем производства — X_{16} , масштабы распространения — X_{17} , удельная нагрузка данным пестицидом на определенную территорию — X_{18}).

Следует отметить, что значительная часть приведенных показателей учтена при обосновании нормативов безопасного содержания пестицидов в каждой из сред. Поэтому важнейшим показателем принят относительный коэффициент опасности K_0 , равный отношению фактического содержания пестицида в среде к его нормативу. Необходимо отметить, что многие показатели не отражены в величине K_0 . Кроме того, поступление пестицидов в организм человека происходит комплексно из разных объектов. В связи с этим возникает необходимость в обосновании интегрального индекса опасности пестицидов с учетом:

— зависимости индекса от вышеперечисленных токсиколого-гигиенических и экотоксикологических показателей;

— возможности непосредственного и опосредственного действия пестицидов на человека при дальнейшем распределении и перераспределении их в объектах окружающей среды;

— комплексного поступления пестицида в организм человека при взаимодействии индивидуального и интегрального вклада всех путей поступления в организм;

— глобальной и региональной контактируемости населения при различных удельных нагрузках данным пестицидом на определенную территорию.

Указанные положения наиболее адекватно могут быть отражены в предлагаемой концептуальной модели опасности пестицидов, формально отображающей систему пестицид—окружающая среда—человек в виде графа, вершинами которого являются человек и объекты окружающей среды (почва, вода, воздух, растительные и животные организмы, служащие источником питания). Связи между вершинами отражают силу взаимодействия при миграции пестицидов из одной

среды в другую, либо интегральном их поступлении в организм человека.

Для построения модели опасности возникла необходимость:

— в количественной оценке перечисленных выше показателей;

— в создании гипотезы об определенных математических соотношениях между ними.

Состояние проблемы изучения свойств пестицидов и особенностей их поведения в окружающей среде таково, что для многих показателей опасности, особенно второй группы, нет количественных оценок, отсутствуют также данные об их взаимосвязях. Поэтому желательно максимально использовать данные первичной токсиколого-гигиенической оценки этих веществ и их физико-химических свойств. Некоторые фундаментальные исследования показали, что ключевые свойства пестицидов отражают активность и могут служить относительными характеристиками их подвижности, стойкости, накопления в окружающей среде.

Принимается единая 4-балльная система оценки всех показателей. С этой целью для количественно охарактеризованных показателей проведена соответствующая градация их значений на 4 интервала, для качественных показателей степень выраженности оценили методом экспертных оценок.

При анализе показателей первой группы использована известная в гигиене применения пестицидов классификация (токсичности, кумуляции). Метаболиты пестицидов по токсичности и способности к кумуляции классифицированы и оценены аналогичным образом. Отсутствие метаболитов или данных о них по экспертной оценке соответствует нулю. Наивысший балл присваивается в случае максимальной степени выраженности отрицательного действия или последствия пестицида. Известна классификация отдаленных эффектов пестицидов по временной последовательности проявления и опасности для настоящего и будущего поколений, которая также использована в данной работе.

Рассмотрим показатели опасности второй группы. Основу оценки подвижности, стойкости и накопления пестицида в окружающей среде составляют указанные показатели в почве, воде, воздухе, растительных и животных организмах. При обосновании принятой гипотезы о структуре модели

показатели подвижности пестицидов охарактеризованы следующими физико-химическими параметрами:

— в растениях — отношение растворимости препарата в октанолу к растворимости в воде (коэффициент октанол/вода); максимальный балл (4) присваивается наименьшему значению коэффициента (менее единицы), минимальный — коэффициенту, равному 10 и более;

— в воде — растворимость пестицида в воде, максимальный балл получают вещества при растворимости 1,0 г/л и более, минимальный — нерастворимые соединения;

— подвижность в воздухе определяется величиной летучести пестицида при $t^{\circ}=20-25^{\circ}\text{C}$ и атмосферном давлении 760 мм рт. ст. и основывается на 4-балльной оценке градаций;

— в почве — производится градация скорости перемещения вещества в фиксированных условиях эксперимента, либо по оценке в натуральных условиях.

Стойкость пестицида — одна из важнейших характеристик в гигиене применения пестицидов, интегрально определяющая способность этих веществ подвергаться разрушающему воздействию окружающей среды, либо сохраняться и накапливаться в ней. Оценим показатель стойкости и накопления в различных объектах:

— в почве — стойкость и накопление оценивается по известной в гигиене применения пестицидов классификации стойкости;

— длительность сохранения пестицидов в растениях определяется по формулам прогноза и классификации, предложенной Е. И. Спыну, Л. Н. Ивановой (1975), максимальный балл (4) получают вещества, для которых прогнозируемая длительность сохранения составляет более 75 суток, минимальный (1) — менее 10 суток;

— в животных организмах стойкость и накопление выражены в способности к биоконцентрации, характеристикой которой также служит коэффициент октанол/вода, максимальный балл присваивается веществу с коэффициентом, превышающим 10,0, минимальный — не более 1,0;

— показателем опасности накопления пестицида в воздухе принят относительный коэффициент, равный отношению величины насыщающей концентрации к значению норматива в воздухе. Показатели контактируемости, так же, как и ко-

эффицент самоочищения, выражены абсолютными величинами, кроме показателя X_{17} .

Последний имеет несколько вариантов балльной оценки. Институт агрохимии и почвоведения АН СССР предлагает регионально-бассейновый принцип градации. Нами принято территориально-административное деление (район, область, республика, Советский Союз) с учетом поступления такой информации в унифицированную систему контроля пестицидов.

Интегральный индекс опасности пестицида с учетом вышеуказанных токсиколого-гигиенических, экотоксикологических показателей, т. е. разных сред и взаимодействий между ними согласно описанной концептуальной модели может быть рассчитан по формуле (1):

$$I_0 = 10^{-3} ABC \sum_{i=1}^4 O_i,$$

где $A = \frac{X_{16} \cdot X_{18}}{X_{17}}$ — коэффициент контактируемости, включающий значения показателей 3-й группы;

$B = \frac{X_4 + X_5 + X_6}{3}$ — усредненный параметр общего биологического действия независимо от пути поступления пестицида в организм;

$C = \frac{1}{X_{15}}$ — коэффициент стабильности, обратный коэффициенту самоочищения конкретного региона: при расчете глобальной опасности берется усредненное значение коэффициента самоочищения.

$$O_i = R_i (F_i + D_i),$$

где O_i — вклад каждой среды в общую опасность.

$$R_i = 4 + \sum_{i \neq j} (K_{ij} - K_{ji}),$$

где R_i — сила связи между средами (учет прямых и обратных потоков циркуляции пестицида);

K_{ij} — параметр относительной подвижности в смежных цепях циркуляции, оцениваемый по отношению показателя подвижности пестицида в среде, куда он мигрирует, к стойкости его в смежной среде;

$F_i = \frac{K_0 + X_i}{i + 1}$ — усредненный параметр из коэффициента относительной опасности каждой среды и показателей, не учтенных при обосновании в ней норматива пестицида;

$D_i = \frac{K \sum_{i=1}^n X_i}{n}$ — параметр, учитывающий опасность при комплексном поступлении пестицида;

K — коэффициент непосредственного контакта человека с объектом (для связи почва—человек — $K=0$, для других сред — $K=1$);

$X_i = X_1; X_2; X_3$ — показатели токсичности при разных путях поступления пестицида в организм человека.

В качестве примера приведены рассчитанные значения индекса интегральной опасности двух пестицидов (ДДТ и карбофос), для которых даже априорное сравнение свойств демонстрирует существенное различие в степени гигиенической опасности. Сопоставление этих величин соответственно 210,0 и 9,0 показывает, что ДДТ более чем в 20 раз опаснее.

Наличие численных значений интегральных индексов опасности и дальнейшая их гигиеническая классификация позволит:

- ориентировочно оценить глобальную и региональную опасность как широко используемых химических средств защиты растений, так и новых веществ;

- проводить указанную оценку в сравнительном плане с целью выбора наименее опасных пестицидов;

- вводить коррективы к нормативам и регламентам применения широко изученных веществ и обеспечить полезную информацию при регламентации использования новых пестицидов;

- устанавливать взаимосвязь индексов опасности пестицидов, применяемых в конкретном регионе, со здоровьем населения.

КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ КУЛЬТУР — ОСНОВА БЕЗОПАСНОСТИ ХИМИЗАЦИИ НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Е. А. Антонович

В настоящее время советскими гигиенистами совершенствованы принципиальные подходы к нормированию остатков пестицидов в различных средах; разработаны методические подходы к регламентации применения удобрений; рекомендованы нормативы допустимого содержания в продуктах питания практически всех широко применяемых пестицидных препаратов, опасных продуктов превращения азотсодержащих удобрений; рекомендованы ПДК пестицидов в других средах; в масштабах страны осуществляется текущий санитарный надзор и лабораторный контроль за применением химических средств в сельском хозяйстве.

Достижением гигиены применения пестицидов является отсутствие в стране проблемы острых отравлений этими веществами, а также постоянное снижение средних показателей загрязненности ими продуктов питания и других сред.

В то же время быстро изменяется химический состав среды обитания человека. В последние годы получены данные о закономерностях накопления, миграции, транслокации и трансформации химических веществ (пестицидов, минеральных удобрений и пр.) в окружающей среде, продуктах питания в процессе переработки продовольственного сырья, о суммарном содержании различных загрязнителей в суточном пищевом рационе, а также влиянии химических средств, используемых в технологии производства пищевых продуктов, на их качество. Все это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования методологии, на которой базируется разработка и эффективность определенных профилактических регламентов.

Современная технология выращивания сельскохозяйственных культур предусматривает использование комплекса химических средств разного назначения: инсектицидов, фунгицидов, нематоцидов, моллюскоцидов, гербицидов, рострегулирующих препаратов, различного типа удобрений и пр.

Это создает условия для накопления в окружающей среде, в частности в продуктах питания, и поступления в орга-

низм человека не одного, а комплекса химических соединений, используемых при выращивании различных культур.

Исходя из изложенного, нами с гигиенических позиций оценены химические системы, рекомендуемые к практическому использованию в технологии производства отдельных плодовых и овощных культур: яблоневых и абрикосовых садов, виноградников и пр.— в разных климато-географических зонах страны.

При гигиенической оценке химических систем защиты плодовых садов, рекомендуемых для Лесостепной зоны УССР, установлено наличие в яблоках остатков 7—9 химических веществ, среди которых находились действующие начала пестицидных препаратов разного назначения (хлорофос, фосфамид, соединения меди, цинеб и др.), а также продукты их превращения (ДДВФ, этилентиомочевина, этилентиурам-моносulfид, сера и пр.) [1].

В яблоках, обработанных по другой системе, испытывавшейся в Закарпатской области УССР, были найдены остатки шести химических веществ (в систему входило 11). При этом остатки трех из них (γ -ГХЦГ, ДДТ, ДДД) явились следствием загрязнения окружающей среды.

При испытании в этой же зоне третьей системы в яблоках разных сортов определены остатки трех из 14 примененных пестицидов.

Во всех случаях в структуре остатков наряду с исходным действующим веществом находили остатки более токсичных и опасных продуктов их трансформации.

Подобные данные получены и при гигиенической оценке утвержденных в Армянской ССР химических систем защиты абрикосов и виноградников (В. А. Давтян). В структуре плодов и ягод были найдены остатки цинеба и его производных, соединения меди и др. (4—5 веществ).

В процессе гигиенической оценки химических систем защиты плодово-ягодных культур установлена возможность влияния одних пестицидов на скорость и характер деструкции других. Например, введение в интегрированную химическую систему защиты плодовых садов в Лесостепной зоне УССР кельтана и карбофоса способствовало увеличению остатков производных цинеба.

Отмечена стабилизация остатков цинеба в ягодах винограда и увеличение в 2—6 раз концентрации в них опасного производного цинеба — этилентиомочевины под влиянием

медьсодержащих соединений; в то же время медьсодержащие препараты повышали деструкцию в плодах фосфорорганического пестицида — антио.

Важно подчеркнуть, что многие пестициды выдерживают довольно жесткие условия технологической и кулинарной обработки, в результате чего могут поступать в организм человека с суточным рационом.

Так, суточные образцы белковых изолятов, полученные из жмыха семян томатов, жмыха зародышевого продукта кукурузы, шрота льна и др. продуктов, содержали остатки 5—6 химических веществ — пестицидов и их производных, примененных для предпосевной обработки семян и опрыскивания вегетирующих растений указанных культур.

Анализ собственных исследований и данных литературы свидетельствует о наличии в отдельных группах пищевых продуктов до 9—13 химических веществ.

Анализ фактической загрязненности пищевых продуктов пестицидами в некоторых регионах показывает, что в отдельных их группах может содержаться несколько пестицидов одного и того же и разных химических классов. Так, например, в ягодах, фруктах и овощах встречаются ДДТ и его производные, ГХЦГ, хлорофос, ДДВФ, метафос, цинеб и продукты его трансформации, соединения меди и др.; в мясе, рыбе, молоке, яйцах, меде обнаруживаются остатки ДДТ, ГХЦГ, хлорофос, соединения ртути и др., в рыбьем жире — γ -ГХЦГ, о, р-ДДЭ, р, р-ДДЭ, р, р-ДДД, гексахлорбензол.

Остатки каждого из упомянутых пестицидов не превышали допустимых пределов.

По данным службы FDA (США), в молочных продуктах обнаруживаются остатки девяти хлорорганических соединений, а также мышьяк, бромиды, кадмий и пр. химические вещества. В зерне хлебных злаков найдено восемь хлорорганических и три фосфорорганических соединения. Многие продукты питания загрязнены свинцом и кадмием [2].

В результате широкого применения удобрений, особенно азотсодержащих, отмечается накопление в продуктах питания их компонентов и производных. По данным литературы, происходит увеличение содержания нитратов в картофеле, капусте, огурцах, столовой свекле [3]. Известно, что нитраты являются источником накопления нитритов, а последние участвуют в процессе образования более токсичных и высокоопасных нитрозосоединений.

Имеются данные об опасности возможного взаимодействия пестицидов и минеральных удобрений. В результате взаимодействия производных карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовой кислот с нитритами могут образовываться канцерогенные нитрозосоединения.

Следует иметь также в виду, что в продукты питания могут поступать и другие химические вещества разного назначения, используемые в процессе их переработки, консервирования и пр. Количество различных видов добавок в пищевые продукты в отдельных странах составляет сотни веществ [4].

В современных условиях производства продуктов питания в них могут накапливаться действующие начала пестицидных препаратов разного назначения (инсектициды, акарициды, фунгициды, гербициды и др.); соединения, входящие в пестицидные препараты в виде примесей и вспомогательных веществ, продукты трансформации и взаимодействия пестицидных препаратов и компонентов минеральных удобрений, продукты конъюгации и взаимодействия пестицидов с естественными компонентами тканей растений и сельскохозяйственных животных, пищевые добавки и пр. Это обстоятельство выдвигает перед гигиенистами ряд важных задач научного и практического характера.

Совершенно очевидно, исходя из современного опыта токсикологии и фармакологии, что регламентация каждого в отдельности вредного вещества, могущего попасть в продукты питания, не может обеспечить их безопасность для потребителей. Одним из реальных путей обеспечения безопасности пищевых продуктов является гигиеническая оценка всей технологии их производства, которая должна включать следующие этапы:

- составление научно обоснованных с позиции гигиены интегрированных систем защиты растений с учетом биологической активности и стабильности входящих в них химических препаратов (пестицидов разного назначения, удобрений и др.);

- определение количественного содержания в продуктах питания химических веществ, используемых в процессе их производства;

- регламентация суммарного содержания наиболее часто обнаруживаемых в продуктах питания комплексов химических соединений различного назначения;

разработка подходов к контролю за содержанием остатков вредных веществ в продуктах питания.

При составлении таких систем должно принимать во внимание наличие у химических соединений свойств потенциальных мутагенов, канцерогенов и др. Такие препараты не должны сочетаться в системе с себеподобными, а применение их может быть допущено лишь в ранние периоды вегетации растений с таким расчетом, чтобы исключить остатки в пище.

В процессе этой работы следует не упускать из виду возможность:

1. Образования опасных продуктов трансформации (метаболитов, конъюгатов и др.) исходных соединений как в окружающей среде, так и в процессе технологической и кулинарной переработки пищевого сырья.

2. Изменения пищевой ценности продуктов питания с потерей ими полезных свойств.

Необходимо учитывать то обстоятельство, что направленность и степень выраженности изменений химического состава продуктов питания могут быть не однотипными при воздействии на растительный или животный организм отдельных химических веществ и их комплекса, что также свидетельствует о целесообразности гигиенической оценки химических систем защиты растений в целом.

Важным звеном в деле профилактики влияния химизации народного хозяйства на здоровье населения является разработка доступных и целесообразных методов контроля за применением химических средств в сельскохозяйственном производстве и пищевой промышленности. Учитывая многочисленность этих средств, следует выделить те из них, которые подлежат или не подлежат контролю. Особые требования должны быть установлены для продуктов, используемых в детском и диетическом питании.

Известно, что наши знания о биологической активности тех или иных веществ, внедряемых в производство, всегда относительно. Поэтому допуск наличия в пище большинства из них всегда связан с долей риска. Это положение особенно тревожит в связи с возможным воздействием чужеродных веществ (пестицидов, компонентов минеральных удобрений, пищевых добавок и пр.) на организм ребенка, особенно раннего возраста, когда только формируются органы и системы, высока интенсивность и лабильность обменных процессов, несовершенны процессы обезвреживания.

Поэтому гигиеническая оценка всей технологии производства продуктов питания с вытекающими отсюда профилактическими рекомендациями должна быть внедрена в первую очередь на ныне создающихся агропромышленных комплексах, где возможно проведение такой работы.

При решении вопроса о допуске того или иного чужеродного вещества в продуктах питания следует исходить из того, что количество их должно быть сокращено до минимума, а преследуемая цель не может быть достигнута с помощью других агротехнических, технологических и прочих приемов и способов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонович Е. А. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 11, т. 2. М., 1977, с. 8—14.
2. Manske D. D., Johnson R. D. Pesticides Monitoring Journal. 1977, March, vol. 10, N 4, p. 134—148.
3. Роома М. Я., Яковлева Е. С., Лутсоя Х. И. В кн.: Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов: Тез. докл. респ. симп. Таллин, 1980, с. 161—163.
4. Росивал Л., Энгст Р., Соколай А. Посторонние вещества и пищевые добавки в продуктах. М.: Лег. и пищ. пром-сть, 1982.

ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА ПРИ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ

В. В. Станкевич

Многочисленные данные, накопленные по гигиене применения полимерных материалов в различных областях народного хозяйства и быта, позволяют сформулировать основные закономерности образования химических вредностей при использовании готовых изделий и наметить пути реализации рациональных профилактических мероприятий. Важнейшим положением является то, что пластмассы представляют собой многокомпонентную сложную систему, состоящую из нескольких, а иногда 10—20 исходных ингредиентов — непрореагировавших мономеров, низкомолекулярных продуктов синтеза (эмульгаторов, катализаторов, растворителей, инициаторов) или специальных веществ, вводимых в композицию для при-

дания ей необходимых свойств (платификаторов, стабилизаторов, красителей, наполнителей, антистатиков и др.). Наконец, в составе пластмасс могут содержаться продукты, образующиеся в результате деструкции композиции. Поэтому при получении полимерных материалов используются соединения, принадлежащие к различным классам, обладающие широким спектром воздействия на организм. Практически все пластмассы в силу их химической природы могут быть источником выделения химических соединений в окружающую среду. Их качественный и количественный состав определяется рецептурой, глубиной и особенностями реакций (полимеризации или поликонденсации), протекающих в процессе получения и переработки композиции, а также условиями эксплуатации изделий.

Гигиеническая значимость соединений, используемых при получении пластмасс, неравнозначна и зависит от их химического строения, биологической активности и миграционной способности. Следует указать и на сложности контроля за степенью загрязненности объектов окружающей среды при эксплуатации готовых изделий.

Важнейшим этапом в цепи профилактических мероприятий является, прежде всего, рациональный подбор компонентов полимерной композиции с учетом физико-химических свойств, технологических показателей и характеристик опасности (миграционная способность в различные среды, биологическая активность).

В указанном плане ведущую роль играют сведения, характеризующие токсичность соединения, его кумулятивные свойства, возможность развития аллергических реакций, мутагенного, тератогенного, бластомогенного, эмбриотоксического эффектов, т. е., другими словами, биологическую активность. Несомненно, значение имеют растворимость веществ в различных средах, летучесть и т. п. С этих позиций все соединения могут быть разделены на допустимые и недопустимые к использованию в полимерных материалах, применяемых в строительстве, питьевом водоснабжении, пищевой промышленности, для изготовления одежды и обуви. К первой группе мы отнесли ряд продуктов, свойства которых хорошо известны, а практика применения показала их безвредность,— крахмал, растительное масло, мел, глицерин, высоко очищенное вазелиновое масло и т. п. Как правило, они могут вводиться в полимерную композицию без ограничения. Однако большин-

ство соединений, используемых при получении полимерных материалов, обладает биологической активностью. Поэтому они могут быть допущены к использованию с определенными ограничениями.

В настоящее время в гигиене применения полимерных материалов в полной мере утвердился принцип гигиенического нормирования с позиций количественной оценки химических веществ. Признано, что нормирование содержания вредных веществ в воздухе жилищ, питьевой воде, пищевых продуктах нецелесообразно. Действительно, на практике контроль за содержанием химических соединений в объектах окружающей среды, возможность эффективного воздействия на процесс миграции при эксплуатации полимерных материалов затруднены. Поэтому гигиеническая регламентация полимерных материалов осуществляется путем оценки значимости определенного уровня вредных веществ на стадии изготовления или вскоре после выпуска изделий. Гигиеническому нормированию, как правило, подлежат соединения, представляющие значительный удельный вес в полимерном материале и обладающие выраженной биологической активностью, — мономеры, пластификаторы, отвердители, ускорители вулканизации и т. д. В настоящее время при гигиеническом нормировании ингредиентов полимерных материалов определяют: основную схему исследований с учетом назначения полимерного материала, выбор животных, условия моделирования эксперимента и т. п. Показана возможность расчета регламентов на основе ведущих параметров токсичности и существующих нормативов в других областях гигиены. Это позволило разработать более 150 допустимых уровней (ДУ) выделения вредных веществ в воздух и воду, более 60 допустимых количеств миграции (ДКМ) компонентов пластмасс из резин в модельные среды, которые утверждены Министерством здравоохранения СССР. Между тем известно, что не все ингредиенты, входящие в состав полимерных материалов, целесообразно нормировать. Это вытекает из того, что часть технологических добавок (стабилизаторы, красители и т. п.) вводят в полимерную композицию в незначительных количествах. Например, катализаторы обычно составляют 0,1—0,2%; стабилизаторы — 1—3% общей массы изделия. Естественно, миграция этих соединений в различные среды, как правило, отмечается на низком уровне, не представляющем опасности. Не случайно для изготовления резин, контактирующих с пи-

шевыми продуктами, в настоящее время используют более 90 различных соединений — каучуки, латексы, вулканизирующие агенты и т. д. Между тем при гигиенической оценке эластомеров в модельных средах в зависимости от рецептуры изделия определяется и регламентируется 26 соединений. При получении поливинилхлоридных материалов используется более 150 различных видов сырья, тогда как нормируется во внешней среде мономер винилхлорид и ряд пластификаторов — менее 10 соединений. Указанные примеры можно было бы продолжить.

Специфика полимерных материалов определяет возможность регламентации компонентов полимерных материалов путем их стандартизации, т. е. путем ограничения содержания в композиции. Это вытекает из того положения, что между количеством химических соединений в полимерном материале и уровнями их миграции существует прямая зависимость. Например, при содержании остаточного мономера — полистирола в композиции на уровне 0,1% наличие его в модельных средах, как правило, не превышает гигиенического норматива — 0,01 мг/л. Аналогичная картина наблюдается с мономером винилхлоридом. В тех случаях, когда его в изделии содержится до 1 мг/кг, отмечается миграция в пределах гигиенического норматива. Стандартизации подлежат некоторые мономеры, а также различные технологические добавки, которые в незначительных количествах вводят в полимерный материал для придания ему необходимых заданных свойств (стойкость при переработке, устойчивость к факторам окружающей среды) и обладают низкой биологической активностью.

Серьезное внимание должно быть обращено на стандартизацию сырья с учетом степени его чистоты, ограничения содержания в нем примесей. Так, установлено, что полиэтиленовые, полистирольные пленки, изготовленные из сырья 2-го и 3-го сорта, стиролдивинилбензолные смолы, полученные на основе технического дивинилбензола, вызывали нарушение органолептических показателей контактирующих с ними модельных сред и увеличивали интенсивность миграции окисляющихся и бромлирующихся веществ.

Накопленный опыт показал, что стандартизация содержания в полимерной композиции мономера и технологических добавок ориентирует промышленность на получение изделий,

отвечающих заданным свойствам и гигиеническим требованиям.

Большое значение в указанном отношении имеют утверждаемые списки сырья (смола и других химических веществ), которое по своим физико-химическим свойствам, чистоте, токсикологической характеристике и другим биологическим эффектам может быть использовано при получении полимерных материалов, применяемых в различных областях народного хозяйства и в быту (например, «Список ингредиентов, разрешенных для изготовления резин, контактирующих с пищевыми продуктами»). В этих документах приводится перечень соединений с указанием для них соответствующей нормативно-технической документации, содержание максимальных количеств продуктов, которые могут быть использованы с учетом требований гигиены и технологии.

При регламентации полимерных материалов необходимо также учитывать возможность образования в процессе их получения и переработки новых соединений, отличающихся по своему воздействию на организм от исходных продуктов синтеза. Например, в результате термоокислительной деградации полиэтилена образуется формальдегид; при вулканизации резин — моноэтиланилин (из этилфенилдитиокарбамата цинка), диметилдитиокарбамат (из тетраметилтиурамдисульфида) и т. д. Решение данной проблемы лежит, прежде всего, в понимании химизма реакций, протекающих в полимерном материале в процессе его получения и переработки в изделие.

При определении «опасности» полимерных материалов с учетом кинетики выделения химических веществ (в основном по экспоненциальной кривой) должно приниматься во внимание назначение изделий. Так, из пластмасс, предназначенных для длительного применения, — в строительстве, водоснабжении, для изготовления одежды и обуви, в пищевой промышленности (шланги, различные емкости, детали оборудования и т. д.) — уровень поступающих из них в окружающую среду химических веществ со временем понижается. Это явление с позиций гигиены представляется, несомненно, благоприятным. Из упаковочных материалов для продуктов питания, имеющих разовое назначение, миграция химических веществ в пищевой продукт происходит непрерывно от начала затаривания до момента потребления. В этом случае возникает возможность максимального перехода химических соединений из упаковки в пищевые продукты.

Выдвигаемые положения реализованы в утвержденных Министерством здравоохранения СССР гигиенических норма- тивах, в ряде стандартов на полимерные материалы, переч- нях полимерных материалов, разрешенных для использова- ния в строительстве, питьевом водоснабжении, пищевом машиностроении.

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ РАБОТЫ С НОВЫМИ ПЕСТИЦИДАМИ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

**Е. Н. Буркацкая, В. И. Великий, В. Ф. Витер,
В. Н. Карпенко, И. Л. Медведь, В. Н. Оськина,
Е. А. Радзиевская**

(Киевский НИИ гигиены труда и профзаболеваний)

Сопоставление условий труда при применении пестицидов в двух климатических зонах УССР, одна из которых специа- лизирована преимущественно на выращивании сахарной свек- лы и зерновых культур, вторая — на выращивании винограда и плодовых культур, выявило существенные различия как в применяемых препаратах, периодичности работ, общей их длительности, так и в профессиональном и половом составе работающих. В первом случае работы начинаются в ранневе- сенний период с протавливания семян путем использования главным образом ртутьорганических соединений. Основной контингент работающих — члены полеводческих бригад, пре- имущественно женщины. Обработки пестицидами вегетирую- щих растений проводятся хлор-, фосфорорганическими и др. пестицидами, большой удельный вес занимают гербициды. Контакт с пестицидами периодический, с перерывами 1—2 недели.

При выращивании плодовых культур и винограда работа- ющие не имеют контакта с ртутьорганическими соединениями, применяются в большом количестве медь-, железосодержащие фунгициды, гербициды используются мало. Основная профес- сия — механизаторы, преобладают — мужчины. Общее время работы с пестицидами более продолжительное, перерывы в работе короткие, часто 2—3 дня.

Третий вариант режима работы с пестицидами — исполь- зование их на культурах, выращиваемых в условиях защи- щенного грунта. Если в первых двух случаях чаще всего

применяется изолированно тот или иной препарат и на обработку посевов уходит несколько дней (за исключением тех условий защиты растений, когда требуется применение сложных препаратов, специально выпускаемых промышленностью, или использование смесей, готовящихся непосредственно в хозяйствах), на защищенном грунте, как правило, в один и тот же день используются 2—3 и больше препаратов разных классов с различными токсикологическими характеристиками. Высокая температура и влажность воздуха способствуют ускоренному развитию насекомых и болезней, в связи с чем повышаются нормы расхода пестицидов (в 2—3 раза) и увеличивается кратность обработок (в 5—7 раз) по сравнению с принятым технологическим процессом выращивания сельскохозяйственных культур на открытом грунте. Имеется большая опасность вторичного загрязнения воздуха рабочей зоны вследствие поступления пестицидов из почвы, растений и других объектов окружающей среды.

При существенных различиях в условиях труда разных профессиональных групп, работающих с пестицидами при выращивании растений на открытом и закрытом грунте, имеется ряд общих черт: периодичность контакта с вредными веществами (интермиттирующее влияние), воздействие колеблющихся концентраций, комбинированное действие нескольких пестицидов (одновременное или последовательное), разнообразие производственных операций, выполняемых одними и теми же лицами. Перечисленные факторы затрудняют оценку условий труда работающих с пестицидами по принятым в гигиене труда критериям (тяжесть, напряженность, вредность), затруднительно это сделать и по содержанию пестицидов в рабочей зоне путем периодического отбора нескольких проб воздуха и сопоставления выявляемых количеств с ПДК.

Назрела необходимость в усовершенствовании методических подходов при оценке условий труда. В частности, для выявления ингаляционной опасности требуется переход к использованию индивидуальных пробоотборников воздуха, что позволит установить общую дозу пестицида, способную проникнуть в организм за весь рабочий день при выполнении различных производственных операций.

Изучение особенностей интермиттирующего действия 12 пестицидов, относящихся к различным химическим классам (в том числе ряда новых — пиримор, вернам, бетанал, дикре-

зил и др.), показало, что при прерывистом влиянии возможно усиление интоксикаций по сравнению с непрерывным (ежедневным) поступлением их в организм ингаляционным и пероральным путем. Это свидетельствует о возрастании степени «профессионального риска» при работах с пестицидами в условиях сельского хозяйства.

В последние годы осуществляется переход к новым формам пестицидов (концентрированные эмульсии для малообъемного и ультрамалообъемного опрыскивания, гранулированные препараты, жидкие фумиганты почвы и др.) и соответственно — к новым способам их применения.

Все большее значение в химической защите растений от вредителей, болезней и сорняков приобретает способ внесения пестицидов в почву в виде гранул и жидкостей взамен традиционных обработок вегетирующих растений с помощью авиа-, тракторной и др. аппаратуры. Говоря о переходе к использованию гранулированных форм пестицидов, следует отметить, что в этой форме уже выпускается (или намечено к выпуску) более 20 соединений. Производственные и лабораторные исследования показали, что при оценке условий труда с пестицидами и для обоснования рациональных мер профилактики интоксикаций важно учитывать наряду с абсолютной токсичностью такие показатели, как летучесть, препаративная форма, скорость и пути метаболизма, поведение в системе почва—растение—воздух и т. д. Случаи отравлений на участках, ранее подвергавшихся обработке пестицидами, при отсутствии или минимальных количествах исходных веществ в воздухе и других объектах окружающей среды служат подтверждением важной роли метаболитов и продуктов взаимодействия пестицидов с минеральными удобрениями. Например, исследования последних лет показали, что новый инсектицид-нематодид фурадан при использовании в гранулированной форме на сахарной свекле перестает определяться в атмосферном воздухе над полем уже на 30—40-й день после внесения одновременно с севом семян, в то время как его метаболиты (известно и выделено 5 метаболитов различной степени токсичности) выявляются в воздухе вплоть до сбора урожая (120—140 дней после внесения).

Повсеместный, на разных культурах и в различных зонах, переход на внутрпочвенное внесение пестицидов возможен только при наличии соответствующих типов аппаратуры. Как показали проведенные исследования, для этих целей нередко

используется переоборудованная в хозяйствах, а не серийно выпускаемая техника: для внесения гранулированных пестицидов — тукосеялки, жидких фумигантов почвы — снятый с производства аппарат «Магарач» и др. Проводимая гигиеническая оценка условий труда в этих случаях имеет узконаправленный характер. Полученные результаты не могут быть использованы для разработки мероприятий по их улучшению, рационализации используемых механизмов и т. д.

Среди вопросов обеспечения безопасности работ с пестицидами актуальным остается дальнейшее изучение условий протравливания семян, которое во многих случаях осуществляется децентрализованным способом (непосредственно в хозяйствах).

В настоящее время указанный выше вид работ проводится на комплексах протравливания и хранения семян либо на пунктах химизации. Технология обеззараживания семенного материала на данных объектах позволяет внедрить комплексную механизацию основных процессов с минимальным перемещением обработанных протравителем семян, герметизировать оборудование и т. д., а также имеет преимущество с гигиенической точки зрения (высвобождает значительное количество работающих, исключает трудоемкие производственные операции, выполняемые вручную, позволяет значительно снизить уровни неблагоприятных производственных факторов и др.) и экономической — своевременно протравливается весь семенной материал, повышается качество обработки семян.

При существенных различиях в условиях труда разных с использованием в качестве основного протравителя гранозана все большее распространение получают смеси его с другими соединениями: витавакс, ТУР, гептахлор, бенлат и т. д. Эти и другие комбинированные препараты находят широкое применение в практике защиты растений, что выдвигает задачи, с одной стороны, изучения особенностей действия на организм двойных, тройных и более смесей, с другой — разработки химических методов, пригодных для условий одновременного содержания в воздухе и других объектах нескольких пестицидов, а также их метаболитов, минудобрений, продуктов взаимодействия. Отсутствие таких методов не позволяет с достаточной степенью достоверности оценивать условия труда, обосновывать меры профилактики и лишает санитарную практику надежных методов контроля.

Гигиеническое обоснование рациональных условий работы с новыми пестицидами возможно только при учете всего многообразия факторов, характерных для сельскохозяйственного производства, своевременной гигиенической оценки внедряемых препаративных форм и технологий, усовершенствования практики гигиенического нормирования пестицидов и повышении качества санитарного надзора за условиями труда.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ

А. В. Болотный

В комплексных системах защиты растений использование пестицидов занимает в настоящее время ведущее место. Ассортимент препаратов, применяемых на ведущих сельскохозяйственных культурах в течение одного вегетационного периода, включает десятки пестицидов, относящихся к различным классам химических соединений. Так, в садах и на виноградниках разрешено производственное или опытно-производственное применение более 80 препаратов, среди которых инсектоакарициды составляют 50—52%, фунгициды — 37—38%, гербициды — 10—11%. На хлопчатнике применяется более 60 препаратов, из них 63% — инсектоакарициды, 5% — фунгициды, 21% — гербициды, 11% — дефолианты и десиканты. Количество обработок ряда сельскохозяйственных культур в течение сезона может достигать десяти и более. Широко используются также и смеси препаратов различного назначения. Это неизбежно приводит к загрязненности окружающей среды.

Кроме того, имеются существенные различия в технологии применения пестицидов в различных отраслях сельскохозяйственного производства, что обуславливает неодинаковый характер первичного распределения препаратов в объектах среды.

В современных условиях применения пестицидов в сельскохозяйственном производстве существует потенциальная опасность как комплексного, так и комбинированного воздействия различных химических соединений на организм человека. Неблагоприятное воздействие пестицидов и продуктов их деградации на организм может значительно усиливаться при суммировании и потенцировании токсического эффекта.

Все это диктует необходимость осуществления комплексной гигиенической оценки (с позиций общей гигиены) существующих систем химической защиты ведущих сельскохозяйственных культур, разработки мер профилактики по предотвращению их неблагоприятного воздействия на здоровье населения, а также мероприятий по уменьшению загрязненности пестицидами окружающей среды.

Гигиеническая оценка систем защиты растений должна включать пять основных этапов.

Первый включает ознакомление с ассортиментом пестицидов, включенных в систему химической защиты тех или иных сельскохозяйственных культур, нормами расхода, кратностью обработок, чередованием и сроками применения препаратов в течение вегетационного периода, способами и методами обработок и т. д. При оценке системы защиты однолетних культур следует учитывать также применение стойких пестицидов на основных предшественниках в прошлые годы. Ознакомление с системой применения пестицидов и ее анализ дает возможность разработать программу исследований. При составлении программы особое внимание следует уделять поведению пестицидов и продуктов их деструкции в окружающей среде, кроме того, для систем защиты технических культур — вопросам гигиены труда, а продовольственных — и вопросам гигиены питания.

Второй этап включает изучение поведения пестицидов в окружающей среде, изучение условий труда при применении препаратов и выполнении ручных или механизированных работ на обработанных площадях, исследование фактического содержания химических средств защиты растений в собранном урожае, а также их влияние на пищевую ценность растительных продуктов.

Известно, что характер поведения пестицидов в окружающей среде во многом зависит от первичного их распределения среди различных объектов. Согласно полученным нами данным, при опрыскивании инсектицидами садов, виноградников, сахарной свеклы и овощных культур наблюдаются значительные непроизводительные расходы пестицидов за счет их сноса на прилегающие площади, а также рассеивания препаратов в атмосфере. При применении гербицидов непроизводительные расходы были значительно ниже, а при внесении гранулированных пестицидов в почву они практически отсутствовали. В связи с этим очень важным является изучение пер-

вичного распределения пестицидов в окружающей среде в зависимости от типа опрыскивательной аппаратуры, метеорологических факторов, норм расхода препаратов, фазы развития растений и др. факторов.

Как было отмечено выше, на многих культурах разрешено применение значительного количества различных пестицидов. Естественно, что исследовать поведение каждого соединения в окружающей среде чрезвычайно трудно. Поэтому необходимо предусмотреть изучение в динамике уровня и длительности сохранения в почве, растениях и воздухе только наиболее стойких и токсичных пестицидов, а также их метаболитов. Длительность сохранения остальных пестицидов в окружающей среде можно установить расчетным путем.

При изучении фактического содержания пестицидов и продуктов их деструкции в собранном урожае наряду с применяемыми препаратами необходимо определять в растениях и почве стойкие хлорорганические соединения (ДДТ, ГХЦГ и др.), а при возможности — и ртутьорганические.

Согласно многочисленным данным литературы, применение отдельных пестицидов в сельском хозяйстве может оказывать влияние на пищевую ценность растительных продуктов. Это диктует необходимость изучения влияния комплекса пестицидов, применяемых в системах защиты продовольственных культур, на уровень содержания витаминов, белка, сахара и др. в съёмном урожае.

Следует особо подчеркнуть, что в условиях современного сельскохозяйственного производства неблагоприятному воздействию пестицидов могут подвергаться не только лица, непосредственно занятые применением пестицидов (заправщики, трактористы и др.), но также и значительные контингенты работающих, занятых выполнением ручных или механизированных работ на обработанных пестицидами площадях. Данные исследований показывают, что через 2—3 дня после обработки пестицидами виноградников и других сельскохозяйственных культур уровень содержания препаратов в воздухе зоны дыхания не превышает ПДК. Вместе с тем, при выполнении ручных работ по уходу за виноградной лозой через 3—8 суток после применения фосфорорганических пестицидов наблюдалось достоверное снижение активности холинэстеразы и ее изоферментов в крови работающих. Характер изменений активности холинэстеразы и ее изофермен-

тов в крови работающих зависел от длительности контакта с пестицидами.

Выявленные изменения активности холинэстеразы и ее изоферментов в крови у виноградарей при незначительном загрязнении пестицидами воздуха рабочей зоны можно объяснить комплексным воздействием препаратов на организм, т. е. одновременным их поступлением через органы дыхания и открытые кожные покровы. В связи с этим чрезвычайно важной становится задача изучения условий труда при гигиенической оценке систем защиты растений с учетом комплексного и комбинированного воздействия пестицидов на организм работающих.

При изучении условий труда следует предусмотреть исследования загрязнения пестицидами и продуктами их деструкции открытых кожных покровов и одежды работающих, а также уровней загрязненности воздуха зоны дыхания при проведении ручных и механизированных работ по уходу за растениями в разные сроки после обработки. О возможном отрицательном влиянии пестицидов на здоровье работающих судят по изменению специфических показателей воздействия препаратов на организм. При работе с фосфорорганическими пестицидами наряду с определением активности холинэстеразы следует также изучать и активность ее изоферментов.

Для обоснования сроков безопасного выхода людей на обработанные пестицидами участки сопоставляют суммарные дозы препаратов, поступающие через органы дыхания и кожные покровы в организм, с допустимыми суточными дозами пестицидов для человека. Время, в течение которого суммарное количество пестицида, поступающее в организм работающих, снизится до суточной безвредной дозы принимается за срок выхода людей на обработанные участки.

На третьем этапе сопоставляются уровни фактического содержания пестицидов в растениях, воздухе и почве с действующими нормативами. Расчетным путем устанавливается фактическая суммарная доза каждого пестицида, поступающего различными путями в организм, с допустимой суточной дозой для человека.

Четвертый этап включает исследования по изучению влияния пестицидов на здоровье определенных профессиональных групп работников сельского хозяйства (свекловодов, виноградарей, садоводов и др.). Наибольшую информацию можно получить при проведении углубленных медицинских осмот-

ров контингентов работающих с использованием биохимических, физиологических и других методов исследований. Однако проведение таких обследований в динамике встречает большие затруднения.

Изучение обращаемости работающих за медицинской помощью также позволяет получить необходимые сведения о состоянии здоровья работников сельского хозяйства. Вместе с тем при использовании данного метода необходимо учитывать специфику медицинского обслуживания сельского населения. Так, значительную часть работников сельского хозяйства наряду с участковыми и центральными районными больницами обслуживают и фельдшерско-акушерские пункты, где не всегда имеется возможность точной постановки первичного диагноза. Это затрудняет сбор информации по обращаемости населения за медицинской помощью. Важную информацию можно получить при анализе заболеваемости с временной утратой трудоспособности, тем более, что в настоящее время социальное страхование распространяется не только на рабочих совхозов, но также и на колхозников. Использование данного показателя позволит получить в динамике сведения об уровне и структуре заболеваемости на 100 работающих в зависимости от пола, возраста, стажа работы, профессии, сезонов года и т. д. При этом с помощью дисперсионного анализа важно определить влияние общего расхода пестицидов и отдельных препаратов, используемых в системах защиты растений, на характер заболеваемости работников сельского хозяйства.

Следует отметить, что при изучении состояния здоровья работников сельского хозяйства в условиях применения пестицидов возникают значительные трудности в определении контрольной группы. Так, включение в контрольную группу работников животноводства нежелательно вследствие того, что в данной отрасли сельского хозяйства также применяются пестициды и имеются другие профессиональные вредности. Условия труда работников бухгалтерий, детских дошкольных учреждений и др. значительно отличаются от условий работы растениеводов. В связи с этим в качестве контроля предлагается использовать исходный уровень заболеваемости определенных контингентов работников сельского хозяйства в годы использования старых систем защиты сельскохозяйственных культур. Контролем также может служить заболеваемость с временной утратой трудоспособности одно-

родных профессиональных групп в хозяйствах с малыми расходами пестицидов на 1 га сельскохозяйственных культур.

Завершающим этапом комплексной гигиенической оценки химических систем защиты основных сельскохозяйственных культур является анализ полученных результатов исследований и разработка мер профилактики по охране здоровья населения и уменьшению загрязнения пестицидами окружающей среды.

При установлении неблагоприятного воздействия пестицидов на организм работающих, накопления препаратов и их метаболитов в окружающей среде и растительных продуктах, высокого (превышающего допустимые суточные дозы для человека) фактического содержания пестицидов в разных средах и т. д. вносятся изменения в систему химической защиты растений. Прежде всего, пересматривается ассортимент используемых пестицидов, очередность и сроки их применения в течение вегетационного периода. Использование наиболее стойких соединений следует предусматривать в начальный период вегетации. При необходимости — уменьшаются нормы расхода и кратность обработок. Рекомендуется использование технологий применения пестицидов, обеспечивающих улучшение условий труда работающих и уменьшение загрязненности окружающей среды. Пересматриваются существующие сроки последних обработок после применения пестицидов и сроки безопасного выхода людей на обработанные участки для проведения ручных и механизированных работ по уходу за растениями.

Комплексный подход к гигиенической оценке химических систем защиты сельскохозяйственных культур позволяет оценивать реальную опасность применения пестицидов для человека и разработать меры профилактики по предотвращению возможного неблагоприятного их воздействия на здоровье населения.

ОСОБЕННОСТИ МИГРАЦИИ ПЕСТИЦИДОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НА ОРОСИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ

Н. А. Попович

(Киевский институт усовершенствования врачей)

Орошение и химизация сельского хозяйства призваны сыграть важную роль в решении Продовольственной программы страны. Широкое использование на орошаемых ландшаф-

гах пестицидов приводит к усилению циркуляции и миграции их в объектах окружающей среды, повышает опасность их для здоровья человека [1—3].

Существующие санитарные правила и регламенты по применению пестицидов в сельском хозяйстве не учитывают специфики условий орошаемого земледелия, где имеется широкая сеть водоемов и водотоков, искусственное увлажнение почвы, высокий уровень стояния грунтовых вод, строительство и эксплуатация дренажей и ряд других факторов, существенно влияющих на судьбу пестицидов.

В натуральных и экспериментальных условиях изучено поведение *сим*-триазиновых гербицидов в системах почва—вода при применении на различных оросительных системах. Первой особенностью поведения *сим*-триазиновых гербицидов в орошаемой почве по сравнению с богарным земледелием является усиление миграции по профилю. Способствуют этой миграции периодические поливы, а глубина передвижения пестицида зависит от типа почв и химической структуры препарата при прочих равных условиях (таблица 1).

Таблица 1

Миграция *сим*-триазиновых гербицидов в орошаемых почвах, см

Тип почвы	% гумуса	Симазин	Атразин	Прометрин
Черноземные	3,8	50	40	50
Каштановые	2,5	80	60	90
Песчаные	1,1	130	100	130

Второй особенностью поведения указанных гербицидов является снижение процессов их деградации в подпахотных горизонтах почвы. Так, длительность обнаружения прометрина составляла 250 дней, атразина — 360, а симазин обнаруживали в почве спустя 1,5 года после применения. Аналогичное явление в глубоких почвенных горизонтах наблюдается и для других пестицидов — ДДТ, ГХЦГ, 2,4—Д-кислоты [4] и объясняется изменением биотических и абиотических процессов в этих условиях. Следует отметить, что стабильность *сим*-триазинов в почве зависит от их химической структуры (таблица 2).

Таблица 2

Стабильность сим-триазинов почве, сут

Гербицид	Стабильность
Симазин —	Свыше 540
2-хлор-4,6-бис(этиламино)-сим-триазин	
Атразин —	360
2-хлор-4-этиламино-6-изопропиламино-сим-триазин	
Прометрин —	
2-метилтио-4,6-бис(изопропиламино)-сим-триазин	250

Разница в скорости деградации между симазинном и атразином, последний менее стабильный, объясняется за счет асимметрии боковых цепей молекулы атразина.

Изучено поведение ГХЦГ в элементах оросительных систем. Препарат мигрирует в грунтовые и межпластовые водоносные горизонты. Концентрации ГХЦГ в воде колебались на уровне тысячных и десятитысячных мг/л, однако во всех случаях содержание α -изомера превалировало по сравнению с γ -ГХЦГ.

Подобная закономерность распределения изомеров ГХЦГ выявлена нами и в пищевых продуктах, выращенных на поливных землях (таблица 3).

Таблица 3

Соотношение изомеров ГХЦГ в растительных продуктах и фураже

Исследуемый объект	Количество проб	Соотношение в частях	
		γ -ГХЦГ	α -ГХЦГ
Пшеница	45	1	4
Солома	36	1	3
Морковь	27	1	3
Картофель	18	1	4
Свекла	73	1	9
Рис	28	1	7

Увеличение содержания α -изомера ГХЦГ в воде и в урожае по сравнению с γ -ГХЦГ объясняется большей персистентностью первого. Стабильность α -изомера объясняется, по-видимому, тем, что в его молекуле больше атомов хлора, расположенных в экваториальном положении, по сравнению с γ -изомером, где большинство атомов хлора имеют аксиальное положение. В химии известен факт, что экваториально расположенные атомы менее реакционно способны, поэтому α -ГХЦГ более стабилен. Несмотря на то, что в отечественных инсектицидных препаратах (ГОСТ 19183—73) на каждые 9 весовых частей γ -ГХЦГ приходится только 1 весовая часть α -ГХЦГ, применение такого 90%-ного γ -ГХЦГ в орошаемом земледелии приводит к накоплению в воде и продуктах питания главным образом α -изомера.

Приведенные результаты исследований позволяют заключить следующее.

С целью предупреждения загрязнения почвы и подземных вод необходимо исключить применение симазина на орошаемых почвах. Во избежание загрязнения подземных водоносных горизонтов и растительных пищевых продуктов стабильным α -ГХЦГ целесообразно полное исключение его из состава инсектицидных препаратов на основе γ -ГХЦГ. Экономическая и экологическая необходимость организации такого производства доказана ранее [5; 6]. Практическое решение указанных задач является одним из мероприятий по охране окружающей среды от загрязнения пестицидами ареалов орошаемого земледелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Якубова Р. А. В кн.: Вопросы гигиены и токсикологии пестицидов: Тр. научн. сессии АМН СССР. М., Медицина, 1970, с. 228—231.
2. Соколов М. С. и др. Судьба в ландшафте гербицидов, используемых для прополки риса. Пушкино-на-Оке, 1974, 21 с. (Препринт, Академия наук СССР. Ин-т агрохимии и почвоведения).
3. Попович Н. А. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 11, т. 2. М., 1977, с. 32—34.
4. Попович Н. А. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 12. М., 1981, с. 22—26.
5. Дыханов Н. Н. Водные ресурсы, 1978, № 1, с. 123—124.
6. Дыханов Н. Н., Пичахчи И. Д., Попович Н. А. и др. В кн.: Мат. I Всес. конф. по вопросам безотходного промышленного производства. М.: АН СССР, 1977, с. 10—12.

ИТОГИ И ЗАДАЧИ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСЕКТИЦИДОВ В ЛЕСНОМ ХОЗЯЙСТВЕ

В. А. Закордонец

Начало систематических исследований по гигиене применения пестицидов в лесах совпало с тремя важными в защите лесов событиями: 1) запрещением использования ДДТ и заменой его фосфорорганическими препаратами, 2) внедрением ультрамалообъемного авиационного опрыскивания, 3) разработкой и внедрением аэрозольной технологии борьбы с вредными насекомыми. Вытекающие отсюда конкретные гигиенические задачи сводились к сравнительной оценке перечисленных способов применения пестицидов, установлению уровней загрязненности и длительности сохранения фосфорорганических препаратов, выявлению закономерностей их распределения и миграции в лесных биоценозах, разработке профилактических регламентов.

При этом учитывалось, что многообразные функции леса обуславливают различные формы его эксплуатации и требуют дифференцированной гигиенической регламентации. Так, например, сроки ожидания, запрещающие использование обработанных пестицидами площадей, необходимо обосновать для рабочих по лесоуходу, для лиц, посещающих лес с целью отдыха, сбора ягод и грибов, для выпаса домашнего скота.

Сложность поставленных задач обусловила использование комплексного подхода к выявлению количественных закономерностей взаимодействия пестицида с основными объектами леса.

Показано, что начальные уровни загрязненности растений при использовании авиационного ультрамалообъемного (УМО) и малообъемного опрыскивания (МО) практически одинаковы. На наш взгляд, это обусловлено тем, что в процессе транспортировки капель до обрабатываемых поверхностей различия в размерах основной массы частиц (150—500 мкм при МО и 50—150 мкм при УМО) сглаживаются за счет более интенсивного испарения водной фазы капель при МО. В конечном итоге степень осаждения препаратов на обрабатываемую площадь при обоих способах опрыскивания выражается близкими величинами, составляющими $17,2 \pm 3,3\%$ (МО) и $21,8 \pm 5,1\%$ (УМО) от расходуемого количества пестицида по действующему началу.

Преимущество УМО состоит в том, что благодаря высокой производительности этот способ требует привлечения меньшего числа рабочих, а также позволяет обрабатывать очаги вредителей в более сжатые сроки. Однако эти преимущества весомы только в том случае, когда опрыскивание проводится при оптимальных погодных условиях, обеспечивающих минимальные потери препарата за счет сноса за пределы обрабатываемой площади. В противном случае загрязненность окружающей среды резко уменьшает положительные стороны УМО. Полагаем, что УМО должно проводиться при скорости ветра не более 2 м/с и прекращаться с окончанием утренней температурной инверсии.

На основании 70 полевых опытов установлено, что при авиационном опрыскивании (0,1—1,3 кг/га по д. в.) начальные уровни содержания пестицидов в лесных растениях описываются уравнением:

$$\ln y = 0,1263 + 1,9986 \cdot x,$$

где y — содержание пестицида в растениях, мг/кг;

x — норма расхода препарата, кг/га по д. в.

Эта закономерность может использоваться для целей прогнозирования уровней загрязненности лесных биоценозов пестицидами.

Для принятия гигиенических решений весьма важно знать характер распределения пестицида на обрабатываемой площади и количественное выражение его миграции за ее пределы.

Как показали исследования, потери пестицидов в момент авиационного опрыскивания лесов составляют 81,8% (28,1—99,2%) от расходуемого количества. За счет вторичного испарения в атмосферу поступает 10,1% (4,6—23,3%). С поверхностным стоком выносятся 3,75% (3,56—3,95%). Таким образом, из использованного количества препарата в среднем лишь 4,3% фиксируется и разлагается в лесном биоценозе.

Осевшее количество пестицида (18,2%) распределяется по вертикали древостоя, но при этом 2/3 объема попадает в зону обитания человека (подлесок и напочвенный покров).

Чрезвычайная вериабельность потерь препаратов свидетельствует о том, что помимо инженерных решений (совершенствование аппаратуры и препаративных форм) необходимо решать вопросы организационного характера (регламентация условий опрыскивания). И в том, и в другом случае нужны критерии, позволяющие оценить технологию с по-

зиций охраны окружающей среды. В качестве такого критерия нами предложен показатель непроизводительного расхода препарата (ПНРП) — выраженная в процентах часть препарата, которая не попала на обрабатываемую поверхность [1]. По данному показателю предложена шкала оценки технологии опрыскивания лесов. Согласно этой шкале, с учетом существующего технического уровня приемлемой является такая технология опрыскивания, при которой ПНРП равен 54% и ниже. По нашим наблюдениям, только 5,4% случаев опрыскивания отвечают поставленным требованиям.

Механизмы миграции пестицидов в лесу весьма многообразны: опад с погибшими насекомыми, стряхивание, смыв и вымывание осадками с верхних ярусов в нижние, испарение со всех поверхностей по вертикали леса и обратная сорбция, переход из лесной подстилки в почву и обратно, вымывание в глубь почвы, транслокация из почвы в растения через корневую систему, поступление в водоемы с поверхностным стоком и из глубоких слоев почвы в грунтовые воды. В результате исчезновение остаточных количеств пестицидов по отдельным ярусам леса идет с различной скоростью. Поэтому для целей регламентации предложено пользоваться периодом полураспада (T_{50}), полученным путем усреднения T_{50} пестицида в растениях, подстилке и почве (табл. 1).

Таблица 1

**Периоды полураспада фосфорорганических инсектицидов
в основных объектах леса, сут**

Препараты	Основные объекты леса					
	растения *	подстилка	почва	среднее значение	воздух	вода
Бензофосфат	6,49	6,06	8,70	7,08	1,63	—
Карбофос (авиа)	3,31	4,48	4,03	3,94	1,65	2,46
Карбофос (аэрозоль)	0,28	0,20	—	0,24	0,66	—
Метафос	2,26	10,36	2,89	5,17	3,51	3,43
Метилнитрофос	3,06	2,96	4,22	3,41	2,10	2,39
Трихлормета- фос-З	4,05	3,01	4,14	3,73	3,50	—
Фосфамид	3,47	2,18	3,08	2,91	2,22	—
Фталофос	6,53	4,06	4,53	5,04	—	—
Хлорофос	3,33	5,09	7,83	5,42	1,62	1,29

* — средняя величина из T_{50} в кронах, подлеске и траве.

Сроки ожидания определяли по известной формуле [2]:

$$t_{\text{ож}} = (\ln C_0 - \ln C_t) \cdot \tau,$$

где: $t_{\text{ож}}$ — время ожидания, сут;

C_0 — начальная концентрация в растениях, воздухе;

C_t — ДОК, ПДК, концентрации на уровне чувствительности метода анализа пестицида; концентрации, обеспечивающие поступление пестицида на уровне D_m за определенное время, мг/м^3 ;

τ — постоянная времени процесса ($T_{50} : 0,7$).

При установлении сроков ожидания для сбора грибов и ягод мы исходили из того, что ДОК пестицидов в грибах приравниваются к таковым в овощах, а в лесных ягодах, которые являются лечебными и диетическими продуктами, остаточные количества пестицидов вообще не должны присутствовать и сроки рассчитываются с учетом чувствительности методов химического определения.

В условиях леса очень часто бывают ситуации, когда единственным источником поступления пестицида в организм человека является воздух. В день опрыскивания концентрации пестицидов чаще всего регистрируются на уровнях, близких к ПДК в воздухе рабочей зоны. Периоды снижения концентраций на 50% составляют 2,3—5 суток (табл. 1).

Для обоснования сроков, запрещающих отдых в лесу при отсутствии сбора ягод и грибов, необходимо учитывать не только ПДК_{с.с.} пестицидов в атмосферном воздухе, но и D_m . При этом определяются коэффициенты гарантии (отношение D_m к дозе, получаемой при пребывании человека в лесу, где концентрация пестицида равна ПДК). Для изученных нами препаратов коэффициенты гарантии колеблются от 5,5 до 27,8. Лишь для хлорофоса он равен 1,7 (табл. 2). В этой связи представляется необходимым уменьшить среднесуточную ПДК хлорофоса на один порядок, как это сделано в отношении ДОК пестицида в пищевых продуктах.

Известно, что лица, работающие на площадях, которые опрыскивали пестицидами, не обеспечиваются средствами индивидуальной защиты и не пользуются льготами, предназначенными для работающих с ядохимикатами. Поэтому при обосновании сроков, разрешающих выход на эти массивы с целью проведения лесохозяйственных работ, необходимо ориентироваться не на ПДК в воздухе рабочей зоны, а на D_m . Как видно из данных табл. 2, коэффициенты гарантии (отно-

шение D_m к дозе, получаемой при вдыхании концентраций на уровне ПДК в воздухе рабочей зоны) для всех препара-

Таблица 2

Коэффициенты гарантии предельно допустимых концентраций в атмосфере и воздухе рабочей зоны

Препараты	D_m , мг/сут	ПДК, мг/м ³	$D_8^{p.z.*}$	$\frac{D_m}{D_8^{p.z.}}$	ПДК _{с.с.} , мг/м ³	$D_{24}^{c.c.**}$	$\frac{D_m}{D_{24}^{c.c.}}$
Бензофосфат	0,36	0,5	4,54	0,08	0,006	0,054	6,7
Карбофос	1,2	0,5	4,54	0,26	0,014	0,127	9,4
Метафос	0,06	0,1	0,91	0,07	0,001	0,009	6,7
Метилнитрофос	0,3	0,1	0,91	0,33	0,001	0,009	33,3
Трихлорметафос-3	0,6	0,3	2,72	0,22	0,004	0,036	16,7
Фосфамид	1,2	0,5	4,54	0,26	0,006	0,054	22,2
Хлорофос	0,3	0,5	4,54	0,07	0,02	0,181	1,7

* — доза в мг, получаемая при вдыхании концентраций пестицида на уровне ПДК_{в.р.з.} за 8 часов;

** — то же при ПДК_{с.с.} за 24 часа.

тов меньше единицы, поэтому для данной категории рабочих D_m более приемлемый норматив. Время ожидания для рассмотренных выше случаев приведено в табл. 3.

Таблица 3

Сроки безопасного выхода людей на лесные площадки, обработанные пестицидами, сут

Препараты	Норма расхода по д. в., кг/га	Регламенты		
		на лесохозяйственные работы	для отдыха при отсутствии сбора ягод и грибов	для отдыха при наличии сбора грибов и ягод
Карбофос (авиа)	0,5—0,8	1	6	30—33
Карбофос (аэрозоль)	0,5	1	3	—
Метилнитрофос	0,2—0,8	7	18	23—29
Метафос	0,3—0,5	11	21	36—39
Трихлорметафос-3	0,5—0,8	12	27	28—31
Хлорофос	0,5—1,3	6	12*	34—46
Фозалон	0,35—1,1	4	8	40—56
Фосфамид	0,3—0,8	2	11	22—24

* рассчитана исходя из рекомендации уменьшить ПДК_{с.с.} до 0,002 мг/м³.

Гигиеническое изучение возможности применения для защиты леса фосфорорганических препаратов с помощью мощных аэрозольных генераторов МАГ-3 показало, что этот способ обладает рядом положительных с позиций гигиены преимуществ. Благодаря высокой производительности он резко сокращает число лиц, привлекаемых для работы с пестицидами. Уровни загрязненности объектов леса инсектицидами на порядок меньше в сравнении с авиационным опрыскиванием. Из известных способов нанесения инсектицидов на растения аэрозольный является наиболее щадящим по отношению к млекопитающим, птицам и почвенной фауне [4]. Валовой расход пестицидов в 1,2 раза меньше, чем при авиационном опрыскивании. Существенным недостатком этой технологии является распространение аэрозольного облака на большие расстояния (до 20 км), что позволяет использовать МАГ-3 только в малонаселенных районах. Перспективность аэрозольной технологии значительно возросла в связи с созданием ГРД — генератора регулируемой дисперсности (от 5 до 30 мкм). Этот генератор позволяет не только уменьшить расход препаратов на единицу площади, но и значительно сократить санитарно-защитные зоны.

В настоящее время перед гигиенистами поставлена задача определить ассортимент инсектицидов, которые могут применяться с помощью ГРД, и разработать гигиенические требования для условий проведения аэрозольных обработок.

Важным разделом исследований на ближайшие годы является изучение условий применения и разработка гигиенических регламентов для пиретроидных препаратов (амбуш, цимбуш, децис и др.), а также гормонального инсектицида димилина. Необходимо расширить исследование метаболизма инсектицидов в объектах леса и закономерностей некоторых механизмов миграции внутри лесного биоценоза.

Актуальной задачей является дальнейшее совершенствование методов натурных и лабораторных исследований в плане повышения их информативности и ускорения гигиенических разработок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закордонец В. А. Защита растений, 1980, № 8, с. 12—18.
2. Спыну Е. И., Иванова Л. Н. Математические прогнозирование и профилактика загрязнения окружающей среды пестицидами. М.: Медицина, 1977, 166 с. 3. Ковальский А. А., Куценогий К. П., Саха-

ров В. М., Киров Е. И., Макаров В. И. Применение аэрозолей для борьбы с вредными насекомыми. Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1978, 150 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ АРБОРИЦИДОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Н. Ф. Мотузинский

В качестве арборицидов наиболее широко используются производные 2,4-дихлорфеноксиуксусной, бензойной, пиколиновой и алифатических кислот, мочевины и *сим*-триазинов.

Гигиеническая оценка существующих технологий применения арборицидов (авиационная и наземная) показала, что наиболее неблагоприятным, с позиций санитарной охраны окружающей среды, является внесение жидких форм препаратов, так как при этом происходит загрязнение всех объектов биоценоза не только в очагах обработки, но и за их пределами. Так, при авиационном опрыскивании (высота полета самолета до 25 м) на обработанную территорию осаждалось в среднем 29% препаратов от нормы расхода, а при использовании тракторных и ранцевых опрыскивателей — соответственно 53 и 74%. Остальное количество арборицидов мигрировало с воздушным потоком от места их применения на расстояние до 2000 м при авиационной технологии и до 750 и 50 м — при использовании тракторных и ранцевых опрыскивателей. При внесении гранулированных форм арборицидов как с помощью авиационной, так и наземной техники потеря препаратов за счет сноса установлено не было.

Изучение баланса распространения арборицидов в очаге обработки показало, что в процессе применения жидких форм препаратов (в частности, арборицидов группы 2,4-Д) основная их масса осаждается на поверхность древесных растений первого и второго ярусов (75—80%) и на поверхности почвы (20—25% от выпавшей на участок дозы). При обработках гранулированными арборицидами (тордон, тендекс, фенурон) наблюдалась обратная зависимость: на поверхности почвы в среднем было обнаружено 98% препаратов от выпавшей на участок дозы, а на растениях — 2%.

Анализ динамики содержания остаточных количеств арборицидов в растительных объектах в целом (древесные и кустарниковые растения, разнотравье, грибы, ягоды) свидетель-

ствует, что накопление гранулированных арборицидов в древесных растениях происходит только путем транслокации. Через этот путь они могут поглощать от 6 до 23 % препаратов от внесенной дозы, а выводить через корневую систему до 4 % кислоты и 2,4-дихлорфенола. После гибели и разрушения древесные растения могут представлять опасность вторичного загрязнения почвы, так как к этому моменту в них накапливается 0,04—11 % препаратов от нормы расхода. С листовым опадом на поверхность почвы поступает в среднем 0,05 % препаратов.

Травянистые и древесные растения не являются прямым источником попадания арборицидов в организм людей, но косвенный путь через продукты животноводства (молоко, мясо) может иметь место. В эксперименте на лабораторных животных установлено, что период полного выведения (T_{99}) 2,4-Д бутилового эфира, 2,4-Д кислоты, 2,4-дихлорфенола, тордона, тендекса, фенулона из организма после однократной затравки составляет в среднем 44—118 часов. В натуральных условиях остаточные количества арборицидов 2,4-Д в органах и тканях мышевидных грызунов, зайцев и боровой дичи (тетерев, глухарь) обнаруживали в основном в первые 10—11 суток, в дальнейшем (20—30-е сутки) — только в содержимом желудка, а у некоторых особей — и в печени, правда, в незначительных количествах, что свидетельствует об отсутствии у арборицидов 2,4-Д способности к материальной кумуляции в органах и тканях диких животных.

Другим важным звеном в трофической цепи, по которой арборициды могут попадать в организм людей, являются дикорастущие растительные пищевые продукты (грибы, ягоды, плоды), сбор и заготовка которых возрастает из года в год. Многолетние исследования, проведенные в различных климато-географических зонах страны, показали, что загрязнение грибов и ягод арборицидами может происходить первоначально в момент обработки, а в последующем — путем транслокации. При этом выявлена зависимость: в ягодах кустарниковых (малина, рябина, шиповник) содержание остаточных количеств арборицидов достоверно ($P < 0,02$) выше, чем в ягодах, произрастающих в надпочвенном покрове (черника, брусника, костяника). В целом уровень остатков арборицидов в ягодах в 2—3 раза выше, чем в грибах. Стойкость арборицидов в растительных объектах зависит от физико-

химических свойств препаратов, нормы расхода, климатических условий и вида растительности.

Изучено фактическое загрязнение и динамика поведения арборицидов в почвах различных климато-географических зон страны. Установлено, что эта среда является их основным аккумулятором. Так, первоначально в поверхностном слое почвы (0—5 см) жидких форм препаратов (тордон 22-К, эфиры 2,4-Д, аминная соль 2,4-Д) в среднем обнаружено 29 %, смачивающихся порошков (тендекс, гардоприм, префикс) — 66 % и гранул (тордон, фенурон, тендекс) — 75 %. Распределение арборицидов по вертикальному профилю почвы происходило неравномерно. Основная масса препаратов (69 %) кумулировалась в слое до 20 см, 26 % — до 50 см и 5 % — свыше 50 см. Эти данные позволяют судить о том, что наиболее высокой поглощающей способностью обладает гумусный слой почвы. В эксперименте установлено, что черноземная почва сорбирует в среднем 93 % препаратов, а суглинистая и песчаная — соответственно 73 % и 19 %. Исходя из химического строения почвы и пестицида (наличие метильных, карбоксильных, аминных и других активных группировок), можно предположить, что удерживание химических веществ черноземной и суглинистой почвой осуществляется в основном за счет образования комплексов (почва — пестицид) через водородные связи. Отсутствие таких свободных группировок в песчаных почвах способствует резкому снижению ее поглотительной способности.

Корреляционный анализ поглощающей способности различных почв в зависимости от молекулярной массы вещества и его растворимости в воде показал, что лучше поглощаются химические вещества с высокой молекулярной массой ($r = 0,88$) и менее растворимые в воде ($r = 0,97$).

Выявленные на примере указанных препаратов закономерности послужили основанием для прогноза поглощения ряда химических соединений различными типами почв. Это дает возможность, с учетом других факторов (пористость почв, температура, влажность, осадки), проводить отбор арборицидов с меньшим риском загрязнения грунтовых вод, так как отличительной особенностью арборицидов является то, что основная их масса способна проникать на глубину свыше 50 см. Экспериментально установлено, что по цепи почва — грунтовые воды процент потерь арборицидов 2,4-Д, мочевины и триазинов составляет в среднем 0,09—8 %. Миграция

арборицитов может осуществляться и по горизонтальному профилю почвы (поверхностный сток). Установлено (на примере симазина), что количество потерь препаратов по этому миграционному пути составляет в среднем 0,25 % от нормы расхода, что представляет определенную опасность загрязнения ими поверхностных водоемов. В атмосферный воздух из почвы в среднем поступает 0,1 % арборицидов. При этом установлено, что уровень концентраций арборицидов в атмосферном воздухе зависит от давления насыщенного пара вещества (*мм рт. ст.*), температуры ($\gamma=1,0$) и дозы ($\gamma=1,0$).

В процессе исследований нами выявлены и основные группы факторов, которые оказывают влияние на процессы разложения арборицидов в почве. Установлена корреляционная связь между среднегодовой температурой, физико-химическими свойствами препаратов (молекулярная масса, растворимость) и стабильностью арборицидов в почве. Разложение арборицидов в почве достоверно происходит под влиянием УФ-лучей ($P<0,02$) и микроорганизмов почвы ($P<0,05$).

Новым аспектом проблемы гигиены применения арборицидов является то, что разработанная технология позволяет использовать их и в зимний период. В этот сезон применяют только гранулированные и растворимые в минеральных маслах арборициды. В процессе обработки загрязнению подвергаются три среды — воздух, древесные растения и снег. В снегу арборициды сохраняются практически без изменения концентраций до начала его таяния. Наиболее опасным в этот сезон является вынос арборицидов за пределы участков с талыми водами. Потери фенулона при этом составляют 2,3 %, тордона — 1,96 %, тендекса — 4,7 %, 2,4-Д бутилового эфира — 4,5 % и малолетучих эфиров 2,4-Д — 3 %. Вынос арборицидов поверхностным стоком с частицами почвы составляет в среднем 0,04 %.

С учетом миграции арборицидов в объектах окружающей среды после летних и зимних обработок нами проведена оценка их суммарного воздействия на организм людей путем сопоставления фактической дозы поступления арборицидов из разных сред с максимально допустимой дозой (D_m) для человека. Установлено, что превышение D_m фенулона наблюдается в течение 90 суток, тордона — до 150 суток, препаратов группы 2,4-Д — от 60 до 120 суток (в зависимости от климатической зоны).

Полученные данные явились научной основой для разработки мероприятий по усовершенствованию технологических схем применения арборицидов в летний и зимний периоды, установления санитарно-защитных зон до населенных пунктов, мест отдыха населения и поверхностных водоемов; сроков выхода на работу; сроков посещения населением ареалов, обработанных арборицидами, с целью отдыха, сбора грибов и ягод, выпаса скота и сенокошения; обоснования нормативов в воде (2,4-Д), дикорастущих грибах, ягодах (фенурон, тордон 22 К) и почве (фенурон, симазин, атразин, монурон, диурон, бутиловый, октиловый, кротилловый и малолетучие эфиры 2,4-Д).

ВОПРОСЫ ГИГИЕНЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕРБИЦИДОВ В ОВОЩЕВОДСТВЕ

С. Ю. Буслович, М. М. Дубенецкая

(НИ санитарно-гигиенический институт, Минск)

Использование пестицидов в овощеводстве помимо обычных гигиенических проблем (обеспечение безопасности труда, предотвращение загрязнения окружающей среды и продуктов питания) ставит и некоторые особые задачи. Многие овощи используются для питания в сыром виде. При взаимодействии гербицидов — соединений, обладающих высокой физиологической активностью, с естественными составными частями растений может измениться обмен веществ в растениях, в результате чего могут ухудшиться их вкусовые свойства и питательная ценность.

Посевы обрабатывали в довсходовый период или по всходам культур. Препараты вносили шланговыми или наземными опрыскивателями. Содержание гербицидов в воздухе рабочей зоны менялось в зависимости от вида операций и применяемых опрыскивателей. Так, во время приготовления рабочих растворов линурона концентрация его в воздухе достигала 1,4—2,6 мг/м³, а пирамина — 2,5—7,5 мг/м³.

Наиболее высокое содержание гербицидов в зоне дыхания трактористов обнаруживали во время обработки поля при использовании шлангового опрыскивателя на тракторе с открытой кабиной. В этих условиях гербицид пирамин содер-

жался в концентрации от 2,15 до 4,3 мг/м³, а линурон — 0,11—0,125 мг/м³, в то время как при работе на тракторе с закрытой кабиной, с наземным опрыскивателем ОН-10, концентрация пиримина в зоне дыхания составляла 1,0—2,27 мг/м³, а линурон не обнаруживался.

Использование для обработки штангового опрыскивателя при работе с открытой кабиной приводит к интенсивному загрязнению пирамином кожи, открытых частей тела и одежды тракториста. В наибольшей степени загрязнялись кожа рук (0,4—0,92 мг/100 см²), кожа лица (0,64—0,8 мг/100 см²) и одежда на груди (0,1—0,15 мг/100 см²). Загрязнение линуроном в таких же условиях было выражено в меньшей степени — на коже рук — до 0,02 мг/100 см², на коже лица — до 0,002 мг/100 см².

При работе на тракторе с закрытой кабиной и использовании опрыскивателя ОН-10 пиримина на коже рук обнаруживали в количестве до 0,36 мг/100 см², на коже лица — до 0,5 мг/100 см², а линурон в этих условиях на кожных покровах лица и рук не определялся.

Проведенный при выполнении работ хронометраж показал, что процесс приготовления рабочего раствора (без времени заливки воды в бак опрыскивателя) составлял в среднем 3—4 минуты, время опрыскивания за один рабочий цикл не превышало 20—23 минут. Всего в течение рабочего дня тракторист выполнял не более 5 таких циклов. Таким образом, пребывание тракториста в зоне высоких концентраций гербицида (в несколько раз превышающих ПДК) продолжалось не более 20 минут, а в зоне низких концентраций около 2 часов за смену. В этих условиях применение предусмотренных санитарными правилами средств защиты, в том числе средств индивидуальной защиты органов дыхания, может полностью обеспечить безопасность труда.

Загрязнение прилегающей к обрабатываемым полям территории полностью зависело от силы ветра. При скорости движения воздуха 3,3—5 м/с линурон и пиримин обнаруживали на расстоянии 20 м от края обрабатываемого поля соответственно в количестве 0,012 и 0,2 мг/100 см², на расстоянии 30 м — 0,007 и 0,15 мг/100 см², на расстоянии 50 м — 0,002 и 0,03 мг/100 см². Во время обработки в безветренную погоду сноса гербицидов не наблюдалось.

В течение 1977—1982 гг. изучено качество капусты, посеvy которой были обработаны нитрофором (6 кг/га), мезорани-

лом (2 кг/га), рапшом (5,5 кг/га) и семероном (0,7 мг/кг); свеклы, выращенной с использованием пирамина (5 кг/га) и бетанала (1,5 кг/га), а также моркови после воздействия на посевы прометрина, линурина, метазина и метазин-сульфата (все гербициды по 2 кг/га). Картофель подвергали обработке метазин-сульфатом также из расчета 2 кг/га.

Во всех случаях обработка гербицидами посевов овощей не изменяла органолептических свойств продуктов. Остаточных количеств пестицидов в зрелой продукции, как правило, не обнаруживали. Лишь в одном году в пучковой моркови был обнаружен линурон (0,1 мг/кг), а в зрелом продукте — следы этого препарата.

Почти все изученные образцы овощей содержали нормальное количество сухих веществ, сахара, аскорбиновой кислоты и микроэлементов. Увеличение содержания аскорбиновой кислоты, в основном за счет восстановленной ее формы, наблюдалось в капусте, посевы которой были обработаны нитроформом и семероном, и в моркови после обработки ее прометрином. В столовой свекле, подвергнутой обработке бетаналом, отмечено снижение содержания окисленной формы аскорбиновой кислоты на 22 %.

Более значительные изменения содержания ингредиентов отмечены в образцах картофеля и моркови, выращенных с применением метазина и метазин-сульфата. Так, в картофеле в разные годы снижалось содержание сухих веществ (от 5 до 17 %), белка (от 2 до 20 %), в моркови также снижалось содержание сухих веществ и, в отдельные годы, каротина.

Биологическую ценность овощей изучали при их длительном скармливании кроликам. Сколько-нибудь значительных изменений широкого набора биохимических показателей, характеризующих обменные процессы в организме, и патоморфологических изменений, свидетельствующих о вредном влиянии обработанных гербицидами овощей, не обнаружено. В то же время в опытах на крысах-отъемышах, половозрелых крысах и кроликах отмечен ряд патологических изменений, связанных с введением в рацион картофеля, выращенного с применением метазина и метазин-сульфата. Эти изменения проявились снижением содержания гемоглобина, лейкоцитов и сахара в крови, общего белка и альбумина в сыворотке крови, нарушением нормальной активности ферментов сыворотки крови, уменьшением биосинтеза аскорбиновой кислоты. Примерно такие же изменения были обнару-

жены у белых крыс, получавших метазин в дозах 0,05 и 0,005 мг/кг. Возможно, картофель содержал остаточные количества гербицида, не открываемые имеющейся методикой.

В опытах на крысятах-отъемышах добавление в корм метазина (0,05 и 0,005 мг/кг корма) и кормление опытным картофелем непосредственно после уборки приводило к стимуляции роста и увеличению коэффициентов эффективности белка и корма. Использование в таком же эксперименте длительно хранящегося картофеля (опыт проведен в феврале) показало снижение коэффициентов эффективности белка и корма, что может свидетельствовать об ухудшении его лежкоспособности.

С точки зрения гигиены труда и охраны окружающей среды применение гербицидов для обработки овощей и картофеля не отличается от использования других пестицидов. Однако гербициды, обладающие выраженной физиологической (по действию на растения) активностью, могут активно вмешиваться в обмен веществ и изменять содержание наиболее пластичных ингредиентов, например, аскорбиновой кислоты. Концентрация ее в овощах и ягодах изменяется и под влиянием некоторых пестицидов [1]. Помимо изменений химического состава, под влиянием гербицидов может изменяться биологическая ценность и даже лежкоспособность продуктов. Возможно, что в отдельных случаях вредное влияние на организм теплокровных животных оказывают остатки гербицидов в количествах, не определяемых официальным методом.

При оценке влияния пестицидов на качество овощей и картофеля нельзя ограничиться определением их остаточных количеств, необходимо также изучать биологическую и пищевую ценность продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонович Е. А. и др. В кн.: Химизация растениеводства и качество сельскохозяйственной продукции: Тез. докл. Всес. научно-техн. конф. М., 1971, с. 41—45.

О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ГЕРБИЦИДОВ НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЛУКА, ВЫРАЩЕННОГО В УСЛОВИЯХ СЕРОЗЕМНОЙ ПОЧВЫ ТАДЖИКИСТАНА

**К. Б. Баратов, Х. А. Касимов, И. И. Бабаев, А. Х. Урусова,
М. Вахобов**

(НИИ эпидемиологии и гигиены, Душанбе;
Ленинабадский филиал им. И. В. Мичурина Таджикского
НИИ садоводства, виноградарства и овощеводства)

Дана гигиеническая оценка зеленого репчатого лука, выращенного на почве, обработанной гербицидами рамродом и реглоном. Рамрод вносили в почву из расчета 5, 6, 7 кг/га спустя два дня после посева семян лука, реглон — 0,5, 0,8, 1,2 кг/га по д. в. за два дня до появления всходов. Пробы продукта отбирали по мере созревания: двукратно в стадии пера и двукратно в стадии репки спустя 60, 90, 120 и 150 дней после обработки почвы гербицидами.

Качество лука оценивали на основании исследований органолептических свойств, содержания витаминов С, Р, бета-каротина, сахара, кислотности, железа, марганца, никеля, молибдена и остаточных количеств гербицидов.

Органолептические свойства лука изучали методом закрытой дегустации, витамин С определяли арбитражным индофенольным методом, витамин Р — калориметрическим, бета-каротин — спектрофотометрическим, сахар — перманганатным методом Бертрана, общую кислотность — титрованием 0,1 н. раствором щелочи, медь, железо, марганец, никель, молибден — спектральным методом. Остаточные количества рамрода, реглона определяли методом тонкослойной хроматографии.

Проведенные органолептические исследования зеленого и репчатого лука показали, что по внешнему виду, вкусу и запаху опытные образцы зеленого и репчатого лука не отличались от контрольных.

При применении рамрода из расчета 5, 6 и 7 кг/га содержание витамина С в зеленом луке было на уровне контроля. В то же время препарат при нормах расхода 5, 6 кг/га способствовал увеличению в зеленом луке содержания витамина Р на 14,1—18,1 % ($P < 0,05$). Содержание бета-кароти-

на, сахара и кислотности в этих пробах в основном определялось на уровне контроля.

Остаточные количества рамрода в зеленом луке обнаружены на уровне 0,13—0,19 мг/кг (ДОК — 0,2 мг/кг).

При исследовании лука в стадии репки при всех нормах расхода рамрода содержание витаминов С, Р, бета-каротина, сахара, а также кислотность не отличались от контроля.

В то же время при норме расхода рамрода 5 кг/га в репчатом луке отмечалось повышение содержания железа (на 15,3 %) и никеля (на 316 %). Увеличение норм расхода гербицида до 6, 7 кг/га способствовало снижению содержания железа (на 24—55 %), марганца (на 73—74 %), никеля (на 60 %).

Остаточные количества рамрода в репчатом луке при нормах расхода 5 и 6 кг/га не обнаружены, а при норме 7 кг/га они составляли 0,03 мг/кг.

При изучении химического состава зеленого лука, выращенного на почве, обработанной реглоном, установлено снижение содержания аскорбиновой кислоты в зеленом луке первого (60 дней) и второго (90 дней) сборов, имевшее однонаправленный характер, причем наиболее выраженное угнетение биосинтеза аскорбиновой кислоты наблюдалось в зеленом луке первого сбора — от 20,8 до 29,8 % ($P < 0,05$).

Другие показатели химического состава зеленого лука (содержание витамина Р, бета-каротина, сахара и кислотность) определялись в основном на уровне контроля.

Остаточные количества реглона в зеленом луке при первом сборе во всех вариантах превышали допустимые.

При повторном сборе спустя 90 дней после обработки остатки реглона в зеленом луке находились на уровне или ниже допустимых.

По мере достижения луком стадии репки ослабевало токсическое влияние реглона на культуру. При этом содержание витамина Р, сахара и кислотности в репчатом луке было идентично с контролем.

Статистически достоверное снижение содержания витамина С наблюдалось в репчатом луке только в третьем варианте (при норме расхода реглона 1,2 кг/га) спустя 120 дней после обработки — на 15,7 %. При расходе реглона из расчета 0,8 и 1,2 кг/га в продукте отмечалось увеличение количества железа (на 90—191 %), марганца (на 124 %), никеля (на 49—123 %).

Спустя 120 дней остаточные количества реглона в репчатом луке не обнаружены.

В практике сельского хозяйства для достижения лучшего эффекта в борьбе против сорняков нередко возникает необходимость применения комбинации из нескольких пестицидов. В наших опытах были использованы комбинации рамрода при нормах расхода 5, 6, 7 кг/га с реглоном 0,5, 0,8, 1,2 кг/га. Изменения химического состава зеленого лука, выращенного при применении комбинированных гербицидов, были более выраженными.

Прежде всего это касалось содержания витаминов С, Р, бета-каротина и сахара — в первом (рамрод 5,0 + реглон 0,5 кг/га) и третьем (рамрод 7,0 + реглон 1,2 кг/га) вариантах.

Если в первом варианте наблюдалось повышение содержания перечисленных компонентов химического состава на 8,6—20,3 %, то в третьем эти показатели определялись ниже контроля на 15,6—22,6 % ($P < 0,05$).

При этом остаточные количества рамрода в зеленом луке мало отличались от таковых, обнаруженных в продукте при отдельном применении препаратов.

В репчатом луке, обработанном комбинациями рамрода и реглона, наблюдалось слабое угнетающее влияние на накопление витамина С (9,5—21,1 %). Отмечалось также достоверное увеличение содержания железа (на 174—353 %), марганца (на 198—219 %), никеля (на 238—256 %) и меди (на 23—28 %).

Остаточные количества рамрода и реглона в репчатом луке при этом не превышали допустимых.

С гигиенических позиций считаем возможным применение рамрода из расчета 5—7 кг/га на посевах лука, выращиваемого на стадии как пера, так и репки. Гербицид реглон при норме расхода 0,5—1,2 кг/га при первом сборе лука пера значительно изменяет качество продукта и определяется в виде остаточных количеств, превышающих ДОК. Поэтому использование реглона с гигиенических позиций можно допустить в случае удлинения срока ожидания от 60 до 90 дней. Этот период может распространяться и на применение комбинации гербицидов на данной культуре.

Желательно норму расхода препаратов при комбинированном применении ограничить: рамрода — до 6 кг/га, реглона — до 0,8 кг/га.

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИФОСА И ЕГО НОРМИРОВАНИЕ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

А. Е. Подрुшняк

Среди химических средств защиты растений фосфорорганические соединения занимают особое место благодаря сравнительно низкой персистентности во внешней среде, широкому диапазону действия. Вместе с тем и среди этой группы пестицидов имеется много веществ, обладающих выраженными токсическими свойствами при воздействии на организм человека или животного, в связи с чем необходимо всестороннее изучение особенностей их токсического действия.

Отечественный препарат дифос относится к соединениям тиофосфорной кислоты. Сфера возможного применения препарата достаточно широка и включает использование его в полеводстве — для борьбы против трипсов на хлопчатнике, луке, против клопов на люцерне, овощах и зерновых культурах; санитарной службой страны — для борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний человека; в быту — для борьбы с постельными клопами, тараканами, вшами, мухами. Дифос рекомендован в животноводстве для обработки биотопов, а также для борьбы с эктопаразитами крупного рогатого скота, птицы, свиней.

Отсутствие данных о токсичности дифоса при хроническом пероральном воздействии препарата, регламентов использования препарата в животноводстве, данных о влиянии его на качество и пищевую ценность продуктов питания животного происхождения вызвали необходимость более углубленного его изучения в токсиколого-гигиеническом плане. Он имеет ряд преимуществ по сравнению с многими широко используемыми пестицидами, такими, как хлорофос, карбофос, байтекс, базудин и т. д.

Токсические свойства дифоса при поступлении через пищеварительный тракт изучали на половозрелых мышах и белых крысах. На основании данных о выживаемости мышей и крыс при однократном введении препарата рассчитаны LD_{50} для мышей — 380 ± 60 мг/кг и крыс — 1750 ± 490 мг/кг.

При многократном (6 мес) введении $1/20$ (88 мг/кг) и $1/50$ LD_{50} (35 мг/кг) дифоса крысам определен коэффициент кумуляции, равный 4,5. Введение животным $1/20$ LD_{50} вы-

звало сдвиги ряда показателей, характеризующих функциональное состояние органов и систем животных.

Введение крысам дифоса в дозе 88 мг/кг привело к достоверному угнетению активности холинэстеразы крови на 2-м и 4-м месяцах эксперимента, снижению количества эритроцитов в течение всего эксперимента, уменьшению количества лейкоцитов на 1-м и 4-м месяцах, гемоглобина — на 2-м месяце. Наблюдалось увеличение длительности гексеналового сна и уменьшение синтеза гиппуровой кислоты, что свидетельствует о нарушении антитоксической функции печени. При изучении распределения препарата во внутренних органах животных, получавших дифос в дозе 88 мг/кг, его остатки в мозге, печени и почках выявлены на уровне 0,01—0,045 мг/кг.

Поскольку в реальной обстановке, как правило, создаются условия длительного воздействия малых доз пестицидов, был поставлен хронический эксперимент, в котором животным в течение 10 месяцев вводили дифос в дозах 18, 9, 6, 1 и 0,1 мг/кг. Дифос в дозах 18, 9 и 6 мг/кг изменял содержание форменных элементов крови, нарушал углеводную и антитоксическую функцию печени, снижал активность холинэстеразы крови и уменьшал содержание хлоридов в моче. В дозах 1 и 0,1 мг/кг дифос не вызывал достоверных изменений изучаемых показателей, что позволяет дозу 1 мг/кг принять в качестве подпороговой в хроническом эксперименте.

Результаты токсикологических экспериментов позволили определить, что дифос относится к препаратам, в механизме действия которых ведущим звеном является ингибирование активности холинэстеразы крови и внутренних органов животных. Для препарата характерно постепенное нарастающее действие, а также наличие скрытого периода в картине интоксикации. Это дает основание предположить, что задержка в ингибировании фермента на 1—3 часа, которая наблюдалась в эксперименте, происходит вследствие активирования препарата монооксигеназной ферментной системой печени, приводящего к образованию аксона с выраженной реакционной способностью.

Вместе с тем в механизме действия дифоса значительную роль играют, по-видимому, и неантхолинэстеразные механизмы, что проявилось, в частности, в анемизирующем действии препарата, воздействии его на функцию почек. Это может объясняться особенностями химической структуры

препарата, а также характером метаболизма дифоса в организме до бис-(4-оксифенил)-сульфида.

В зарубежной литературе имеются многочисленные данные о загрязнении продуктов питания фосфорорганическими пестицидами. Учитывая, что дифос будет иметь широкое распространение в животноводстве, нами проведены гигиенические исследования условий его применения. Для сравнения мы избрали широко применяемый в этой отрасли хлорофос. Опыты проведены на крупном рогатом скоте и домашней птице. Обработку проводили 0,25—0,5 % водной эмульсией дифоса из расчета 0,5 л (коровы) и 50 мл (птица) на голову, а также 1 % раствором хлорофоса при тех же нормах расхода. Остатки препаратов определяли в молоке, мясе телят, птицы и яйцах на 1, 3, 7 и 9-е сутки после обработки. В результате в молоке коров остаточные количества дифоса обнаружены на уровне 0,03—0,63 мг/л в течение первых трех суток; в мясе телят — 0,05—0,1 мг/кг; в мясе птицы — 0,64—1,0 мг/кг; в яйцах обнаружены следы препарата. Остаточные количества хлорофоса в молоке коров определялись на уровне 0,2—0,8 мг/л.

В плане гигиенических исследований представлялось важным выяснить влияние дифоса на качество и пищевую ценность продуктов питания животного происхождения в сравнении с хлорофосом. С этой целью изучены мясо крупного рогатого скота и молоко, мясо птицы и яйца на содержание в них аминокислот, витаминов А и С, микроэлементов. Исследования проводились в динамике на 1, 3, 7 и 14-е сутки.

Хлорофос (более) и дифос (менее) оказывают влияние на указанные показатели качества молока. Так, под воздействием хлорофоса содержание витамина С в молоке снизилось до 20—25 %, незаменимых аминокислот лейцин+изолейцин — на 64 %, валина — на 83 %. Под воздействием дифоса содержание витамина С в молоке снизилось до 30—40 %; незаменимых аминокислот лейцин+изолейцин — на 27 %, глицина — на 21 %. Характерно, что изменения витаминного состава молока явились преходящими. К концу 7-х суток после обработки животных ФОП количество аминокислот в молоке и крови коров мало отличалось от такового в контроле. Аналогичные изменения в аминокислотном составе выявлены в мясе и яйцах птиц, при этом изменения под воздействием дифоса были выражены в меньшей степени, чем при воздействии хлорофоса. К концу 9-х суток мясо птицы и

белок яиц по аминокислотному составу не отличались от контрольных.

Изучение микроэлементного состава молока, мяса и печени домашней птицы выявило некоторые колебания в содержании меди, цинка, кальция и магния в зависимости от возраста животных, вводимого препарата, времени наблюдения.

Представлялось важным выяснить также влияние технологической переработки молока в кисломолочные продукты на содержание остатков изучаемых препаратов. С этой целью в молоко вносили хлорофос и дифос в концентрациях от 0,05 до 10 мг/л и подвергали его переработке согласно принятым технологическим схемам.

Переработка цельного молока в ацидофильно-дрожжевое молоко, сметану, кефир полностью (дифос) и частично (хлорофос) способствует освобождению продукта от загрязнения пестицидами.

Таким образом, и дифос, и хлорофос при указанных способах обработки животных способны выделяться с молоком и обнаруживаются в мясе обработанных животных. Кроме того, указанные препараты (хлорофос — более и дифос — менее) влияют на качество и пищевую ценность продуктов питания животного происхождения.

Допустимая суточная доза дифоса для человека — 0,02 мг/кг (1 мг/сут); ДОК препарата в продуктах питания с учетом фактического содержания остатков препарата при рекомендуемых регламентах применения: молоко — не допускается, мясо убойных животных и птицы — 1 мг/кг, яйца — 1 мг/кг.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Новый эффективный инсектоакарицид — дифос является среднетоксичным соединением с широкой зоной токсического действия.

В механизме развития интоксикаций дифосом ведущая роль принадлежит понижению активности холинэстеразы крови, нарушениям гемопоэза в сторону анемизации, углеводной и детоксицирующей функции печени, белковоуглеводного обмена, а также угнетению деятельности ЦНС и почек.

2. Раннюю диагностику отравлений дифосом можно осуществлять по данным исследования активности холинэстеразы

крови, определения содержания эритроцитов и гемоглобина в крови, хлоридов, мочевины в моче и крови.

3. Для профилактики возможных отравлений препаратом при поступлении его с продуктами питания, а также для сохранения высокой пищевой ценности продуктов питания животного происхождения рекомендуется:

- не допускать применения дифоса на молочных животных;

- не допускать использования молока, загрязненного дифосом, для питания населения;

- строго соблюдать установленные ДОК препарата в продуктах животноводства и птицеводства;

- обрабатывать дифосом животных и птицу не менее чем за 7 дней до убоя.

4. Загрязненное остатками дифоса молоко можно рекомендовать для переработки в кисломолочные продукты (по специальному разрешению и под контролем органов санэпидслужбы).

5. Изучение качества и пищевой ценности продуктов сельского хозяйства в связи с применением пестицидов наряду с изучением их безопасности для питания населения должно стать обязательным разделом исследований при токсиколого-гигиенической оценке каждого нового пестицидного препарата, рекомендуемого в практику сельского хозяйства.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ И НОРМИРОВАНИЯ МИКРОБНЫХ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ НА ОСНОВЕ НЕСПОРООБРАЗУЮЩИХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Т. Г. Омелянец

Для оценки безвредности препаратов на основе неспорообразующих микроорганизмов разработана схема их гигиенического изучения [1], включающая применение современных и адекватных микробиологических, патоморфологических, санитарно-токсикологических, эпидемиологических методов исследования. Гигиеническая оценка микробных препаратов осуществляется в два этапа: 1) оцениваются патогенные свойства микроорганизмов, входящих в состав микробного

препарата; 2) затем товарная форма микробного препарата, содержащая кроме жизнеспособных микроорганизмов ряд других компонентов (остатки питательной среды, стабилизаторы, наполнители и др.).

При установлении патогенности микроорганизмов — основного действующего начала препаратов, предложенных в качестве инсектицидов и средств борьбы с болезнями, следует учитывать вирулентность, токсичность, токсигенность, инфективность, аллергенные свойства микроорганизмов и действие на нормальную микрофлору макроорганизма при различных путях введения бактерий в организм (пероральном, внутрибрюшинном, интраназальном, ингаляционном). Разработаны критерии оценки неспорообразующих микроорганизмов по показателям вирулентности, токсичности, токсигенности для лабораторных животных [1].

Согласно указанным критериям, штаммы микроорганизмов по показателям вирулентности условно подразделяют на высоковирулентные (LD_{50} живых клеток микроорганизмов для мышей $<10^2$ клеток/организм при внутрибрюшинном введении и $<10^4$ клеток/организм при пероральном введении), умеренно вирулентные (LD_{50} соответственно 10^2 — 10^6 и 10^6 — 10^9 клеток/организм) и невирулентные (LD_{50} соответственно $>10^6$ и $>10^9$ клеток/организм).

По степени токсичности исследуемые штаммы подразделяются на высокотоксичные (для мышей при внутрибрюшинном введении LD_{50} убитых прогреванием клеток $<10^4$ клеток/животное), среднетоксичные ($LD_{50}=10^4$ — 10^7 клеток/животное), малотоксичные ($LD_{50}=10^7$ — 10^9 клеток/животное) и нетоксичные ($LD_{50}>10^9$ клеток/животное).

По токсигенности микроорганизмы условно подразделяются на высокотоксигенные (LD_{50} фильтратов 3-суточных культур при внутрибрюшинном введении $<0,5$ мл/организм), среднетоксигенные ($LD_{50}=0,5$ — $1,0$ мл/организм), малотоксигенные ($1,0$ — $1,5$ мл/организм), нетоксигенные ($LD_{50}>1,5$ мл/организм). Вирулентные и умеренно вирулентные, токсичные и среднетоксичные, высокотоксигенные и среднетоксигенные штаммы не должны допускаться для использования в сельском хозяйстве.

При определении патогенности бактерий необходимо принимать во внимание и назначение препарата: если при изучении безвредности микробных инсектицидов и средств борь-

бы с болезнями исследования вирулентности, инфективности и других факторов патогенности проводятся на лабораторных животных, то при изучении безвредности микроорганизмов родентицидного действия использование лабораторных животных, в большинстве относящихся к грызунам, неприемлемо, так как указанные микроорганизмы избирательно высоко-вирулентны для грызунов. В связи с этим для определения безвредности микробных родентицидов предложены другие тесты, в частности, разработанный нами метод определения патогенности бактерий с использованием культур клеток [2], определение содержания лизоцима в ткани кишечника, наличия общих антигенов в тканях макроорганизма и бактерий.

Неотъемлемой частью исследований по установлению опасности микробных препаратов является эпидемиологический анализ заболеваемости людей, контактирующих с микробными препаратами в процессе их производства и применения, а также эпиданализ заболеваемости, вызванной возбудителями тех видов, к которым относятся и микроорганизмы, предлагаемые для защиты растений.

Проведенные нами гигиенические исследования показали, что производственные штаммы микроорганизмов рода *Pseudomonas* не вирулентны или умеренно вирулентны для лабораторных животных, нетоксичны и не обладают инвазионными свойствами, т. е. способностью проникать внутрь клеток и размножаться в них, ни один из штаммов не вызывает дегенерации клеток. Это установлено на культуре клеток, а также в острых и хронических опытах на мышах, крысах и кроликах. Выявленное указывает на неспособность этих культур вызывать инфекционный процесс в организме, что подтверждено также отсутствием специфических клинических симптомов у зараженных исследуемыми микроорганизмами животных, отсутствием образования и нарастания специфических антител (агглютининов и преципитинов). При пассировании производственных штаммов псевдомонад через организм мышей особей микроорганизмов, способных повышать свою вирулентность в организме теплокровных, не выявлено. Однако исследуемые микроорганизмы вызывали дисбактериотические изменения микрофлоры кишечника и слизистых верхних дыхательных путей, проявляющиеся в увеличении количества дрожжеподобных грибов и стафилококков и в уменьшении количества лактобацилл, бактериоидов.

Товарная форма микробных препаратов на основе псевдомонад не вызывает инфекционного процесса в организме и не оказывает токсического действия. В то же время, как показали экспериментальные наблюдения на животных и эпидемиологические — на людях, эти препараты способны раздражать слизистые оболочки, изменять иммунобиологическую реактивность организма, оказывать влияние на биоценоз макроорганизма и его микрофлоры. Это приводит к ослаблению защитных свойств аутофлоры по отношению к патогенной и условно патогенной микрофлоре.

Гигиеническая оценка используемых для борьбы с мышевидными грызунами сальмонелл и препаратов на их основе показала, что биовары *S. enteritidis*, патогенные для человека, отличаются от микроорганизмов, патогенных для грызунов, по инвазивности и способности размножаться в культуре клеток человеческого происхождения. О неодинаковой восприимчивости исследуемых сальмонелл для человека и грызунов свидетельствуют также данные о содержании лизоцима в ткани стенки тонкого кишечника человека, мышей и крыс. Сальмонеллы Исаченко, обладая тропностью к ткани кишечника, чувствительны к лизоциму, что препятствует внедрению и размножению этих бактерий в кишечнике человека, содержащем значительно большее количество лизоцима. Определенную роль в неодинаковой восприимчивости к сальмонеллам играют также обнаруженные нами общие антигены у сальмонелл и в ткани кишечника грызунов и отсутствие таких антигенов в ткани человека. Основываясь на результатах этих исследований, а также на эпидемиологическом анализе заболеваемости людей, контактирующих с микробными препаратами на основе сальмонелл, мы установили, что некоторые штаммы (например, биовара Даннч) вызывают заболевания у людей в естественных условиях, даже независимо от применения этих бактерий для борьбы с грызунами, в связи с чем эти микроорганизмы не были рекомендованы для использования в сельском хозяйстве. Биовары Исаченко и Прохорова условно патогенны для человека, так способны при попадании в больших дозах вызывать специфические заболевания, протекающие по типу гастроэнтерита.

Исследуемые микроорганизмы устойчивы к воздействию факторов окружающей среды: высушиванию, действию низких температур, а сальмонеллы и некоторые псевдомонады — к воздействию высоких температур. Эти микроорганизмы при

попадании на пищевые продукты не только длительно сохраняются в них, но и размножаются, накапливаясь до величин, способных вызывать заболевание. Они длительно выживают в воде и почве, способствуя увеличению общего биологического загрязнения этих объектов и нарушая естественный ход процессов их микробного самоочищения.

Для нормирования остаточных количеств микробных препаратов разработаны принципы и подходы к проведению исследований. При нормировании микробных препаратов следует учитывать специфические свойства входящих в них микроорганизмов — вирулентность, инвазивность, инфективность, токсичность, токсигенность, а также возможность дисбактериотического, аллергенного действия на макроорганизм, поведение в различных объектах окружающей человека среды. Нормирование микробных препаратов проводится по основному действующему началу, т. е. в микробных клетках в том или ином объеме нормируемого объекта.

Принцип гигиенического нормирования микробных препаратов в воздухе рабочей зоны основан на определении патогенности микробного аэрозоля, видовой чувствительности макроорганизма к исследуемым бактериям, выживаемости последних в воздухе. Принцип гигиенического нормирования микробных препаратов в воде водоемов и в почве основан на определении патогенного действия входящих в препараты бактерий, их выживаемости в указанных объектах, влияния на процессы микробного самоочищения и на санитарное состояние этих объектов. Для некоторых препаратов (карнецин, бактороденцид) разработаны нормативы по микроорганизмам *Pseudomonas* и *Salmonella* в воздухе рабочей зоны, в воде водоемов.

Для проведения санитарно-микробиологического контроля за загрязнением объектов окружающей среды при производстве и применении микробных препаратов нами разработаны методы выделения и идентификации бактерий рода псевдомонас и сальмонелла [2; 3], основанные на результатах изучения морфологических, культуральных, биохимических и серологических свойств. К объектам, подлежащим санитарно-микробиологическому контролю, относятся: воздух производственных помещений, выбросы отработанного воздуха и сточные воды предприятий, производящих карнецин, атмосферный воздух вблизи предприятий и над полями, подверг-

шимися обработке микробным препаратом, почва и водоемы вблизи предприятий и обрабатываемых полей.

С целью предупреждения интенсивного поступления специфических загрязнений в окружающую среду в условиях промышленного производства необходима разработка более совершенной технологии производства микробных препаратов, включающей высокую степень автоматизации и герметизации процессов, препятствующих поступлению микроорганизмов в воздух рабочих помещений. Большое значение имеет разработка эффективных методов обезвреживания газовоздушных выбросов, образующихся на различных этапах производства. В условиях сельскохозяйственного применения микробных препаратов меры профилактики загрязнения объектов окружающей среды и заболевания людей сводятся к соблюдению регламентов применения и хранения препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Омелянец Т. Г. Методические указания по гигиенической оценке микробных средств защиты растений от насекомых и болезней на основе неспорообразующих микроорганизмов. Киев, 1982, 23 с. 2. Омелянец Т. Г., Суптель Е. А. Методические рекомендации по организации работы санэпидстанций по определению патогенности для человека салмонелл, используемых в сельском хозяйстве для борьбы с вредными мышевидными грызунами. Киев, 1980, 9 с. 3. Омелянец Т. Г. Методические указания по выявлению и идентификации бактерий Исаченко и Прохорова, используемых при изготовлении бактероденцида, М., 1978, 11 с.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ПИРОЛИЗА ПЕСТИЦИДОВ ПРИ ИХ ХИМИКО-ТЕРМИЧЕСКОМ ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ

Р. И. Розвага

Одним из наиболее эффективных способов уничтожения запрещенных и непригодных пестицидов является их химико-термическое обезвреживание, основанное на сжигании ядов в кислороде и нейтрализации летучих соединений доступными химическими агентами. С этой целью используют вращающиеся и циклонные печи, различные топочные устройства. При нарушении рациональной технологии сжигания веществ

(спекание реакционной массы, недостаточное количество кислорода воздуха, низкие температуры и т. п.) могут образовываться продукты их пиролиза (ПП), причем, как правило, в инертной среде. Сведения о пиролизе пестицидов в литературе крайне ограничены.

Нами в лабораторных условиях разработан способ пиролиза пестицидов. Он заключается в том, что вещества разлагали в кварцевой трубке в токе азота особой чистоты (инертная среда) в пределах температур 50—1200 °С. Продукты пиролиза извлекали органическим растворителем и подвергали хроматографированию методом ГЖХ, используя для идентификации предполагаемые тесты-вещества. С целью хорошего разделения пиков компонентов ПП, как весьма сложной смеси веществ, использовали фазу QF — I в трехметровой стеклянной колонке [1]. Затем сравнивали времена удерживания пиков хроматограмм и тест-веществ, ряд из которых синтезировали известными методами.

Для изучения пиролиза использовали химически чистые формы следующих пестицидов, а именно: γ -изомер гексахлорциклогексана (γ -ГХЦГ), гексахлорбутadiен (ГХБД); 1,1-ди(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан (п,п-ДДТ) и его различные изомеры, полихлорпинен (ПХП); 0,0-диметил-(1-окси-2,2,2-трихлорэтил)фосфонат (хлорофос, ХЛС); 0,0-диметил-0-(2,2-дихлорвинил)фосфат (ДДВФ); 0,0-диметил-0-(1-метил-2-карбокси- α -фенилэтил)винилфосфат (циодрин, ЦОД); 0,0-диметил-0-(1,2-дибром-2,2-дихлорэтил)фосфат (дибром, ДБ); 0-этил-0-фенил-S-пропилфосфат (гетерофос, ГТФ); 0,0-диэтил-тиофосфорил-0-(α -цианобензальдоксим) (валексон, ВЛК); 0-0-диметил-S-(N-метилкарбамоилметил)дитиофосфат (фосфамид, ФАД); этилен-бис-дитиокарбаминат цинка (цинеб, ЦНБ); N,N,N',N'-тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД); N,N-диметилдитиокарбаминат цинка (цирам, ЦРМ) и N,N-диметилдитиокарбаминат натрия (ДДК).

Установлено, что при 1100 °С п,п-ДДТ полностью разлагается на п,п-ДДЭ и п,п-ДДД, количества которых в ПП равны соответственно 96,3% и 3,7%. Образование, п,п-ДДЭ является следствием дегидрохлорирования п,п-ДДТ в 1,2-положении связей С—С. В то же время образование о,п-ДДД — результат миграции хлора в фенильном ядре исходного яда под действием энергии нагрева и элиминации хлора из трихлорметильной группы. Оказалось, что п,п-ДДЭ в условиях его пиролиза при 1200 °С вовсе не разлагается, что следует

объяснить высокой устойчивостью двойной связи вещества. Найдено, что в ПП п,п-ДДД (1100 °С) содержится о,п-ДДЭ (8,8%), о,о-ДДЭ (17,5%) и п,п-ДДЭ (8%). В то же время в ПП (1100 °С) о,п-ДДЭ присутствует исходный яд (87,5%), а также о,о-ДДЭ (4%), п,п-ДДЭ (8%) и о,п-ДДД (0,5%). Как видно, все изомеры ДДЭ термически устойчивы (они легко подвергаются сублимации без разложения), в отличие от п,п-ДДТ, который в бескислородной среде (спрессованная кварцевая мука) количественно разлагается до углерода и хлористого водорода.

Высокой температурной устойчивостью обладают также γ -ГХЦГ и ГХБД. Причем даже при 1200 °С основная масса ядов в условиях проведения пиролиза сохраняется. При этом γ -ГХЦГ вследствие дегидрохлорирования образует γ -пентахлорциклогексен (2,5%), а ГХБД вследствие дихлорирования — 1,4-тетрахлорбутатриен-1,2,3.

Найдено, что при 1200 °С (экспозиция 3 часа) ПХП разлагается очень мало (на 10—15%) с образованием HCl и большого количества хлорированных пиненов. В иных условиях опытов (уплотненная кварцевая мука) установлен состав двух ПП, а именно $C_{10}H_9Cl_7$ и $C_{10}H_8Cl_6$, каждый из которых дает по одному пику методом ГЖХ. Следовательно, ПХП ($C_{10}H_{10}Cl_8$) подвергается ступенчатому дегидрохлорированию.

Важные в теоретическом плане результаты получены при изучении пиролиза многих ФОС. Так, найдено, что при 1200 °С ХЛС образует ДДВФ (79,9%) и 0,0-диметил-0-(2,2,2-трихлорэтил)фосфат (20,1%). При этом происходит термическая перегруппировка ХЛС в ДДВФ (она сопровождается дегидрохлорированием), который затем присоединяет HCl по правилу Морковникова. В то же время сам ДДВФ, аналогично п,п-ДДЭ, в условиях пиролиза не разлагается даже при 1200 °С.

Показано, что в зависимости от температуры многие ФОС образуют различные ПП. Так, ЦОД при 500 °С образует 2,3-дифенилбутен-1, ДФБ (7,5%), количество которого при 1000 °С уменьшается (1,5%). Очевидно, при пиролизе яда имеет место декарбоксилирование по схеме $ЦОД \rightarrow ДФБ + P_2O_5 + CO_2$. Неорганические компоненты идентифицированы известными методами. Образование ДФБ — следствие возникновения в реакционной смеси фенильного и метильного ради-

калов, рекомбинирующихся с радикалом группировки, содержащей двойную связь.

Установлено, что пестицид ДБ при 500 °С в пиролитической среде образует 1,1-дихлор-2-бромпропен-1 (ДХБП); 1,4-тетрахлор-2,3-дибромбутадиен-1,3 (ТХБД) и тетраметилпирофосфат (ТМПФ). Причем содержание исходного яда и ПП — соответственно 73,5%, 5,7% и 9,1%. Лишь при 1000 °С достигается 50%-ное разложение ДБ с образованием ТХДБ (10,5%) и ТМПФ (14%). Следует предположить, что алифатическая цепь ДБ вследствие дегидробромирования образует 0,0-диметил-0-(1-бром-2,2-дихлорэтилен)фосфат, который затем расщепляется на радикалы, рекомбинирующиеся в продукты пиролиза.

Найдено, что пиролиз ГТФ начинается при 500 °С с образованием *сим*-0,0-диэтил-0,0-дифенилдитиопирофосфата (4,1%). Полное разложение яда достигается при 1000 °С, при этом идентифицированы *сим*-0,0-диэтил-S,S-дифенилдитиопирофосфат (55,2%) и *сим*-S,S-диэтил-0,0-дифенилдитиопирофосфат (34,6%). Образование первого продукта можно объяснить миграцией серы от фосфора к этильному радикалу в группировке $\text{O}-\text{P}-\text{O}(=\text{S})-\text{O}-\text{C}$ с последующим расщеплением связи $\text{C}-\text{O}$, приводящим к образованию соответствующего радикала. Наличие второго ПП — следствие термической перегруппировки ГТФ, при которой образуется О-этил-S-фенилтиофосфат как источник соответствующих радикалов в процессе.

Установлено, что ДСБ при 500 °С термически устойчив (80% присутствует в ПП), при этом в реакционной смеси найдены тетраэтилмонотионпирофосфат, ТЭМТПФ (1,1%). Однако при 800 °С количество ДСБ в ПП уменьшилось (37,8%), а содержание ТЭМТПФ возросло (15,4%). Кроме того, здесь обнаружены и другие продукты, а именно: тетраэтилдитионпирофосфат, ТЭДТПФ (25,6%) и тетраэтилпирофосфат (ТЭПФ) — 16,8%. Образование последних, как и в случае ДБ или ГТФ, является следствием весьма сложных превращений за счет радикального расщепления молекул яда и продуктов его термических перегруппировок. Полное разложение ДСБ достигается лишь при 1100 °С (ТЭМТПФ — 29,8%; ТЭДТПФ — 31,4%; ТЭПФ — 14,1%), в смеси обнаружен также 2,2-(3,5,6-трихлор)пиридил (15,5%). Аналогично ДСБ, пиролизу подвергается ВЛК: при 300 °С образуются ТЭМТПФ (25,5%) и ТЭДТПФ (34,1%). При 500 °С яд пол-

ностью разлагается: ТЭМТПФ — 5,5%; ТЭДТПФ — 69,2% и ТЭПФ — 20,4%. Как видно, по сравнению с ДСБ, ВЛК менее термически устойчив.

ФАД заметно разлагается лишь при 500 °С (56,8%) с образованием 0,0-диметил-S,S-дитионпирофосфата. При 1100 °С ФАД полностью разлагается с образованием упомянутого ФОС.

Таким образом, при пиролизе вышеуказанных ФОС происходят молекулярные перегруппировки с образованием O,S-производных и расщеплением последних на радикалы, подвергающиеся рекомбинации с образованием различных продуктов. Такой механизм пиролиза доказан идентификацией полученных соединений методом ГЖХ.

Пиролиз ЦНБ, ЦРМ, ТМТД и ДДК количественно протекает при температурах их плавления с образованием во всех случаях сероуглерода (определение в растворах толуола с использованием детектора по захвату электронов и фазы QF — 1. Так, при 170 °С ЦНБ образует сероуглерод, N,N'-этилентиомочевину и сульфид цинка. При 260 °С ЦРМ количественно разлагается с выделением сероуглерода, триметиламина, метилизотиоцианата и серы. При пиролизе ТМТД (175 °С) образуются тетраметилтиомочевина (ТМТМ), сероуглерод и сера. В то же время при 500 °С и выше ТМТД разлагается с образованием диметиламина, сероуглерода и N,N'-диметилдитиокарбаминовой кислоты. Аналогично этому ДДК при пиролизе образует ТМТМ, сероуглерод и сульфид натрия. Следует отметить, что сам сероуглерод даже при 1200 °С в условиях опытов пиролизу не подвергался.

Биологическими исследованиями установлено, что суммарные продукты пиролиза ядов и их отдельные компоненты преимущественно высокотоксичны для теплокровных животных, что следует серьезно учитывать при разработке технологии химико-термического обезвреживания пестицидов.

ЛИТЕРАТУРА

- I. Thompson J. F., Mann J. B., Apodaca A. O., Kantor E. Y.—
J. Assoc. Anal. Chem., 1975, vol. 58, N 5, p. 1037.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ХЛОР- И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОКОЛИЧЕСТВ ПЕСТИЦИДОВ В ПРИРОДНЫХ ВОДАХ

В. Д. Чмиль

Среди методов аналитического контроля, которые в настоящее время используют для определения пестицидов, наибольшее распространение получили методы, основанные на различных разновидностях молекулярной хроматографии. Однако практическое использование молекулярной хроматографии пестицидов опережает теоретическую разработку основ ее применения. Эти вопросы до настоящего времени мало изучены и в основном касаются рассмотрения хроматографического поведения некоторых классов пестицидов в условиях адсорбционной тонкослойной хроматографии.

В связи с этим исследования по молекулярной хроматографии хлор- и азотсодержащих органических соединений, используемых в народном хозяйстве в качестве пестицидов, представляют актуальную проблему как с точки зрения фундаментальной химической науки, так и с точки зрения практического применения для разработки методов определения микроколичеств этих соединений в объектах окружающей среды. При этом весьма существенное значение приобретает изучение межмолекулярных взаимодействий в системах сорбат—сорбент с использованием основных разновидностей молекулярной хроматографии.

Установлено, что эти взаимодействия при адсорбции хлор- и азотсодержащих органических соединений, имеющих в своих молекулах карбоксильные, карбонильные и гидроксильные группы (хлоралканкарбоновые и хлорфеноксикалканкарбоновые кислоты и их производные, хлор- и нитрофенолы, нитрофенольные соединения, замещенные фенилмочевины, производные бензойной и карбаминовой кислот и др.), на молекулярных адсорбентах с гидроксильной поверхностью (силикагель, оксид алюминия) в основном являются специфическими и проявляются в образовании водородных связей между кислородными атомами функциональных групп соединений и атомами водорода гидроксильных групп, находящихся на поверхности адсорбента. На силу этого взаимо-

действия оказывают влияние электронные и стерические факторы. Из двух компонентов хроматографической системы (адсорбент, подвижный растворитель) основное влияние на межмолекулярное взаимодействие при адсорбции исследуемых соединений оказывает адсорбент.

В исследованиях по распределительной тонкослойной хроматографии нами показано, что основной вклад в межмолекулярные взаимодействия при распределении исследуемых соединений между фазами обращенной распределительной хроматографической системы вносят неспецифические взаимодействия, проявляющиеся со стороны обеих ее фаз. Это явилось основанием для разработки условий раздельной идентификации исследуемых соединений при их нахождении в смеси в одной анализируемой пробе с помощью распределительной тонкослойной хроматографии.

Для идентификации определяемых соединений величины удерживания в тонкослойной хроматографии впервые предложено выражать с помощью системы индексов, в которой в качестве стандартов используется гомологический ряд эфиров 2-хлорфеноксиуксусной кислоты (2-ХФУК) и спиртов нормального строения. Величина индекса удерживания I_T эфира 2-ХФУК равна числу атомов углерода (n) в алкильном радикале этого соединения, умноженному на 10. Для расчета индексов I_T предложено следующее уравнение:

$$I_T = 10n + 10 \frac{\lg R_{f(x)} - \lg R_{f(n)}}{\lg R_{f(n+1)} - \lg R_{f(n)}}, \quad (1)$$

где $R_{f(x)}$ — величина R_f анализируемого соединения;

$R_{f(x)}$ и $R_{f(n+1)}$ величины R_f двух эфиров 2-ХФУК, находящихся на тонкослойной хроматограмме ниже и выше анализируемого соединения.

Оценку селективности разделения веществ в тонкослойной хроматографии по аналогии с газожидкостной хроматографией предложено проводить с помощью фактора удерживания функциональной группы, который в случае тонкослойной хроматографии рассчитывается как отношение величин R_f двух веществ с одинаковым числом углеродных атомов в молекуле. Отклонение этой величины от единицы в ту или другую сторону характеризует селективность разделения двух компонентов.

В исследованиях по газожидкостной хроматографии показано, что межмолекулярные взаимодействия при хроматографировании сложных эфиров хлоралканкарбоновых и хлорфеноксикалканкарбоновых кислот, хлор- и нитрофенолов, нитрофенольных соединений и замещенных фенилмочевин определяются специфическими и неспецифическими взаимодействиями отдельных фрагментов молекул сорбата с неподвижными фазами (полиэфиры, полисилоксаны, апиезоновые смазки).

Зависимости логарифмов относительных объемов удерживания $\lg V_r^\circ$ эфиров хлоралканкарбоновых и хлорфеноксикалканкарбоновых кислот от числа атомов углерода в спиртовом радикале на всех исследуемых неподвижных фазах в пределах одного гомологического ряда нормального и изо-строения, начиная со второго ряда, описываются линейными уравнениями типа

$$\lg V_r^\circ = a + bn, \quad (2)$$

где a и b — константы, которые зависят от природы гомологического ряда, неподвижной фазы и температуры колонки.

Величина инкремента $\lg V_r^\circ$ на метиленовую группу (b) одинакова для нормальных и разветвленных эфиров и практически не зависит от природы кислоты и температуры колонки. По мере увеличения полярности неподвижной фазы величина инкремента уменьшается.

Величина a уравнения (2) рассматривается как вклад полярного взаимодействия эфира с неподвижной фазой в общую величину удерживания. По мере увеличения средней полярности неподвижной фазы вклад полярного взаимодействия в величину удерживания увеличивается.

Повышение температуры приводит к уменьшению полярного вклада в величину удерживания, что позволяет предположить, что основную часть полярного взаимодействия исследуемых эфиров с неподвижными фазами составляют ориентационные силы.

Инкременты $\lg V_r^\circ$ на функциональную группу, которые предложено использовать для оценки селективности неподвижной фазы, показывают, что наибольшей селективностью при разделении эфиров, принадлежащих к одному гомологическому ряду, обладают неполярные неподвижные фазы. При разделении эфиров, принадлежащих к различным гомологическим рядам, наибольшая селективность достигается при использовании полярных неподвижных фаз.

В исследованиях, направленных на повышение надежности бесстандартной идентификации хлорорганических соединений с помощью электронно-захватного детектора, предложена система индексов удерживания, аналогичная системе индексов Ковача, но основанная на использовании в качестве стандартных соединений членов гомологических рядов эфиров 2,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты и спиртов нормального строения [1].

Идентификация анализируемых соединений при их определении хроматографическими методами может осуществляться на основе зависимостей: а) между физико-химическими свойствами разделяемых компонентов и характеристиками удерживания, полученными при использовании хроматографических методов с одинаковым механизмом сорбции, и б) между характеристиками удерживания разделяемых компонентов, полученными при использовании хроматографических методов с различными механизмами сорбции. Последние зависимости обусловлены тем, что в основе межмолекулярных взаимодействий исследуемых вариантов молекулярной хроматографии лежат одни и те же силы — силы межмолекулярной связи. До появления наших работ такие зависимости для идентификации пестицидов в объектах окружающей среды не использовались [2; 3].

При исследовании аналитической реакционной газовой хроматографии показано, что кроме расширения области применения метода с целью определения нелетучих и термолабильных пестицидов создаются возможности для повышения надежности идентификации, так как в результате химических превращений образуются новые соединения с другими хроматографическими параметрами.

Наиболее достоверная идентификация определяемых соединений достигается при сочетании хроматографического и спектрального методов. Впервые в отечественных исследованиях разработаны методики идентификации хлорфеноксиалканкарбоновых кислот и хлорированных углеводородов в объектах окружающей среды (вода, почва) при сочетании газо-жидкостной и тонкослойной хроматографии, масс- и ИК-спектроскопии [3; 4; 5].

При разработке групповых способов концентрирования установлено, что процесс динамической сорбции следовых количеств пестицидов из воды органическими растворителями, находящимися в фазе набухшего в них сополимера сти-

рола с дивинилбензолом, подчиняется общим закономерностям фронтальной динамики сорбции. Осуществление концентрирования в динамических условиях позволяет преодолеть ряд недостатков традиционных способов концентрирования. В результате предложены три способа концентрирования следовых количеств пестицидов в зависимости от их содержания в воде с помощью последовательного сочетания молекулярной (распределительной) и ионогенной сорбции, которые охватывают все основные классы пестицидов [6; 7]. Разработанные способы в течение ряда лет используются при определении пестицидов в водоисточниках сельской местности, при определении пестицидов в подземных водах и других случаях.

Показано также, что сорбционные и термодинамические параметры пестицидов являются источником полезной информации, которая может быть использована при прогнозировании их биологической активности и судьбы в окружающей среде [8; 9].

Совокупность научных положений и основные выводы проведенных исследований представляют новое научное направление, посвященное разработке теоретических и практических основ молекулярной хроматографии хлор- и азотсодержащих органических соединений, применяемых в народном хозяйстве в качестве пестицидов. Решение указанной проблемы позволило обеспечить санитарную службу страны более чем 20 унифицированными методами аналитического контроля за содержанием остаточных количеств пестицидов в объектах окружающей среды. Направление имеет перспективу широкого развития в аналитической химии, практическое приложение и внедрение в санитарную службу страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чмиль В. Д. Ж. аналит. химии, 1979, т. 34, № 4, с. 794—798.
2. Чмиль В. Д. Ж. аналит. химии, 1977, т. 32, № 11, с. 2120—2123.
3. Чмиль В. Д. В кн.: XII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Рефераты докладов и сообщений, № 1. М.: Наука, 1981, с. 324—326.
4. Чмиль В. Д. Ж. аналит. химии, 1979, т. 34, № 10, с. 2067—2069.
5. Чмиль В. Д. Ж. аналит. химии, 1981, т. 36, № 6, с. 1121—1124.
6. Чмиль В. Д. Ж. аналит. химии, 1975, т. 30, № 12, с. 2444—2447.
7. Чмиль В. Д. Ж. аналит. химии, 1980, т. 35, № 12, с. 2413—2417.
8. Чмиль В. Д. В кн.: Механизм действия гербицидов и синтетических регуляторов роста растений и их судьба в биосфере: Мат.

Х Международного симп. стран—членов СЭВ. Часть 1. Механизм действия гербицидов и синтетических регуляторов роста растений. Пушино, 1975, с. 162—167. 9. Чмиль В. Д., Клисенко М. А. В кн.: XII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Рефераты докладов и сообщений, № 6. М.: Наука, 1981, с. 149.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИОНООБМЕННЫХ И ДРУГИХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ И ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

В. Н. Касьян

Важную роль в комплексной переработке продуктов земледелия и животноводства призваны сыграть новые технологические процессы: ионный обмен, ультрафильтрация, обратный осмос и электроднализ.

Так, применение ионообменной технологии в сахарной промышленности позволяет увеличить выход сахара на 10—12%, повысить его качество, снизить потери сахара в кормовой патоке, использовать для производства сахара дефектное сырье, извлекать из патоки вещества, используемые в качестве пищевых добавок, и т. д. В молочной промышленности с помощью ионитов можно избежать значительных потерь молока благодаря способности их регулировать минеральный состав молока, извлекать нежелательные элементы и повышать его термостойкость.

Применение ультрафильтрации и обратного осмоса только в молочной промышленности позволяет ежегодно извлекать из молочной сыворотки, являющейся отходами производства, сотни тысяч тонн легко усваиваемых белков, сахаров и минеральных солей.

Не менее эффективно применение ионообменных полимеров и полупроницаемых мембран в других отраслях народного хозяйства (крахмалопаточной, ликеро-водочной промышленности, в виноделии, при получении фруктовых соков, пищевых добавок и др.).

Между тем иониты и полупроницаемые мембраны, как и другие полимерные материалы, в процессе их эксплуатации

могут служить источником загрязнения обрабатываемых пищевых продуктов токсичными веществами в виде незаполимеризовавшихся мономеров, продуктов деструкции мономеров и полимера, загрязнителей исходного сырья и других примесей. Это ставит перед гигиенистами и органами санитарного надзора, как одну из основных, задачу профилактики возможного неблагоприятного влияния указанных полимерных материалов на качество продуктов и здоровье населения.

Все изучавшиеся нами материалы содержали растворимые органические примеси, способные мигрировать в обрабатываемые среды.

Интенсивность миграции растворимых примесей из ионитов в контактирующие с ними среды в значительной мере зависит как от качества ионитов, так и от условий их эксплуатации.

Основными факторами, определяющими качество ионитов, являются способ их получения и степень очистки используемых для синтеза веществ, а также готового продукта от примесей.

Наибольшее количество примесей, в том числе и незаполимеризовавшихся мономеров (эпихлоргидрина, полиэтиленполиамина, пиридина и др.), содержится в поликонденсационных смолах. Количество мономеров, мигрировавших из товарных, т. е. не бывших в эксплуатации и не подвергнутых предварительной очистке, поликонденсационных смол в контактировавшую с ними воду и модельные среды может достигать десятков и сотен миллиграммов на литр.

Наименьшее количество примесей, в том числе и мономеров (десятые и сотые доли миллиграмма на литр), мигрирует из полимеризованных смол на основе стирола и дивинилбензола и продуктов привитой сополимеризации целлюлозы с метилвинилпиридином, эпихлоргидрином и др. соединениями.

После предварительной очистки ионитов растворами щелочей и кислот с последующей многократной отмывкой водой интенсивность миграции растворимых органических соединений из них заметно снижается, однако даже двукратная очистка не обеспечивает полного удаления примесей из поликонденсационных смол.

Санитарно-химическими исследованиями установлена также зависимость интенсивности миграции растворимых примесей из ионитов от состава рецептуры, структуры макромо-

лекулы, содержания сшивающего агента, гранулометрического состава и др. факторов.

Полупроницаемые мембраны первого поколения, созданные на основе ацетата целлюлозы, серьезных опасений у гигиенистов не вызывали, однако они мало удовлетворяли технологов, так как недостаточно прочны и легко подвергаются воздействию агрессивных сред.

Мембраны второго поколения, созданные на основе синтетических полимерных материалов, значительно превосходят мембраны первого поколения по механической прочности и химической стойкости, однако они, как и иониты, могут выделять в обрабатываемые среды растворимые вещества, в том числе исходные продукты синтеза.

Участвуя в технологическом процессе получения и переработки пищевых продуктов, иониты и мембраны подвергаются воздействию обрабатываемых сред, высоких температур, повышенного давления, растворов щелочей, кислот и моющих средств, механических и других факторов. Под их влиянием существенно повышается интенсивность миграции примесей, а при продолжительной эксплуатации в результате деструкции ионитов изменяется и характер мигрирующих веществ.

Наиболее неблагоприятное влияние на интенсивность выделения примесей оказывает температура (выше 60 °C), под ее влиянием миграция может увеличиться в 2—5 раз и более.

Нами установлено, что интенсивность миграции примесей из ионитов находится в прямой зависимости от продолжительности контакта, характера контактирующей среды (в спиртовые растворы более интенсивно, чем в водные), способа эксплуатации (в статических условиях менее интенсивно, чем в динамических).

В эксперименте на белых мышах и крысах установлено, что вещества, мигрирующие из многих ионообменных смол (в частности, поликонденсационных и товарных полимеризационных) в процессе эксплуатации в моделированных условиях, характерных для их применения в различных отраслях пищевой промышленности, вызывают выраженные функциональные и морфологические изменения органов и систем.

Среди полимеризационных смол, полученных сополимеризацией стирола с дивинилбензолом и привитых сополимеров целлюлозы с эпихлоргидрином и метилвинилпиридином, выявлен ряд ионитов, которые после предварительной очистки

растворами щелочей и кислот в процессе эксплуатации в моделированных условиях выделяли примеси в количествах, безопасных в токсикологическом отношении.

Накопленные в процессе гигиенических исследований ионообменных и других полимерных материалов данные позволили разработать и обосновать методические подходы к гигиенической оценке полимеров, применяемых в технологических процессах получения и переработки продуктов питания и пищевых добавок, подобрать, а в ряде случаев модифицировать методы санитарно-химических и токсикологических исследований, разработать гигиенические рекомендации по применению ионитов в сахарной (КУ-2-8, КУ-2-8чС, АВ-16ГС, АВ-17-2П, ЦМ, АМЦ-1, Леватит МР-500, Кафель А-501Д), молочной промышленности (КУ-2-8чС, АВ-17-8чС, ЦМ-2А, АМЦ-1), виноделии (КУ-2-8чС), крахмалопаточной и других отраслях промышленности (КУ-2-8чС, АВ-17-8, АВ-17-8чС, АВ-17-10П, ЭДЭ-10П и др.), а также полупроницаемых мембран типа УАМ и УПМ в молочной и ликеро-водочной промышленности.

Результаты гигиенических исследований, проведенных нами и другими отечественными авторами, свидетельствуют также о необходимости: создания для нужд пищевой промышленности специальных марок ионитов «пищевого класса», обладающих высокой степенью чистоты; стандартизации исходных продуктов синтеза ионитов и готового полимера; совершенствования методических подходов, методов исследования и нормирования растворимых примесей.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИНТЕГРАЦИИ ЗНАНИЙ В ГИГИЕНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ

Р. Е. Сова

В гигиене применения пестицидов наметилась четкая тенденция к дифференциации [3]. Будучи в своей основе положительным явлением, дифференциация науки может иметь и отрицательные последствия, если теряются взаимосвязи отдельных дисциплин, если представители нового направления замыкаются внутри него, если этим тенденциям не противостоят столь же выраженные усилия к интеграции научного знания.

Согласно определению М. Г. Чепикова, «сущность интеграции наук и научных знаний (в философском понимании этой проблемы) есть всеусиливающаяся их взаимосвязь, взаимодействие посредством широкого использования общих (порой заимствованных друг у друга) идей, средств, приемов и т. д. исследования окружающей действительности, есть уплотнение (конденсация) знаний в определенно сложившихся и постоянно совершенствующихся формах познания» [16].

Одним из наиболее древних путей интеграции в различных областях естествознания является математизация. Главная интегрирующая сила математических методов, позволяющая объединить изучаемые явления и процессы, заключается, по мнению М. Г. Чепикова [16], З. Пауля [6], в высокой степени абстракции. Развитие математической биологии и медицинской кибернетики опровергло положение о невозможности применения математики в биологии и медицине. Выявление количественных отношений биологических явлений явилось мощным средством отражения их качественного своеобразия.

Целью данного сообщения является анализ интегральной функции математических методов при решении двух задач гигиены применения пестицидов.

В последние годы значительно повысилась актуальность и расширился объем исследований по изучению комплексного, комбинированного и сочетанного (с физическими факторами окружающей среды) действия пестицидов. Перечисленные типы воздействия по своей природе многофакторны. Независимо от вида факторов, они являются внешними по отношению к организму, отвечающему на воздействие определенной реакцией, механизм которой во многих случаях неизвестен. Задача исследователя состоит в раскрытии связи между реакцией организма, его состоянием и воздействующими факторами.

На основе описанного подхода к постановке задачи нами совместно с другими исследователями для изучения комплексного, комбинированного и сочетанного действия предложены различные методы математического планирования эксперимента — полный факторный [12], симплекс — центроидные планы [11], дисперсионные схемы [8], планы второго порядка [1]. С их помощью изучено, в частности, комплексное воздействие шести фосфор- и хлорорганических препара-

тов, показана возможность потенцирования токсического эффекта, что имеет важное прогностическое значение при комплексном гигиеническом нормировании пестицидов. Использование подходов математической теории эксперимента позволило разработать единую методическую основу постановки исследований, предложить новую схему оценки эффекта с учетом взаимодействия факторов, обеспечить высокую эффективность многофакторного эксперимента в плане экономии средств и времени. Необходимо подчеркнуть, что математическое планирование — это не только новая методика, но и новая методология эксперимента [5, 15].

Реальная опасность пестицидов обусловлена преимущественно их стойкостью и миграцией в отдельных объектах окружающей среды. Рассматривая особенности этих процессов, Е. И. Спыну [9] указывает на необходимость учета при их изучении физико-химических свойств пестицидов, химических и структурных особенностей объектов, климатических параметров и др. — всего порядка 50 факторов.

Наряду с описанием процесса исчезновения пестицидов в натуральных условиях важное значение имеет его физическое и математическое моделирование в лабораторном эксперименте. Основная задача в этом случае — воспроизведение многообразия натуральных условий. Одним из путей решения данной задачи является постановка многофакторного эксперимента. Так, при изучении стойкости пестицидов в растениях [10] был поставлен трехфакторный эксперимент (первый фактор — норма расхода, второй — температура, третий — время). Моделирование процесса исчезновения пестицидов в почве осуществлялось в пятифакторном эксперименте, где наряду с условиями обработки учитывалось влияние типа почвы [14]. Однако такой подход оказывается достаточным только в случае решения отдельных частных задач. Более широкие возможности открывают перед исследователем современные кибернетические методы многопараметрического анализа.

С целью получения массива информации на лабораторных установках исследованы процессы исчезновения 12 пестицидов различных химических классов (линдан, фосфамид, севин и др.) на 10 плодовых и овощных культурах (яблоки, свекла, картофель и др.). Всего изучено 100 процессов деструкции пестицидов, в которых моделировалось 84 варианта сочетания пестицидов, культур и условий окружающей среды.

Для синтеза модели использован аппарат дифференциальных конечно-разностных уравнений с применением метода группового учета аргументов (МГУА), основанного на принципе самоорганизации [2]. В результате получена математическая модель вида

$$C(t) = \frac{C_0 e^{A(\bar{x})t}}{1 + C_0 \frac{B(\bar{x})}{A(\bar{x})} (1 - e^{A(\bar{x})t})},$$

где $A(\bar{x}) = 0,304 - 0,0614x_{14} - 0,0131x_{14}x_{22} + 0,1072x_7 -$
 $- 0,0102x_{12}x_{23} - 0,23 \cdot 10^{-3}x_3x_{14} - 0,183 \cdot 10^{-3}x_7x_{22} -$
 $- 0,74 \cdot 10^{-2}x_4x_7$; $B(\bar{x}) = -0,86 \cdot 10^{-5}x_{14} - 0,112 \cdot 10^{-5}x_{14}x_{22}$.

В модель оказались включенными следующие аргументы: три параметра, характеризующие физико-химические свойства пестицида: x_3 — температура плавления, x_4 — летучесть, x_7 — растворимость в жирах; два параметра культуры: x_{12} — рН и x_{14} — общая кислотность культуры; аргумент x_{22} — навеска пестицида при условии постоянства навески культуры (50 г) — отражает норму расхода препарата; последний аргумент x_{23} — температура окружающей среды. Модель позволяет прогнозировать уровень содержания остаточных количеств пестицидов в момент времени t в овощных и плодовых культурах с учетом 7 факторов.

Математические методы выступают, таким образом, в качестве средства синтеза знаний сложной, многопараметрической системы пестицид — окружающая среда — человек. Подчеркнем, что результаты токсикологического исследования совместного действия химических и физических факторов на организм используются не только при практическом решении проблем гигиены, но должны явиться основой для установления максимально допустимой нагрузки (МДН) на человека всего многообразия факторов окружающей среды [7].

Познание закономерностей поведения пестицидов с учетом всего многообразия факторов окружающей среды, прогнозирование на этой основе уровней накопления препаратов в отдельных объектах и суммарной дозы их поступления в организм позволит путем сравнения с МДН определить опасность загрязнения окружающей среды пестицидами [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Златев З., Сова Р. Е., Каган Ю. С. Гигиена и здравоопазване, София, 1979, т. 22, № 2, с. 139—143. 2. Ивахненко А. Г. Системы эвристической самоорганизации в технической кибернетике.— Киев: Техніка, 1971.—371 с. 3. Медведь Л. И. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. XI, т. 1.—М., 1976, с. 3—12. 4. Медведь Л. И., Спыну Е. И., Сова Р. Е. Гигиена и санитария, 1982, № 6, с. 62—64. 5. Налимов В. В. Теория эксперимента.— М.: Наука, 1971.—207 с. 6. Пауль З. В кн.: Эксперимент. Модель. Теория.— Москва — Берлин: Наука, 1982, с. 62—76. 7. Сидоренко Г. И., Пинигин М. А. Гигиена и санитария, 1981, № 2, с. 57—62. 8. Сова Р. Е., Цапко В. Г., Гохман В. Л. Гигиена труда, 1974, № 2, с. 46—48. 9. Спыну Е. И. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. XI, т. 1.—М., 1976, с. 13—20. 10. Спыну Е. И., Сова Р. Е., Стефанский К. С., Акоронко С. Л. Гигиена и санитария, 1974, № 2, с. 70—74. 11. Спыну Е. И., Сова Р. Е., Зорьева Т. Д., Товмаченко Н. Н. Гигиена труда, 1976, № 2, с. 52—54. 12. Спыну Е. И., Иванова Л. Н., Сова Р. Е. В кн.: Математические методы планирования исследований, анализа данных и прогнозирование в гигиене.— Киев: Здоров'я, 1977, с. 68—80. 13. Спыну Е. И., Сова Р. Е., Иванова Л. Н. Вопросы питания, 1981, № 6, с. 67—69. 14. Строй А. Н., Сова Р. Е. В кн.: Исследование поведения загрязняющих веществ в окружающей среде. Труды ин-та эксп. метеорол., вып. 12(98).—М.: Гидрометеониздат, 1982, с. 80—83. 15. Тяхтин В. С., Вовк С. Н. В кн.: Эксперимент. Модель. Теория.— Москва — Берлин: Наука, 1982, с. 62—76. 16. Чепиков М. Г. Интеграция науки: Философский очерк.— М.: Мысль, 1981.— 276 с.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФАМИДА В УСЛОВИЯХ БЛОЧНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ ТЕПЛИЦ

А. Н. Строй

Специфичность условий применения, особенности поведения в защищенном грунте требуют разработки научно обоснованной системы мер профилактики неблагоприятного воздействия пестицидов на организм человека. С этой целью проведено изучение уровней загрязнения фосфамидом кожных покровов работающих, воздуха, растений (огурцы) и почвы при применении препарата в блочных пленочных теплицах, установлена длительность сохранения вещества в указанных объектах. Показано влияние на особенности поведения препарата условий применения, микрометеофакторов и фазы развития растений. Сразу после обработки уровень содержания пестицида в воздухе в зависимости от нормы

расхода составлял $0,01\text{--}0,42 \text{ мг/м}^3$, в растениях — $3,6\text{--}9,3 \text{ мг/кг}$, в почве — $0,98\text{--}1,75 \text{ мг/кг}$. Установлена возможность появления «всплесков» концентраций препарата в воздухе теплиц, причем уровень вторичного загрязнения может превышать начальный более чем в 2 раза.

Динамика содержания фосфамида в растениях и почве может быть описана убывающей экспонентой. В зависимости от влияния факторов, обуславливающих поведение препарата, длительность его сохранения в воздухе варьирует в пределах 3—7, в растениях — 10—15, в почве — 10—20 суток.

Загрязненность фосфамидом кожных покровов у лиц, занятых опрыскиванием растений, составила $12\text{--}40 \text{ мкг/100 см}^2$, у тепличниц, выполняющих операции по уходу за обработанными растениями, — $6\text{--}8 \text{ мкг/100 см}^2$.

При изучении функционального состояния лиц, контактирующих с фосфамидом в обработанных теплицах, наиболее чувствительным показателем воздействия препарата на организм человека оказалась активность изоферментов холинэстеразы сыворотки крови.

На основе полученных результатов и данных литературы о неблагоприятных отдаленных эффектах действия фосфамида предложено запретить его применение в защищенном грунте.

К ВОПРОСУ ОБ ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ ПРИШЕДШИХ В НЕГОДНОСТЬ ПЕСТИЦИДОВ

Н. М. Назаренко, Л. И. Назаренко

С целью изыскания экономичного и простого метода обезвреживания пестицидов предполагалось испытать возможность их детоксикации в условиях компоста. Для испытаний был выбран хлорофос, как один из наиболее распространенных препаратов. Испытаны три варианта: 1 — нагрузка хлорофоса составляла 1 кг/м^3 компоста, 2 — $3,5 \text{ кг/м}^3$ и 3 — $3,5 \text{ кг/м}^3$ с предварительной обработкой хлорофоса гашеной известью.

Компост закладывали в 3 пласта, в каждом пласте слой почвы занимал 5 см, навоз 10 см и трава 15 см. Все секции компоста были изолированы друг от друга и от почвы. Хлорофос растворяли в воде (1:1) и вносили в каждый слой компоста.

Пробы отбирали на 1, 20, 70, 110 и 197-й день. Содержание препаратов в пробах по дням отбора изменялось следующим образом. Вариант № 1 — 500 мг/кг (хлорофос); 10 (хлорофос) и 40,2 мг/кг (ДДВФ); 5,3 (хлорофос) и 26,7 мг/кг (ДДВФ); 3,3 (хлорофос) и 12,5 мг/кг (ДДВФ); 0,18 (хлорофос) и 0,5 мг/кг (ДДВФ).

Вариант № 2 — 1500 мг/кг (хлорофос); 30 (хлорофос) и 182 мг/кг (ДДВФ); 16,6 (хлорофос) и 45 мг/кг (ДДВФ); 10 (хлорофос) и 23,4 мг/кг (ДДВФ); 0,37 (хлорофос) и 1,2 мг/кг (ДДВФ).

Вариант № 3 — 10,4 мг/кг (ДДВФ); 5,8 мг/кг (ДДВФ); 0,5 мг/кг (ДДВФ). В контрольной секции препараты обнаружены не были.

Таким образом, доказана принципиальная возможность детоксикации фосфорорганических пестицидов путем их естественного разложения в условиях компоста.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДА И ТЕХНОЛОГИИ ВНЕСЕНИЯ ЭРАДИКАНА С ОРОСИТЕЛЬНОЙ ВОДОЙ (ГЕРБИГАЦИЯ)

А. Н. Лакамченко

Гербигацию эрадикана проводили в предпосевной период на экспериментальных участках кукурузы и люцерны. Изучены гигиенические условия труда на различных этапах технологического процесса, стабильность и длительность миграции эрадикана в системах вода — почва, почва — воздух, почва — растения, остаточные количества препарата в кукурузе. Эрадикан вносили дождевальной машиной «Фрегат» с расходом воды 175—180 м³/га. Норма расхода эрадикана 6 и 8 кг/га. Максимальная площадь полива 72 га. Гербицид определяли методом тонкослойной хроматографии.

При гербигации уменьшается прямой контакт рабочих с эрадианом (при сравнении условий его применения с помощью тракторных опрыскивателей). Концентрации эрадикана в воздухе рабочей зоны операторов составили 0,05—0,116 мг/м³ (ПДК—2 мг/м³, по эптаму).

В последующие дни наблюдения концентрации эрадикана в воздухе обработанных полей также не превышали допустимую.

При внесении эрадикана из расчета 6 кг/га препарат мигрировал в почву на глубину 0—30 см, с увеличением нормы расхода гербицида до 8 кг/га препарат проникал на глубину до 40 см.

Содержание эрадикана в урожае кукурузы не превышало допустимых остаточных количеств (ДОК) (по эптаму).

Таким образом, при внесении эрадикана с оросительной водой создаются благоприятные условия труда, что подтверждается содержанием эрадикана в воздухе и уменьшением непосредственного контакта рабочих с препаратом.

Гербигация эрадикана не приводит к загрязнению урожая выше допустимых величин. Исследования продолжаются.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОДЗЕМНЫХ ВОД КРЫМА В УСЛОВИЯХ ХИМИЗАЦИИ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА

В. Д. Чмиль, В. Н. Ракитский, В. П. Бондаренко

(ВНИИГИНТОКС, Крымская оползневая и гидрогеологическая станция)

В сельском хозяйстве Крымской области широко применяются различные химические средства защиты растений. С целью гигиенической оценки опасности их поступления в подземные воды различных районов Крыма проведены исследования по изучению содержания пестицидов и продуктов их трансформации в подземных водах. Воды исследовали в динамике на содержание пестицидов различных классов: хлорорганических, фосфорорганических, динитрофенольных, производных мочевины, триазинов, алкан- и феноксиалкан-карбоновых кислот и др. с помощью методов газожидкостной и тонкослойной (адсорбционный и распределительный варианты) хроматографии.

Рекомендована модификация метода динамической распределительной сорбции для концентрирования указанного перечня пестицидов при их анализе в воде. Установлено, что с наибольшей частотой в подземных водах определялись стойкие хлорорганические пестициды, причем в половине случаев максимум содержания приходился на конец сезона применения. В сезон применения в подземных водах отмечалось наличие рогора, ДНОК, далапона, 2,4-Д и ТХА. Во всех

случаях содержание пестицидов не превышало ПДК. Однако в подземных водах большинства хозяйств обнаруживался одновременно комплекс пестицидов, что может представлять потенциальную опасность суммирования их токсического эффекта.

К ОБОСНОВАНИЮ ПДК БЕТАНАЛА И ГЛИФОСАТА В ПОЧВЕ

Р. В. Луговая

Представлены результаты экспериментальных исследований по обоснованию ПДК гербицидов бетанала и глифосата в почве на основании четырех основных показателей вредности: водно-миграционного, воздушно-миграционного, общесанитарного, транслокационного. Для определения остаточных количеств бетанала и глифосата в объектах окружающей среды использован метод хроматографии в тонком слое.

Стабильность бетанала и глифосата изучали в динамике, с учетом ряда факторов: типа почвы, начальной концентрации пестицидов в почве. Исследования проводили на двух типах почвы: песчаной и черноземной. Установлено, что исходная концентрация оказывает существенное влияние на длительность сохранения бетанала. Так, если период практически полного разрушения бетанала, вносимого на уровне рекомендуемых норм расхода в сельском хозяйстве ($1,3 \text{ кг/га}$), в песчаной почве составил 90,8 суток, то уменьшение нормы расхода в 3 раза ускоряет процесс деструкции до 42,8 суток. Глифосат быстрее разрушается в черноземной почве.

Анализ исследований по определению миграции гербицидов в цепи почва—воздух свидетельствует о том, что пороговая концентрация бетанала составляет $2,5 \text{ мг/кг}$, глифосата— 5 мг/кг . Пороговая концентрация бетанала по воздушно-миграционному показателю вредности находится на уровне $4,5 \text{ мг/кг}$, по общесанитарному— 30 мг/кг , по транслокационному— $0,25 \text{ мг/кг}$.

Лимитирующим показателем для бетанала является транслокационный. ПДК бетанала в почве составляет $0,25 \text{ мг/кг}$ абсолютно сухой почвы (по д. в.).

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССА ИСЧЕЗНОВЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ ИЗ РАСТЕНИЙ МЕТОДОМ МНОЖЕСТВЕННОГО КОРРЕЛЯЦИОННО- РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

О. М. Чернявская

Цель данной работы — выявление зависимости между скоростью исчезновения пестицидов из обработанных объектов и четырьмя группами определяющих ее факторов (физико-химические свойства препаратов, химические свойства сельскохозяйственных культур, климатические параметры и условия применения). Это потребовало решения следующих задач:

- выбор факторов, влияющих на изменение скорости исчезновения пестицидов из растительных культур;
- построение математической модели, описывающей многофакторный процесс разрушения пестицидов;
- выявление степени влияния каждого из факторов.

Исходными данными послужил материал, включающий сведения о 90 процессах убывания содержания 20 пестицидов, представителей всех широко применяемых классов химических соединений, на 15 видах плодовых и овощных культур (Е. И. Спыну, Л. Н. Иванова, 1977).

В результате расчетов по программе «Коррегр», написанной для ЭВМ «Наири-3-1», получены парные коэффициенты корреляции со следующими 13 факторами: X_1 — норма расхода пестицида, X_2 — кратность обработки, X_3 — средняя температура воздуха, X_4 — сумма осадков за исследуемый период, X_5 — мол. масса препарата, X_6 — температура его плавления, X_7 — растворимость пестицида в воде, X_8 — летучесть, X_9 — pH растительной среды, X_{10} — ее общая кислотность, X_{11} — жиры, X_{12} — белки в растениях, X_{13} — общее количество сахара.

Сравнение с табличным значением коэффициента корреляции подтвердило достоверность влияния семи первых факторов. Поэтому в уравнение регрессии вошли именно эти факторы:

$$Y = 10,8 - 0,8 X_1 - 0,5 X_2 + 0,7 X_3 + 0,02 X_4 - 0,02 X_5 + 0,65 X_6 + 1,8 X_7$$
, где Y — постоянная скорость исчезновения пестицидов.

При увеличении значений факторов, характеризующих условия применения (X_1 и X_2), скорость исчезновения пести-

цидов падает. Такая же обратная зависимость наблюдается и при росте температуры плавления вещества. Увеличение значений остальных факторов, таких, как X_3 , X_4 , X_7 , X_8 , положительно влияет на скорость исчезновения пестицидов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ В БИОМАТЕРИАЛЕ ЧЕЛОВЕКА

В. Ф. Демченко

Разработана схема идентификации хлорпроизводных дифенилметана (ДДТ и его метаболиты), циклогексана (γ -ГХЦГ и его изомеры), бензола (гексахлорбензол) и других классов веществ при совместном присутствии методом газожидкостной хроматографии.

В основу метода положено использование детектора постоянной скорости рекомбинации, а также 2 м разделительной хроматографической колонки, содержащей смесь неподвижных фаз различной полярности (1,5% OV-17+1,95% OF-1).

Указанная схема применена для анализа биоматериала человека (кровь, жировые ткани, моча, грудное молоко).

Получены новые данные о носительстве 4,4'- и 2,4'-изомеров ДДТ, ДДЭ, ДДД, а также α -, γ -, β - и δ -изомеров ГХЦГ, гексахлорбензола в организме человека.

Произведено сравнение накопления перечисленных соединений в организме людей, имеющих профессиональный контакт с пестицидами (сельский контингент) и не сталкивающихся с ними по роду профессии (городское население).

Среди изомеров ГХЦГ установлено преимущественное носительство β -изомера.

Получены качественные и количественные представления о поступлении стойких хлорорганических пестицидов, их метаболитов в организм ребенка с грудным молоком кормящих матерей.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА АНТИКОРРОЗИОННЫХ ЭПОКСИДНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В КОНТАКТЕ С ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ

Н. В. Соколовский

С целью унификации принципов гигиенических исследований полимерных материалов, предназначенных для строительства объектов пищевой промышленности, а также разработки критериев их оценки, предложена схема, включающая санитарно-химическую и токсикологическую оценку полимерного материала с учетом специфики его эксплуатации.

По предлагаемой схеме изучены антикоррозионные эпоксидные материалы Б-ЭП-421 и Б-ЭП-0126, используемые в качестве покрытия крупногабаритных резервуаров судов для перевозки сыпучих пищевых продуктов и питьевой воды. Санитарно-химическими исследованиями установлено, что из покрытий в количествах, не превышающих допустимые уровни, в модельную среду при прямом и опосредованном контактах мигрировали эпихлоргидрин и формальдегид. Кроме того, наблюдалась миграция отвердителя ДТБ-2 в количествах 0,1—0,9 мг/л. Экспериментальными исследованиями обоснованы допустимые уровни его миграции в модельную (ДКМ = 0,25 мг/л) и воздушную ($ДУ = 0,1 \text{ мг/м}^3$) среды, питьевую воду ($ДУ = 0,1 \text{ мг/л}$).

Проведенный комплекс исследований позволил рекомендовать антикоррозионные покрытия Б-ЭП-421 и Б-ЭП-0126 к применению в судостроении для перевозки сыпучих пищевых продуктов и питьевой воды.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕИОНОГЕННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ СПИРТОВ

В. Г. Герасимова

В настоящее время непрерывно увеличивается производство и применение синтетических моющих средств на основе неионогенных поверхностно-активных веществ (НПАВ), в том числе оксиэтилированных высших жирных спиртов (ОВЖС).

ОВЖС относятся к малотоксичным соединениям. Так, для фракции C_{16} — C_{18} со степенью оксиэтилирования 11, 16, 18 ЛД₅₀ равна соответственно 3,25, 2,25, и 3,13 г/кг. Установлено также, что ОВЖС в смертельных дозах обладают умеренными кумулятивными свойствами, что согласуется с данными Е. А. Можаяева (1976). В концентрациях выше 2% ОВЖС оказывают кожно-раздражающее действие. Указанный эффект зависит от числа молей окиси этилена в молекуле вещества (А. А. Неменко, 1978). Установлены выраженные аллергенные свойства ОВЖС синтаноло ДС-10 при перкутанном воздействии (Л. Б. Еськова-Сосковец с соавт., 1980). При поступлении в организм ОВЖС способны изменять липидный обмен, функциональное состояние печени, морфологическую картину внутренних органов (О. И. Волощенко с соавт., 1977; Г. П. Бабанов с соавт., 1976). Указывается, что НПАВ могут оказывать лизирующее действие на мембраны эритроцитов и внутриклеточных органелл (Г. Е. Сабуров, 1976). Рядом авторов высказывалось мнение, что НПАВ могут вызывать коканцерогенный эффект, однако это не было подтверждено в опытах с синтанолом ДС-10 (Н. Я. Янышева с соавт., 1982).

Имеющиеся в литературе сведения о действии ОВЖС на организм неполны, разрозненны. Это обуславливает необходимость дальнейшего их изучения и разработки гигиенических рекомендаций по применению.

О НОРМИРОВАНИИ ДИЦИКЛОПЕНТАДИЕНА В ВОДЕ

А. В. Крат

Дициклопентадиен (ДЦПД) используется как мономер в производстве синтетических каучуков. Способен мигрировать в воду и поэтому нуждается в гигиенической регламентации.

По данным Я. И. Тарыдина и др. (1972), ЛД₅₀ ДЦПД для белых крыс составляет 0,67 г/кг (чистое вещество) и 1,3 г/кг (технический продукт). Пороговая концентрация по влиянию на запах воды равна 0,0016 мг/л, на процессы нитрификации — 1,7 мг/л, пороговая доза в хроническом санитарно-токсикологическом эксперименте — 0,00005 мг/кг. ПДК для воды авторы рекомендуют на уровне 0,0001 мг/л, но до настоящего времени ПДК ДЦПД не утверждена.

Нами предпринята попытка нормирования ДЦПД при помощи экспресс-экспериментальных и расчетных методов. В качестве исходных параметров использовали утвержденную ПДК в воздухе рабочей зоны (1 мг/м^3), экспериментально установленную нами ЛД₅₀ (1 г/кг), а также степень кумуляции вещества.

При расчете максимальной недействующей дозы (МНД) получено 5 значений в интервале от 0,05 до 0,13 мг/кг . Эти величины близки к дозе вещества, получаемой ингаляционным путем при соблюдении ПДК р.з. (около 0,05 мг/кг). В то же время доза, соответствующая предложенной ПДК, равна 0,000005 мг/кг , что вызывает определенные сомнения. Максимальные недействующие концентрации, соответствующие рассчитанным МНД, составляют 1—2,6 мг/л . ПДК для воды, рассчитанные с использованием в качестве исходных параметров ПДК р.з. и ЛД₅₀, на порядок меньше и составляют соответственно 0,1 и 0,25 мг/л .

На основании изложенного рекомендовано нормировать ДЦПД в воде по органолептическому признаку вредности (влияние на запах) на уровне пороговой концентрации (0,002 мг/л).

ДУ ДЦПД рассмотрен Межведомственным комитетом по изучению и гигиенической регламентации полимерных материалов в 1982 г. и рекомендован для утверждения Минздравом СССР.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ВШ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ОБУВИ

Г. Л. Сененко

Изучены 6 вариантов пористых резин марки ВШ, изготовленных на основе каучуков СКД, СКМС-30РП, БС-45 с применением нефтеполимерной (СПИ), лакокрасочной (СПП-1 и СПП-2) и кумароновой смол. В рецептуру 1-го варианта ВШ входила кумароновая смола, 2-го — нефтеполимерная смола СПИ, 3, 5, 6-го — лакокрасочная смола СПП-2.

Интенсивность запаха материалов составляла через неделю после изготовления — 3,4; 2 недели — 3, а через месяц — 2 балла.

Обнаружена миграция стирола, сульфенамида Ц, каптакса, альтакса. Стирол в воздушную среду (температура 37 °С, удельная насыщенность 10 : 1, экспозиция 3 суток) из 1 и 2-го вариантов ВШ выделялся на уровне 0,03—0,05 мг/л, увеличивался в 4-м варианте до 0,16, а в 3, 5 и 6-м — 0,066—0,74 мг/м³.

В водных вытяжках (аналогичные условия моделирования опыта) сульфенамид Ц обнаружен в концентрациях 100—200 мг/л, каптакс и альтакс не выявлены. Через месяц после изготовления материалов альтакс в 1—4-м образцах обнаруживали в количествах 0,015—33,5 мг/л. Сульфенамид Ц обнаружен в водных вытяжках из 2, 4, 5 и 6-го вариантов ВШ — 15,5—133,3 мг/л.

Значительные уровни выделения определенных химических веществ указывают на необходимость совершенствования рецептур и технологии изготовления изученных материалов.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

У. А. Кузьминская

В решении многоплановых проблем гигиены окружающей среды важную роль играют биохимические исследования. Проводимые на различных уровнях структурной организации, они направлены, в основном, на выяснение механизмов, лежащих в основе неблагоприятного воздействия химических факторов на организм животных и человека. Результаты исследований, проведенных на организменном или органном уровнях, оцениваются чаще всего как интегральный ответ организма на вредное воздействие; исследования же на тканевом и, особенно, на субклеточном уровнях дают возможность судить о влиянии веществ изолированно на тот или иной биохимический процесс, что важно для выяснения первичных взаимодействий чужеродного вещества с компонентами клетки.

Так, адекватным методом суждения о состоянии одной из основных регуляторных систем организма — симпато-адреналовой считается определение содержания в суточной моче количества катехоламинов: адреналина и норадреналина, предшественников — дофамина и ДОФА, метаболита — ванилил-миндальной кислоты. Оценку состояния системы можно проводить на основании сопоставления уровней исследуемых веществ, расчета коэффициентов: катехоламины / предшественники, катехоламины / метаболит, адреналин / норадрена-

лин, или путем использования показателей теории информации: информационной энтропии — H и избыточности — $R\%$ [1—3]. Последнее, с нашей точки зрения, более информативно, так как позволяет оценить состояние системы в целом. Согласно теории информации, увеличение H и снижение $R\%$ — признак дезорганизации системы, вплоть до полома, обратные изменения — свидетельство упрочения, упорядоченности, характерных для компенсаторно-адаптационных процессов.

Такой подход правомочен для оценки и других систем: белковых фракций сыворотки крови, аминокислотного спектра, фракций изоферментов и др. Изменения экскреции с мочой компонентов симпато-адреналовой системы под влиянием химических веществ являются результатом исследования на уровне организма, но они отражают лишь направленность сдвигов в системе катехоламинов. Поэтому для выяснения роли изменений компонентов этой системы в развитии тех или иных симптомов патологии более адекватными и информативными являются исследования на уровне тканей. Поскольку в клинической картине отравлений ПХК и ПХП существенными были изменения сердечно-сосудистой системы, в эксперименте было изучено влияние ПХК на состояние системы катехоламинов в миокарде [4]. Установлено, что в условиях длительного введения ПХК в миокарде резко уменьшается количество норадреналина, адреналина и ДОФА, но возрастает уровень дофамина, что создает дисбаланс, с которым можно связать наблюдаемые при клиническом обследовании людей, перенесших острое отравление, нарушения ритма, снижение сократительной функции миокарда, ангинозные боли [5]. Известно, что увеличение уровня дофамина вызывает изменение ритмической деятельности сердца, а уменьшение количества адреналина и норадреналина снижает интенсивность метаболических процессов, обеспечивающих сократительную функцию миокарда.

Исследование состояния биогенных аминов может быть использовано не только для понимания патогенеза развивающихся клинических проявлений, но и для суждения о характере воздействия химических агентов (токсическое или аллергизирующее). Показано, что изменения серотонинпектического индекса, нарушения в системе гистамин-гистаминаза-гистаминопексия в сторону угнетения механизмов инактивации гистамина и серотонина более выражены при сенсibiliзирующем действии цирама, чем при токсическом [6, 7].

Критерием ценности биохимических показателей, используемых для оценки влияния химических веществ на организм, является их специфичность и чувствительность. Специфичным является ингибирование холинэстеразы ФОП, моноаминоксидазы — гидразинами, железосодержащих ферментов — цианидами, окислительного фосфорилирования — динитрофенолами. Однако в ряде случаев специфичность выявить трудно и тогда целесообразно использование неспецифических, но достаточно чувствительных показателей, которые в сопоставлении с их стойкостью характеризуют значимость, опасность выявленного биохимического сдвига. Например, достоверное увеличение экскреции с мочой метаболита серотонина 5-ОИУК выявлено при введении 1/1000 ЛД₅₀ γ -ГХЦГ [8]. Если учесть, что эти изменения сохранялись на протяжении трех месяцев после прекращения введения препарата, то нарушения обмена серотонина, вызванные γ -ГХЦГ, следует оценить как значимые.

Важную роль в оценке влияния химических веществ на организм принадлежит исследованию активности ферментов. Известно, что молекулярную основу процессов жизнедеятельности составляют многочисленные химические ферментативные реакции, протекающие в организме в определенной временной и пространственной последовательности и взаимозависимости. Поэтому направленное изучение различных видов энзимной активности крови и тканей, выявление корреляционных зависимостей между ними является наиболее оправданным способом патохимического анализа.

Более изученной в этом плане является патология печени. Общеизвестны широко применяемые ферментные тесты: определение активности трансаминаз, сорбитолдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гистидазы, урокинаказы. Однако при оценке результатов, полученных в процессе исследования сыворотки крови, следует учитывать два обстоятельства: во-первых, что изменения показателей крови происходят при относительно тяжелых поражениях органов, во-вторых, источником ферментов в сыворотке являются различные органы, что мешает интерпретации полученных результатов. Поэтому в эксперименте более информативными считаются материалы, полученные на уровне тканей, клеток и субклеточных структур.

Особое место в энзимохимическом анализе принадлежит изучению активности ферментов на уровне изоферментов.

Это определяется тем, что различия в физиологических и биохимических функциях изоферментов позволяют ближе подойти к пониманию патологических процессов, происходящих в организме. Каждая ткань в норме имеет свое соотношение изоферментов, изменения которого свидетельствуют о перестройке обменных процессов. Наиболее изученным является изоферментный спектр лактатдегидрогеназы. В сыворотке крови и тканях при электрофорезе выявляются 5 изоферментов. При поражении того или иного органа изоферментный спектр сыворотки обычно становится близким к спектру изоферментов ткани, что дает возможность выявить органную локализацию поражения.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования показали высокую чувствительность и информативность этого метода при оценке воздействия на организм γ -ГХЦГ, ПХК, ДДТ, севина, валексона [9—11]. Весьма важным обстоятельством является то, что изменения изоферментного спектра возникают раньше и нормализуются позже, чем общая активность. Например, при введении животным 1/200 ЛД₅₀ валексона в течение 1—3—6 месяцев общая активность холинэстеразы сыворотки и печени оставалась в пределах контрольных величин, изменения же изоферментного спектра выявлены были уже через 1 месяц введения. Изменение изоферментного спектра холинэстеразы оказалось весьма информативным дополнительным показателем при оценке состояния здоровья лиц, работающих с ФОП. В сыворотке крови людей обычно содержатся 2—3 изофермента с низкой электрофоретической подвижностью. При обследовании лиц, имевших контакт с ФОП, на фоне неизменной общей активности обнаружено появление 1—2 добавочных быстродвижущихся фракций, причем характер изменений у лиц, постоянно работающих с ФОП и впервые встретившихся с ними, был различный [12].

Как было ранее указано, для оценки характера и механизма действия химических веществ важным является знание не только общих ответных реакций организма, но и изменений на уровне тканей, клеток и субклеточных структур. Согласно современным представлениям, в основе повреждающего действия различных факторов на клетку лежит нарушение ее биохимической гетерогенности, обеспеченной системой внутриклеточных мембран. В то же время известно, что основой всех мембранных образований клетки являются

липиды. Будучи в основном липофильными веществами, пестициды связываются с липидами, проникают в клетку, ее субклеточные структуры, где, с одной стороны, оказывают прямое действие на ферменты, кофакторы, биоактивные вещества, с другой — изменяют функциональное состояние мембран и прежде всего их избирательную проницаемость.

В эксперименте на примере ХОП показано, что препараты находятся в тканях как в свободном виде, так и в составе определенных липидов. В печени ДДТ сосредотачивается главным образом в эфирах холестерина, γ -ГХЦГ — в триглицеридах, кельтан — в эфирах холестерина и триглицеридах, ПХК — в фосфолипидах головного и спинного мозга. Со временем количество свободных пестицидов уменьшается, связанных относительно возрастает. Важно, что накопление пестицидов при длительном поступлении происходит в специфических для них липидах [13, 14]. Избирательное взаимодействие пестицидов с тканевыми липидами является фактором, обеспечивающим проникновение и специфическое распределение пестицидов в клетке. Показано, что для севина характерным является нахождение в ядерной фракции, для ДДТ — в постмитохондриальной [15, 16]. С этими особенностями, можно полагать, связана способность ДДТ индуцировать микросомальные оксидазы и тормозить интенсивность гликолиза [17] — процессы, локализованные в постмитохондриальной фракции, и свойство севина вызывать неблагоприятные отдаленные эффекты (гонадо-, эмбриотоксические и мутагенные).

Для установления не только наличия, но и временной последовательности возникновения повреждений в клетке, перспективным является определение в надосадочной фракции активности маркерных ферментов субклеточных структур: митохондрий — активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, микросом — глюкозо-6-фосфатазы, лизосом-кислой фосфатазы и др. Использование этого подхода позволило, например, установить, что при воздействии на животных вальексона первичным является повреждение микросомальных мембран, при поступлении ПХК — мембран лизосом [18, 19].

Особое место в исследовании влияния химических веществ на состояние субклеточных мембранных систем принадлежит изучению процессов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме, образующем при дифференциальном центрифуге-

гировании гомогенатов фракцию микросом. Как известно, в этих мембранных системах сосредоточены ферментные системы, обеспечивающие детоксикацию чужеродных веществ и превращения эндогенных стероидов. Эта система ферментов известна под названием «оксидазы смешанной функции», или НАДФ-Н-зависимые монооксигеназы, центральным компонентом ее является цитохром Р-450. Об активности этой системы можно судить на основании изучения в постмитохондриальной или микросомальной фракциях уровня цитохрома Р-450, интенсивности деметилирования и гидроксилирования [20], а также путем определения экскреции с мочой метаболитов амидопирина после нагрузки этим веществом [21].

Показано, что пестициды оказывают влияние на активность этих ферментов. Влияние зависит от химической природы: ХОП — индуцируют, дитиокарбаматы (ТМТД) — ингибируют, ФОП — оказывают слабовыраженный индуцирующий эффект либо ингибируют (гетерофос) [16, 22—24]. Эффект действия комбинированных препаратов, их токсичность во многом определяются характером влияния пестицидов — компонентов смеси. Индуцируя или ингибируя микросомальные монооксигеназы, компоненты изменяют токсичность смеси, увеличивая ее, если в состав смеси входит пестицид, обладающий индуцирующими свойствами, а метаболизм второго компонента идет по типу «летального синтеза», и уменьшая, если в процессе метаболизма образуются менее токсичные вещества [25; 26].

Например, ЛД₅₀ комбинированного препарата тигама составляет 290 мг/кг, а его компонентов γ -ГХЦГ и ТМТД — соответственно 170 и 590 мг/кг. В данном случае причиной увеличения токсичности смеси, можно полагать, является усиленное образование под влиянием индуцированных γ -ГХЦГ монооксигеназ токсичного метаболита ТМТД — сероуглерода. Правомочность такого объяснения подтверждается данными эксперимента, выявившими увеличенное количество сероуглерода.

Учитывая вышесказанное, знание особенностей воздействия пестицидов на активность микросомальных монооксигеназ можно рассматривать как теоретическую основу для прогнозирования характера комбинированного и комплексного действия химических веществ. Заслуживающей особого внимания является обнаруженная в эксперименте индукция, длительно удерживающаяся после прекращения введения препара-

ратов. Такую индукцию, по нашим данным, вызывают ДДТ, ПХК — высокая активность определяется еще и через 30 суток после 3-кратного введения. Обычно чужеродное вещество, вызывающее индукцию, само является субстратом действия этих ферментов, поэтому кратковременная индукция рассматривается как защитно-адаптационная реакция организма, обеспечивающая его жизнеспособность в условиях воздействия неблагоприятных химических факторов окружающей среды. В случае же длительной стойкой индукции создаются условия, при которых индуцированные микросомальные ферменты начинают усиленно метаболизировать не только экзо-, но и эндогенные субстраты и, в первую очередь, стероиды. Это может привести к их дисбалансу, который является патогенетическим фактором ряда патологических состояний организма. И, наконец, поскольку при участии монооксигеназ осуществляется метаболизм многих лекарств, влияние пестицидов на эту ферментную систему должно учитываться при разработке подходов к лекарственной терапии лиц, контактировавших с пестицидами.

На основании изложенного можно заключить, что биохимические исследования, проводимые на различных уровнях структурной организации, могут быть использованы для токсиколого-гигиенической оценки чужеродных химических веществ. Наиболее оправдавшими себя подходами следует считать следующие:

- 1) изучение влияния веществ на активность маркерных ферментов субклеточных структур в сопоставлении с характером накопления и распределения веществ в индивидуальных липидах и субклеточных фракциях;

- 2) изучение влияния на систему микросомальных монооксигеназ, как основу детоксикационных и адаптационных процессов;

- 3) изучение влияния химических веществ на основные регуляторные механизмы (гормоны, медиаторы, витамины, коферменты, изоферменты), которые могут быть использованы в качестве чувствительных показателей состояния здоровья людей, контактировавших с токсичными чужеродными веществами;

- 4) проведение исследований в динамике для определения стойкости (опасности) обнаруженных сдвигов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колб В. Г. Биофизические аспекты реактивности организма при туберкулезе. Минск: Беларусь, 1974, с. 20—42.
2. Кузьминская У. А., Иваницкий В. А. Врачебное дело, 1978, № 6, с. 127—130.
3. Иваницкий В. А. В кн.: Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов: Тез. докл. VI Всес. науч. конф. (Киев, 17—19 ноября 1981 г.), ч. 2, Киев, 1981, с. 101—102.
4. Кузьминская У. А., Иваницкий В. А. В кн.: Нервные и гуморальные механизмы возникновения основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Полтава, 1979, с. 86—87.
5. Соболева Л. П. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 10, М., 1973, с. 415—418.
6. Иваницкий В. А. Фармакология и токсикология, 1972, № 4, с. 420—422.
7. Иваницкий В. А. Гигиена труда и профзаболевания, 1971, № 5, с. 53—55.
8. Шилина В. Ф. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 10, М., 1973, с. 237—240.
9. Алехина С. М. Гигиена и санитария, 1978, № 7, с. 62—64.
10. Алехина С. М., Хайкина Б. И. Фармакология и токсикология, 1972, № 6, с. 734—737.
11. Алехина С. М., Новачик В. Фармакология и токсикология, 1975, № 11, с. 99—101.
12. Болотный А. В., Алехина С. М., Асланян Г. Ц. Гигиена труда и профзаболевания, 1979, № 3, с. 51—52.
13. Кузьминская У. А., Новачик В., Клисенко М. А. Гигиена и санитария, 1972, № 12, с. 16—17.
14. Кузьминская У. А., Клисенко М. А., Хайкина Б. И. Вопросы питания, 1972, № 5, с. 48—51.
15. Кузьминская У. А., Гиренко Д. Б. Гигиена и санитария, 1973, № 12, с. 59—61.
16. Кузьминская У. А. Биохимическая характеристика субклеточных структур печени при воздействии пестицидов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1975. 42 с.
17. Якушко В. Е. Фармакология и токсикология, 1969, № 1, с. 107—109.
18. Кузьминская У. А., Берсан Л. В., Веремченко Л. М. Вопросы питания, 1978, № 5, с. 48—51.
19. Кузьминская У. А., Якушко В. Е., Берсан Л. В., Веремченко Л. М. Гигиена и санитария, 1980, № 10, с. 82—83.
20. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977, с. 49—62.
21. Леоненко О. Б. Оценка активности монооксигеназной гидроксилирующей системы печени в условиях целостного организма при воздействии пестицидов. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Киев, 1983. 23 с.
22. Кузьминская У. А., Якушко В. Е., Берсан Л. В. Гигиена труда и профзаболевания, 1978, № 7, с. 38—41.
23. Кузьминская У. А., Берсан Л. В., Якушко В. Е. Рукопись деп. в ВИНТИ, № 3119—77. Деп.
24. Якушко В. Е. Укр. биохим. журнал, 1978, № 6, с. 727—729.
25. Кузьминская У. А., Якушко В. Е., Светлый С. С. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 11, ч. 2, М., 1977, с. 76—81.
26. Якушко В. Е., Златев З. Д. Гигиена труда и профзаболевания, 1975, № 9, с. 87—89.

О ПОДХОДАХ К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЯ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ

В. А. Иваницкий

Регуляция гомеостаза в организме осуществляется прежде всего за счет деятельности нейроэндокринных систем. Одной из ведущих регуляторных систем, поддерживающих на постоянном уровне адаптационные механизмы, является симпато-адреналовая система (САС), при участии которой происходит постоянное приспособление процессов жизнедеятельности организма к функциональным потребностям данного момента.

В литературе имеется ряд сообщений о влиянии различных химических веществ на функциональную активность САС, содержание катехоламинов и их предшественников в тканях жизненно важных органов [1—3]. Однако отсутствие подходов к объективной оценке и различная трактовка результатов исследований не позволяет в полной мере использовать их в качестве критерия состояния реактивности организма.

В настоящей работе обоснованы подходы к оценке состояния САС как показателя реактивности организма в условиях воздействия пестицидов. Исследования проведены в эксперименте и при обследовании людей, контактировавших с пестицидами.

Опыты поставлены на белых крысах, которым в течение 6 месяцев ежедневно вводили перорально 1/100 ЛД₅₀ полихлоркамфена (ПХК), 1/100 ЛД₅₀ цинеба и 1/50 ЛД₅₀ ТМТД. Состояние САС изучено у практически здоровых лиц, контактирующих в условиях производства с цинебом, ТМТД, а также у людей, проживающих в районе интенсивного применения пестицидов, имеющих с ними производственный и бытовой контакт. В качестве контроля была обследована группа людей, не имевших контакта с пестицидами.

Содержание адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в моче определяли флуорометрическим методом [4].

Для оценки состояния САС использован применяемый в биологии и медицине метод информационного анализа [5], который позволяет по величине энтропии (H) и избыточности (R %) исследуемой биологической системы судить о состоянии ее упорядоченности или дезорганизации. Для информа-

ционного анализа системы катехоламинов учитывали код: ДОФА-дофамин-норадреналин-адреналин. Он представляет собой совокупность связанных последовательными превращениями биохимических носителей информации, с помощью которых осуществляется связь. Помимо этого, рассчитывали коэффициенты— A — соотношение гормонального и медиа-

торного звена САС и $\frac{A+HA+d}{\text{ДОФА}}$ — состояние резервов и ин-

тенсивность синтеза катехоламинов, что дает возможность провести оценку САС по состоянию сбалансированности отдельных её звеньев.

Таблица 1

Результаты информационного анализа и расчетов коэффициентов относительной активности симпато-адреналовой системы у крыс при длительном введении пестицидов

Вводимый пестицид, доза	Сроки введения, мес.	H	R %	$\frac{A}{HA}$	$\frac{A+HA+d}{\text{ДОФА}}$
ПХК, 1/100 ЛД ₅₀	контроль	1,270	36	0,36	8,0
	1	1,314	34	0,43	13,4
	3	1,313	35	0,39	9,2
	6	1,178	41	0,26	22,8
Цинеб, 1/100 ЛД ₅₀	контроль	1,355	37	0,32	8,0
	1	1,045	47	0,48	8,9
	3	0,970	51	0,61	13,7
	6	1,502	25	0,31	9,2
ТМТД, 1/50 ЛД ₅₀	контроль	0,927	54	0,28	10,5
	1	0,472	76	0,93	29,3
	3	1,228	39	1,02	6,0
	6	1,298	25	0,45	4,5

После введения ПХК в течение месяца показатели информационного анализа не изменились, а при введении цинеба и ТМТД (табл. 1) отмечалось снижение информационной энтропии САС и повышалась ее избыточность. Такие изменения показателей информационного анализа свидетельствуют

о перестройке системы на новый количественный уровень, на ее более высокую упорядоченность и упрочение. Однако в этот период отмечались изменения в относительной активности процессов биосинтеза катехоламинов: увеличивались коэффициенты $\frac{A+HA+d}{DOFA}$ и $\frac{A}{HA}$. В дальнейшем (3 месяца

введения) показатели состояния системы оставались на том же уровне; в группе животных, получавших 1/50 ЛД₅₀ ТМТД, коэффициент резерва и упорядоченность системы снижались. Через 6 месяцев эксперимента состояние САС у различных групп животных оценивалось по-разному: введение ПХК повышало упорядоченность системы, введение же цинеба и ТМТД нарушало ее. Последний процесс сопровождался также сдвигами в уровне отдельных звеньев системы катехоламинов: активность гормонального звена оставалась повышенной, но в этот период опыта снижалась интенсивность синтеза аминов, резерв катехоламинов везде превышал норму.

Исследование и оценка функциональной активности САС у лиц, контактировавших с цинебом и ТМТД, показали (табл. 2) наличие высокой информационной избыточности системы и снижение ее энтропии, а также повышение коэффициента резервов и величины коэффициента $\frac{A}{HA}$. Получен-

ные данные свидетельствуют о формировании у обследованных лиц более высокой упорядоченности САС, мобилизации всех звеньев на фоне некоторого истощения резерва и повышения активности гормонального звена системы. У лиц с поражением пищеварительного тракта, контактировавших с цинебом, выявлено некоторое снижение организованности САС, которое наступает на фоне сниженной активности синтеза аминов (коэффициент резерва почти не изменяется, а $\frac{A}{HA}$ — снижен).

У лиц, проживающих в районе с интенсивным применением пестицидов, выявленные изменения состояния САС аналогичны отмеченным у лиц, имеющих производственный контакт с пестицидами. В этом случае, однако, наряду с повышением упорядоченности системы и понижением резерва катехоламинов отмечалось некоторое снижение активности

Результаты информационного анализа и расчета коэффициентов
относительной активности симпато-адреналовой системы у лиц,
контактировавших с пестицидами

Группы обследо- ванных лиц Результаты расчетов	Не имею- щих кон- такта с пестицида- ми (конт- роль 1)	Пронзводственный контакт с ТМТД		Не имею- щие кон- такта с пестицида- ми (конт- роль 2)	Производ- ственный контакт с циннебом	Больные с поражени- ем пище- варитель- ного трак- та, контакт с циннебом	Прожи- вающие в районе интенсив- ного при- менения пестицидов
		1 иссле- дование	2 иссле- дование				
Н	1,506	1,099	1,405	1,479	1,277	1,548	1,416
R %	25	45	30	26	36	23	29
$\frac{A}{HA}$	0,10	0,16	0,15	0,24	0,29	0,19	0,20
$\frac{A+HA+D}{DOFA}$	2,4	3,0	3,4	1,9	4,3	1,5	3,8

гормонального звена, что говорит о меньшей степени напряженности САС.

Анализ экспериментальных и клинических данных показал, что при длительном поступлении малых доз химических веществ в организм тепловых процессов происходит динамический процесс перестройки функциональной активности САС, в результате которого происходит мобилизация ресурсов системы: повышается упорядоченность обмена катехоламинов, происходит активация синтеза аминов, вызывающая некоторое истощение их эндогенных резервов, и повышается активность гормонального звена над симпатическими, что можно оценить как проявление адаптационной реакции организма в ответ на введение химических веществ.

Однако повышение дозы пестицидов, наличие сопутствующих заболеваний и др. усугубляющих причин может вызвать снижение упорядоченности системы, которое возникает на фоне «дисбаланса» компонентов САС — снижение интенсивности синтеза аминов. Такие сдвиги свидетельствуют о недостаточности компенсаторных механизмов организма [6].

Таким образом, использование подходов к оценке качественных и количественных сдвигов в симпато-адреналовой системе на отдельных этапах обмена катехоламинов позволяет выявить нарушения в системе, характерные для неспецифического проявления мобилизации или нарушения адаптационных механизмов у людей и животных при воздействии пестицидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоскурская Г. И., Балмакаева Т. Ю., Юсупова Т. С., Ежкова Т. С. В кн.: Эндокринные системы и токсические факторы внешней среды: Тез. докл. I Всес. конф. М., 1979, с. 21—22.
2. Дитятева Ж. А. Фармакология и токсикология, 1968, № 4, с. 139—142.
3. Rankow D. Zft. ges Hygiene und Grewzgebiete, 1980, N 26, S. 398—402.
4. Матлина Э. Ш., Киселева З. И., Софиева И. Э. В кн.: Методы клинической биохимии гормонов. М., 1966, с. 52—56.
5. Бондарин В. А. В кн.: Теория информации в медицине. Минск, 1974, с. 6—77.
6. Большакова Т. Д. Некоторые показатели обмена катехоламинов при физиологических и патологических состояниях у людей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1968.

АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМАЛЬНОЙ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ НА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О. Б. Леоненко

Дальнейшая судьба чужеродных соединений, проникших в живой организм, во многом зависит от состояния микросомальной монооксигеназной системы печени, центральным компонентом которой является цитохром Р-450 [1, 5]. Функциональное значение системы заключается в превращении жирорастворимых соединений в более полярные, водорастворимые, легко выделяющиеся из организма. Многие чужеродные вещества, в том числе и пестициды, влияют на активность этой системы, индуцируя или ингибируя ее [2, 3].

О состоянии монооксигеназной системы чаще всего судят по ферментативной активности изолированных субклеточных фракций. Вместе с тем, для выяснения механизмов интоксикаций, основных закономерностей формирования адаптационных перестроек к действию химических веществ, прогнозирования характера их комбинированного действия необходимо знание реакции системы на химические вещества в условиях целостного организма.

Нами проведено сравнительное изучение активности монооксигеназной системы печени на субклеточном, органном и организменном уровнях организации при воздействии индуктора гамма-изомера ГХЦГ (γ -ГХЦГ) и ингибитора ТМТД с целью выяснения сопоставимости результатов оценки системы на различных структурных уровнях и особенностей действия этих пестицидов.

Опыты проведены на крысах-самцах. Пестициды вводили животным перорально в дозах, составляющих $1/2$ ЛД₅₀ (однократно), $1/20$ ЛД₅₀ (ежедневно — 60 дней) и $1/100$ ЛД₅₀ (ежедневно — 180 дней). Исследования проведены в динамике.

На субклеточном уровне активность монооксигеназной системы оценивали по деметилированию амидопирина [7], гидроксилированию анилина [6] и содержанию цитохрома Р-450 [9] в постмитохондриальной и микросомальной фракциях гомогенатов печени. На органном уровне о состоянии системы судили по степени угнетения активности холинэсте-

разы в перфузате при перфузии изолированной печени крыс дурсбаном. В целостном организме активность системы оценивали методом, разработанным нами совместно с Т. А. Поповым [4].

После однократного воздействия $1/2$ ЛД₅₀ γ -ГХЦГ активность системы возрастала в течение 2—8 суток. Максимальные изменения отмечены на 2-е сутки на всех уровнях (субклеточном — на 170%, организменном — на 35—240%, органном — на 40—55%). В условиях однократного воздействия $1/2$ ЛД₅₀ ТМТД существенные изменения отмечены только на органном и организменном уровнях на 2—4-е сутки (в среднем на 30—40%).

При ежедневном воздействии $1/20$ ЛД₅₀ γ -ГХЦГ на 2-е сутки существенно увеличивалась активность системы в целостном организме и на уровне изолированной печени. С 4-х по 15-е сутки изменения отмечены на всех изучавшихся уровнях, причем на 8-е сутки они были максимальными (субклеточном — на 132%, организменном — на 40—80%, органном — на 33—63%). При ежедневном воздействии $1/20$ ЛД₅₀ ТМТД вначале, на 4-е сутки, отмечено угнетение активности системы в целостном организме. С 8-х суток ингибирование системы проявлялось на всех изучавшихся уровнях структурной организации. Максимальные изменения на субклеточном уровне (30%) и в целостном организме (46—72%) отмечены на 30-е, а на органном (24—50%) — на 15-е сутки.

При ежедневном воздействии $1/100$ ЛД₅₀ γ -ГХЦГ на 2-е сутки активирование монооксигеназной системы отмечено в целостном организме, на 4-е сутки — на всех изучавшихся уровнях (субклеточном — на 34%, организменном — на 50%, органном — на 25%). В последующие сроки (8—180-й день) на субклеточном уровне изменения носили фазовый характер, в целостном организме отмечены на 15 и 30-е сутки, на уровне изолированного органа — на 8—30-е сутки не отличались от контроля, а на 60—180-е сутки — ниже, чем в контроле. При ежедневном введении $1/100$ ЛД₅₀ ТМТД в первые 15 суток изменения активности монооксигенной системы на всех изучавшихся уровнях нестабильны и незначительны по величине. Существенное ингибирование выявлено на субклеточном уровне на 60 и 90-е сутки (25%), в целостном организме — на 30 и 60-е сутки (40%), на органном — на 30, 60 и 90-е сутки (25—66%).

Таким образом, индуцирующее влияние γ -ГХЦГ зависело от дозы и кратности введения. Однократное воздействие $1/2$ ЛД₅₀ вызывало значительную по величине и стойкую во времени индукцию, проявляющуюся на всех исследованных уровнях структурной организации. При ежедневном введении $1/20$ и $1/100$ ЛД₅₀ γ -ГХЦГ изменения в условиях целостного организма и изолированной печени выявлялись раньше, чем в постмитохондриальной фракции. Максимальные изменения на всех изучавшихся уровнях выявлены на 8-е сутки при воздействии $1/20$ ЛД₅₀ и на 4-е сутки при воздействии $1/100$ ЛД₅₀. Ингибирующее влияние ТМТД в пределах испытанных доз зависело от кратности введения. При однократном воздействии пестицида изменения отмечены на 2—4-е сутки. При ежедневном — для развития максимальных изменений требовалось время тем большее, чем меньше доза: 15—30 суток при введении $1/20$ ЛД₅₀ и 30—60 суток — $1/100$ ЛД₅₀.

Для выявления соответствия изменений активности монооксигеназной системы на различных уровнях структурной организации был рассчитан критерий — χ^2 . Выявленное соответствие было выражено в неодинаковой степени и зависело от характера и срока интоксикации. Надежное соответствие изменений на всех изучавшихся уровнях структурной организации имело место при введении $1/2$ ЛД₅₀ γ -ГХЦГ в первые 4 суток, $1/20$ ЛД₅₀ — на 4 и 8-е сутки, $1/100$ ЛД₅₀ — с 4-х по 15-е сутки; под влиянием $1/2$ ЛД₅₀ ТМТД в первые 2 суток, $1/20$ ЛД₅₀ — на 4, 8-е сутки, $1/100$ ЛД₅₀ — на 4, 8-е и с 30-х по 90-е сутки.

При изучении механизма влияния пестицидов на монооксигеназную систему по гидроксилированию анилина, деметилированию амидопирина и содержанию цитохрома Р-450 выявлено, что при поступлении γ -ГХЦГ в организм увеличение ферментативной активности опережало увеличение количества цитохрома Р-450 при введении $1/2$ и $1/20$ ЛД₅₀, а при введении $1/100$ ЛД₅₀ количество цитохрома Р-450 не изменялось. При поступлении в организм ТМТД ингибировался главным образом процесс гидроксилирования анилина, а также отмечалось увеличение поглощения при регистрации дифференциальных спектров микросом печени в области 420 нм, что свидетельствовало о переходе цитохрома Р-450 в цитохром Р-420, который рассматривается как инактивированная форма цитохрома Р-450 [8].

В результате проведенных исследований экспериментально подтверждена сопоставимость результатов оценки микросомальной монооксигеназной системы печени на различных уровнях структурной организации. Показано, что изменения активности монооксигеназной системы на субклеточном, органном и организменном уровнях при воздействии пестицидов, обладающих индуцирующим (γ -ГХЦГ) и ингибирующим (ТМТД) эффектами, развиваются однонаправленно, однако в условиях целостного организма выявляются в более ранние сроки, чем на субклеточном уровне. Для индуцирующего влияния γ -ГХЦГ характерно увеличение ферментативной активности монооксигеназной системы, проявляющееся в усилении деметилирования, гидроксилирования и сопровождающееся ростом, с некоторым отставанием во времени, содержания цитохрома Р-450. Ингибирующее действие ТМТД реализуется торможением в основном процесса гидроксилирования и превращением цитохрома Р-450 в цитохром Р-420.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975. 327 с.
2. Каган Ю. С. Общая токсикология пестицидов. Киев: Здоров'я, 1981. 174 с.
3. Кузьминская У. А. Биохимическая характеристика субклеточных структур при воздействии пестицидов. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1975. 42 с.
4. Попов Т. А., Леоненко О. Б. Гигиена и санитария, 1977, № 9, с. 56—59.
5. Тиунов Л. А. В кн.: Итоги науки и техники. Серия токсикология, т. 12. М., 1981, с. 5—64.
6. La Du B. N., Mandel L. G., Way E. L. Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. Baltimore, 1971, p. 570—572.
7. Nash T. Biochem. J., 1953, vol. 55, N 3, p. 416—421.
8. Netter K. J. Pharmacol. and Ther., 1980, vol. 10, N 3, p. 515—535.
9. Omura T., Sato R. J. Biol. Chem., 1964, vol. 239, N 7, p. 2370—2385.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХЛОР- И ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ

Л. М. Сасинович

В сравнительном плане изучено гепатотоксическое действие ряда хлорорганических и фосфорорганических пестицидов — соединений, могущих оказывать соответственно специфическое и неспецифическое воздействие на печень.

Эксперимент проводили с учетом реальных обстоятельств, при которых возможно вредное действие пестицидов на печень. Острые отравления могут возникнуть при случайном попадании яда в организм в быту либо в результате аварийной ситуации в условиях производства. При этом человек подвергается, как правило, однократному воздействию яда в токсической дозе (концентрации). В связи с этим, моделируя процесс острой интоксикации, мы сочли возможным вводить препарат однократно в дозе, соответствующей $1/2 \text{ ЛД}_{50}$.

Из литературы известно, что среди людей, имеющих профессиональный контакт с пестицидами, процент лиц с той или иной патологией химической этиологии увеличивается прямо пропорционально трудовому стажу. Наиболее часто патология печени, нервной системы, почек и др. обнаруживается после 10-летнего контакта с пестицидами, что составляет $1/7$ часть общей продолжительности жизни. Это было принято нами во внимание при моделировании процессов хронической интоксикации. Пестициды ($1/20 \text{ ЛД}_{50}$) вводили белым крысам ежедневно в течение 4 месяцев (примерно $1/7$ часть продолжительности их жизни).

Учитывая возможность возникновения интоксикаций при более длительном поступлении пестицидов в меньших дозах, например, с загрязненными пищевыми продуктами, водой и др., были поставлены эксперименты, в которых крысам и кроликам в течение 9—10 месяцев перорально вводили $1/100$, а в некоторых случаях — $1/250$, $1/500$ и $1/2500 \text{ ЛД}_{50}$ препаратов. Изучали ХОП, относящиеся к группе ациклических углеводов (полициклические производные — ПХП, ПХК, дилор и моноциклические — γ -изомер ГХЦГ), галондопроизводных ароматических углеводов (ДДТ). Исследуемые ФОП относились к производным фосфоновой и фосфорной кислот (хлорофос, ДДВФ), производным монотиофосфорной

кислоты (бромфос и валексон, имеющие соответственно метиловый и этиловый радикалы) и дитиофосфорной (фозалон, имеющий этиловый радикал, и 3 вещества с метиловыми радикалами — фосфамид, фталофос и тиокрон).

Диагностика гепатопатий в значительной степени затруднена в связи с многогранностью функций печени, их связью с многими видами обмена веществ, регенераторными и компенсаторными возможностями органа. Поэтому объективно оценить состояние печени по отдельным показателям или случайно выбранному их комплексу в большинстве случаев просто невозможно. При выборе комплекса показателей, характеризующих функцию печени, мы руководствовались следующим. Прежде всего, проанализировали данные литературы в плане выявления часто нарушаемых воздействием пестицидов функций. Затем, осмыслив механизм их нарушения, отобрали те показатели, которые, во-первых, должны были, по нашему мнению, наиболее полно отразить характер и тяжесть протекающего в печени патологического процесса, во-вторых, объяснить на молекулярном уровне механизм его возникновения и развития. Результаты, полученные при исследовании выбранного комплекса показателей, должны были дать возможность при их анализе получить представление о состоянии обезвреживающей функции печени, обмена углеводов, протеинов, липидов, активности ряда ферментов в сыворотке и в печени, в том числе активности монооксигеназной системы (активность ОСФ по деметилированию амидопирина).

Результаты исследования активности ферментов — аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), сорбитдегидрогеназы (СДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холинэстеразы (ХЭ) — показали, что общим односторонним и наиболее постоянным для действия ХОП явилось изменение активности специфического для печени фермента СДГ, свидетельствующее о повышении проницаемости мембран гепатоцитов либо (в зависимости от выраженности) о некротических процессах в печени. Нарушение проницаемости клеточных мембран подтверждалось также изменением клеточно-плазменного градиента АЛТ, АСТ, ХЭ. Последнее наблюдалось также при действии ФОП, однако было менее выраженным. ФОП наряду с антихолинэстеразным действием угнетали также активность других ферментов, особенно АЛТ и АСТ, что может быть обусловлено способ-

ностью их комплексироваться с белками. Характер изменений активности ЩФ при воздействии ФОП отражал наличие явлений холестаза, которые могли наступить вследствие регионального нарушения гемодинамики центрального происхождения. Изменение активности металлсодержащих ферментов — цитохромоксидазы и церулоплазмينا — было односторонним при воздействии ФОП и ХОП и свидетельствовало о нарушении окислительно-восстановительных процессов, особенно при введении веществ в больших дозах.

Специфика действия ФОП и ХОП на состояние монооксигеназной системы, играющей важную роль в метаболизме и детоксикации ксенобиотиков, больше проявлялась при длительном воздействии ($1/20$ ЛД₅₀ — 4 месяца), чем при однократном введении пестицидов в относительно большой дозе ($1/2$ ЛД₅₀). ХОП индуцировали активность деметилазы аминопирина. Наиболее сильным индуктором оказался ДДТ, затем дилор и ПХП. ФОП в этих условиях либо ингибировали активность фермента (бромфос, хлорфос) либо не изменяли ее (фосфамид, фталфос). Зависимость характера действия пестицидов на монооксигеназную систему от величины вводимой дозы и длительности установлена также другими исследователями [1—3].

Длительное воздействие ХОП сопровождается изменением показателей углеводного обмена, свидетельствующим о нарушении процессов превращения галактозы в глюкозу, замедлении ассимиляции последней из крови. В конечном итоге наступало обеднение печени гликогеном, что в дальнейшем приводило к снижению антитоксической функции печени, отложению в ней нейтрального жира. Наиболее значимо углеводный обмен нарушался при воздействии линдана, ПХП, в меньшей степени — ПХК, дилора. Влияние на углеводный обмен ФОП было менее выраженным и проявлялось в основном замедленным синтезом гликогена.

Нарушение показателей белкового обмена ФОП вызывали при однократном воздействии в большей дозе — $1/2$ ЛД₅₀, ХОП — при длительном введении в дозе $1/20$ и $1/100$ ЛД₅₀ (4 и 9 месяцев). В первом случае наблюдалась гипоальбуминемия, увеличение содержания α_1 - и α_2 -глобулинов, что отражало наличие в организме острого воспалительного процесса, во втором — повышение содержания β - и γ -глобулинов, свидетельствующее о раздражении ретикуло-эндотелиальной системы. При тяжелых поражениях печени с явления-

ми некроза наблюдалось снижение содержания общего белка.

Воздействие ХОП и ФОП (особенно длительное) сопровождалось нарушением обезвреживающей функции печени. Наиболее значимо процессы детоксикации изменялись при воздействии ХОП. Это соответствовало дисбалансу свободных аминокислот, участвующих в обезвреживании ядовитых веществ. Снижение синтеза гиппуровой кислоты коррелировало с уменьшением в сыворотке и печени концентрации глицина, участвующего в этом процессе, а также серина и треонина, принимающих участие в превращении глицина. При воздействии ФОП детоксикационная функция печени страдала в меньшей степени. Изменения аминокислот носили характер перераспределения в системе сыворотка—печень. Содержание метионина, участвующего в обезвреживании ядовитых веществ и выполняющего роль универсального донора метильных групп при переметилировании большинства аминокислот, при воздействии фосфамида и фталофоса было повышенным, что свидетельствовало о напряжении процессов детоксикации. Длительное введение хлорофоса, наоборот, снижало концентрацию этой аминокислоты, чем объясняется его более выраженное вредное действие на обезвреживающую функцию печени.

Длительность гексеналового сна значительно уменьшалась при интоксикации ХОП, особенно хронической (ДДТ, линдан, ПХП), и увеличивалась (фталофос) либо не изменялась (фосфамид) при введении ФОП. Выявлена обратная корреляционная связь между длительностью гексеналового сна и активностью монооксигеназной системы, причем при отравлении наиболее сильным индуктором (ДДТ) животные после введения им гексенала вовсе не засыпали. Все это укладывается в гипотезу, объясняющую развитие толерантности к барбитуратам активацией микросомальных ферментов [4]. Иногда (интоксикация хлорофосом, ДДВФ) корреляция между исследуемыми показателями не прослеживалась. В данном случае превалирующим фактором в развитии толерантности к гексеналу, вероятно, являлась гиперреактивность центральной нервной системы.

Влияние ХОП и ФОП на экскреторную функцию печени по характеру было однотипным и заключалось в замедлении элиминации из крови введенного внутривенно красителя: в большей степени при интоксикации ХОП, в меньшей —

ФОП. Задержка бромсульфалеина в крови после однократного воздействия пестицидов, по-видимому, обусловлена нарушением гемодинамики в печени и возникшими в результате механическими препятствиями оттоку желчи; в хроническом — нарушением пластической компенсаторной возможности печени и развивающимися процессами регенерации, когда регенерация купферовских клеток, осуществляющих в основном экскрецию желчи, отстает от гепатоцитов [5].

Выявить особенности гепатотоксического действия пестицидов с учетом их структуры, дозы и длительности воздействия на основании результатов исследования большого количества показателей было возможно только при условии определенной систематизации и математической обработки последних. Для этого нами был применен методический подход, позволяющий оценить патофизиологическую сущность вызванных воздействием пестицидов нарушений. Согласно патофизиологическому принципу, все нарушения в печени проявляются в основном четырьмя синдромами: цитолизом, гепатоцеллюлярной недостаточностью, раздражением ретикуло-эндотелиальной системы, холестазом. Все исследуемые показатели были классифицированы нами по группам, отражающим наличие каждого из перечисленных синдромов. Такой подход впервые был предложен *Fauvert* [6] и признан советскими гепатологами одним из лучших среди существующих в настоящее время.

Анализ результатов исследования с использованием метода относительных вероятностей позволил установить следующее.

Токсическое действие на печень ХОП полисиндромно, однако на первый план как при однократном, так и длительном воздействии выступает синдром раздражения РЭС, затем гепатоцеллюлярной недостаточности и цитолиза. Последние два синдрома в остром опыте гораздо менее выражены, чем в хроническом. Синдром холестаза не характерен для действия ХОП.

Вредное действие ФОП на печень проявляется, в первую очередь, синдромами цитолиза и раздражения РЭС (последний менее выражен, чем при действии ХОП), в остром опыте — также признаками холестаза. Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности не характерен для действия ФОП и проявляется слабо. Исключения составляют хлорсодержащие ФОП — хлорофос и ДДВФ, гепатоцеллюлярное действие

которых выражено (особенно в подостром и хроническом опытах) сильнее, чем остальных ФОП, что обусловлено наличием в молекуле атомов хлора.

Выявленные нами особенности гепатотоксического действия ХОП и ФОП и их патофизиологическая сущность вполне объяснимы с позиций основных теорий механизма повреждающего действия на печень соединений изучаемых групп. Выраженность гепатотоксического действия ХОП, в первую очередь, определяется длительностью воздействия; ФОП — величиной вводимой дозы, что связано с особенностями механизма действия и различными кумулятивными свойствами пестицидов изучаемых групп.

Таким образом, установлено, что ХОП и ФОП при однократном и длительном воздействии в определенных дозах оказывают токсическое действие на печень. Для возникших гепатопатий характерно длительное латентное течение с периодами обострения. В течении патологического процесса наблюдалась определенная фазовость, являющаяся отражением защитно-компенсаторных сдвигов. Показано, что структура химического агента, величина воздействующей дозы и длительность контакта являются факторами, определяющими характер, глубину и стадию развития патологического процесса, от которого зависит наличие превалирующего патофизиологического синдрома, определяющего специфику комплекса показателей. Полученные данные имеют значение для ранней и дифференциальной диагностики гепатопатий химической этиологии, в определенной мере позволяют прогнозировать гепатотоксическое действие новых пестицидов, принадлежащих к группе ХОП и ФОП, в хроническом опыте по результатам краткосрочного эксперимента, способствуют обоснованию выбора и оценке методов и средств терапии интоксикаций пестицидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парк Д. В. В кн.: Биохимия чужеродных соединений. М., 1973.
2. Кузьминская У. А., Якушко В. Е., Кокаровцева М. Г. В кн.: Тезисы 3-го Всес. биохим. съезда. Рига, 1974, с. 149.
3. Каган Ю. С. и соавт. В кн.: Материалы 2-й Всес. конф. по комплексным проблемам гигиены. Киев, 1982, ч. 2, с. 36—39.
4. Сергеев П. В. и соавт. Фармакология и токсикология, 1976, № 2, с. 208—211.
5. Давыдов В. С., Маленская Н. Н. Цитология, 1974, т. 16, № 10, с. 1315—1317.
6. Fauvert — цит. по: Сучков А. В. Советская медицина, 1969, № 6, с. 86—90.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ (С ПОЗИЦИИ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ)

Е. А. Ершова

Все более значимой становится проблема внедрения в практику сельского хозяйства новых пестицидов, обладающих избирательностью действия. В настоящее время сельское хозяйство страны располагает лишь единичными веществами, обладающими подобными свойствами. Такое положение не случайно, так как проблема создания избирательных пестицидов чрезвычайно сложна из-за единого биохимического принципа строения всех живых организмов. С повышением уровня наших знаний выявляется все больше отличий в жизнедеятельности разных видов живых существ, и на этом пути могут быть выделены новые эффективные избирательные пестициды, в том числе и фосфорорганические.

Известно, что карбоксиэстеразный гидролиз более выражен у теплокровных, чем у насекомых [1], что создает предпосылки для более быстрого обезвреживания ядов в организме теплокровных. Даже такая универсальная детоксицирующая ферментная система, как монооксигеназная, по-разному реализует свое действие у различных видов [2]. И, наконец, одним из самых существенных отличий насекомых и теплокровных является наличие у последних иммунной системы, возникшей в процессе эволюции, обеспечивающей гомеостаз и защищающей организм теплокровных от действия высокомолекулярных чужеродных соединений [3]. В последние годы благодаря успехам молекулярной фармакологии и иммунологии накоплены сведения, позволяющие считать иммунитет частью более общей системы, куда входит и монооксигеназная ферментная система (МОГС), обеспечивающей метаболизм и выведение из организма чужеродных химических соединений [4].

Таким образом, в процессе эволюции у теплокровных животных и человека в дополнение к более древней монооксигеназной ферментной системе возник еще один защитный механизм, вероятно, связанный с первым, и это обстоятельство нельзя не учитывать при оценке избирательных эффектов в результате действия химических веществ. Что касается фосфорорганических пестицидов, то основу механизма их

токсического действия составляет способность фосфорилировать фермент холинэстеразу, которая представляет для них «мишень» (по О'Брайну). Но на пути проникновения к этой мишени они соприкасаются с защитными системами организма, в частности, с монооксигеназой у насекомых и монооксигеназой и иммунной — у теплокровных. Состояние этих систем у разных организмов, а также способность веществ по-разному влиять на них, вызывая либо индукцию, либо угнетение, составляет один из важных аспектов избирательности действия.

В общем виде роль указанных защитных систем организма в избирательных эффектах можно представить следующим образом (рис. 1):

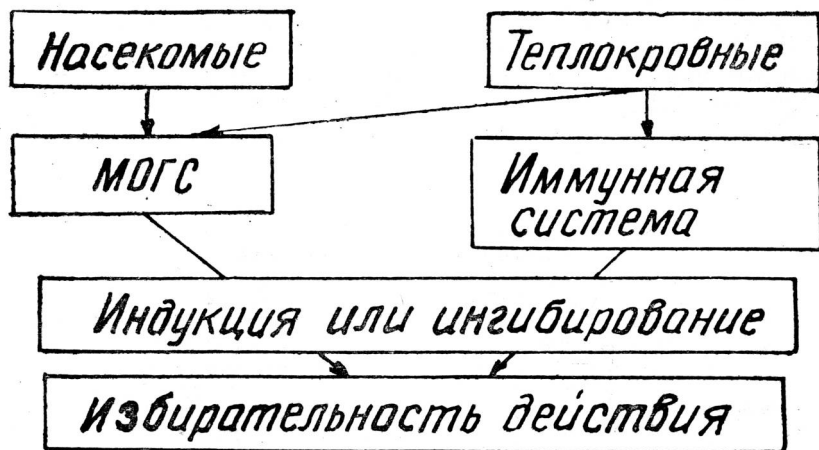


Рис. 1.

Говоря о проблеме избирательности действия пестицидов, прежде всего подразумевают изыскание веществ, эффективных для борьбы с вредными насекомыми и нетоксичных для теплокровных животных и человека, то есть имеются в виду острые эффекты действия. Это — важный вопрос, которому в настоящее время уделяется заслуженное внимание. Однако, выделив соединения, избирательные по острому действию, мы не знаем, как они будут вести себя в организме при по-

ступлении в малых дозах длительное время. Возникает не менее важная с позиций гигиенической токсикологии проблема избирательности в условиях хронического воздействия. У теплокровных и человека она может проявляться либо процессом адаптации (положительный результат), либо кумуляцией (отрицательный результат) с такими нежелательными последствиями, как избирательная органотоксичность, отдаленные эффекты и др. (на возможность избирательного влияния вещества на отдельные биохимические и физиологические процессы, органы и ткани указывает Ю. С. Каган [5]). У насекомых нежелательным является развитие резистентности при многократных обработках тем или иным соединением.

Учитывая вышеизложенное, мы предлагаем схему избирательности, которая в отличие от существующей схемы О'Брайна, построенной по принципу механизмов избирательной токсичности, основана на эффектах избирательного действия (рис. 2).

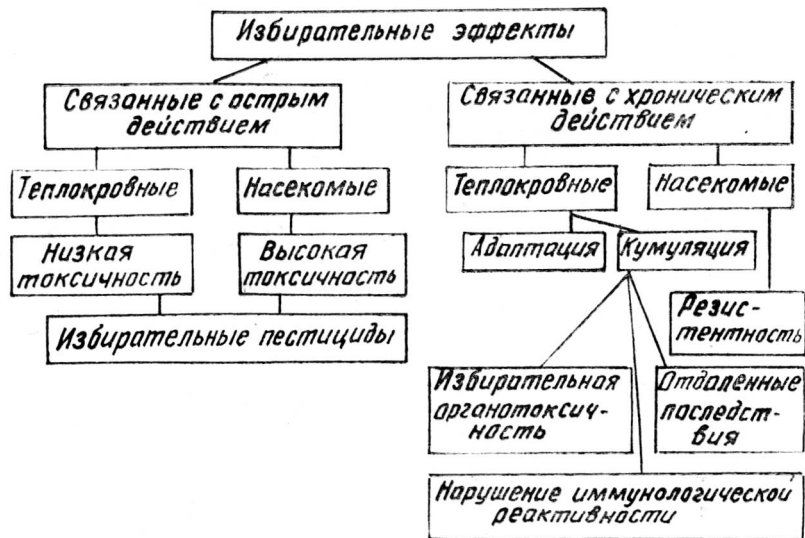


Рис. 2. Избирательные эффекты действия фосфорорганических пестицидов.

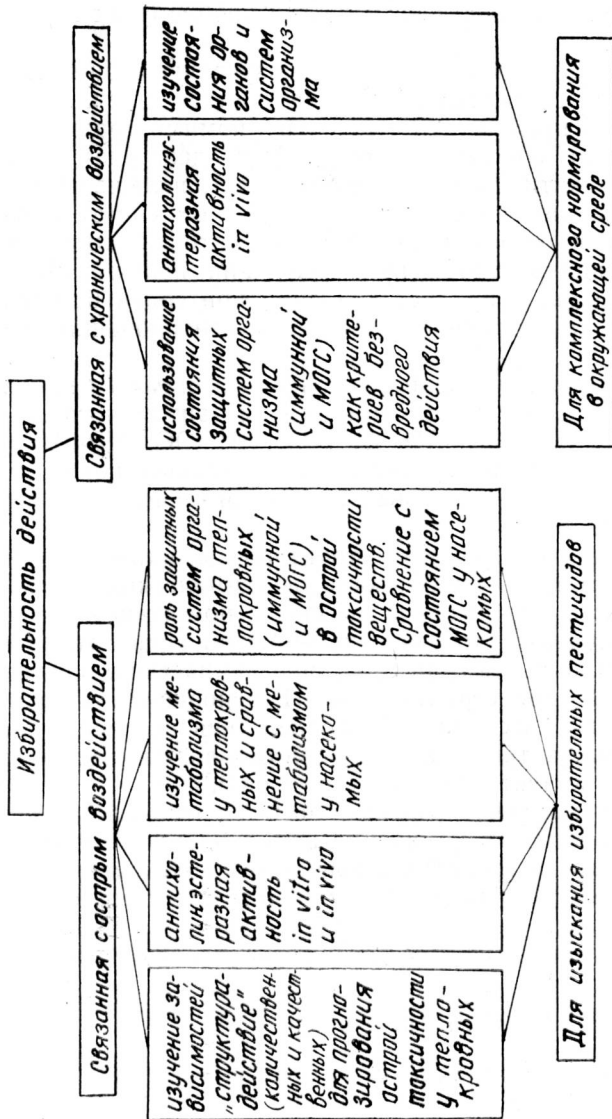


Рис. 3. Некоторые подходы к изучению избирательности действия фосфорорганических пестицидов у теплокровных животных.

Данная схема, учитывающая избирательность действия не только в условиях острого, но и хронического воздействия веществ, позволяет оценивать изучаемую проблему с гигиенических позиций.

На рис. 3 представлены подходы к изучению избирательности действия фосфорорганических пестицидов у теплокровных животных. В предлагаемые подходы, помимо традиционных (исследование зависимости «структура—действие», антихолинэстеразной активности и метаболизма), включены элементы, позволяющие учитывать роль защитных систем организма в развитии острой и хронической интоксикации. Это может быть использовано и при изыскании новых избирательных пестицидов, и при установлении критериев безвредного действия при гигиеническом регламентировании веществ.

В соответствии с изложенными подходами нами на протяжении ряда лет совместно с химиками и энтомологами — сотрудниками институтов АН СССР (ИНЭОС, ИЭФБ) и ВИЗР ВАСХНИЛ осуществляется направленный поиск новых отечественных избирательных фосфорорганических пестицидов.

Исследование зависимостей «структура—действие» с использованием математических и квантово-химических методов позволило вывести уравнения регрессии, с помощью которых можно прогнозировать токсичность ФОП по антихолинэстеразной активности и некоторым физико-химическим свойствам. Моделирование структуры ФОП, основанное на различиях в механизме их токсического действия на теплокровных и насекомых, а также изучение метаболизма веществ и влияние на него индукторов и ингибиторов монооксигеназной ферментной системы печени, позволило выделить избирательные инсектоакарициды и нематоциды, проходящие в настоящее время полевые испытания. Проводится работа по накоплению экспериментальных данных о роли защитных систем организма — монооксигеназной и иммунной — в избирательных эффектах действия ряда фосфорорганических соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Розенгарт В. И., Шерстобитов О. Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов. Л.: Наука, 1978.
2. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных

веществ. М.: Медицина, 1981. 251 с. 3. Груntenко Е. В. Иммуитет... «за и против». М.: Знание, 1982, 142 с. 4. Ковалев И. Е. Химико-фармацевтический журнал, 1977, т. 11, № 12, с. 3—14. 5. Каган Ю. С. Токсикология фосфорорганических пестицидов, М.: Медицина, 1977. 115 с.

НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЕГО МЕХАНИЗМА

С. С. Светлый

Одним из подходов к изучению механизма комбинированного действия пестицидов может быть исследование их влияния на монооксигеназную систему печени, которая играет важную роль в превращении липидорастворимых соединений в более полярные, водорастворимые, легко выделяющиеся из организма [1]. В этом аспекте представляют интерес данные об особенностях проявления избирательного влияния отдельных препаратов на функциональное состояние некоторых органов и систем в случае их совместного поступления в организм с другими веществами.

В настоящем сообщении отражены некоторые из этих вопросов на примере изучения комбинированных протравителей семян.

Известно, что контингент лиц, занятых на протравливании посевного материала, имеет наиболее постоянный и длительный контакт с пестицидами. В последние годы в качестве протравителей семян получили широкое использование комбинированные препараты (тигам — 40% ТМТД + 20% гамма-изомера ГХЦГ; гексатиурам — 50% ТМТД + 30% ГХБ; пентатиурам — 30% ТМТД + 20% ПХНБ; витатиурам — 50% ТМТД + 50% витавакса; купрозан — 15% цинеба + 65% хлорокиси меди) на основе производных дитиокарбаминовой кислоты (ТМТД, цинеб), хлор- (гамма-изомер ГХЦГ, ГХБ, ПХНБ, витавакс) и медьсодержащих (хлорокись меди) пестицидов. Они рекомендованы для замены высокотоксичных и опасных ртутьорганических препаратов. В процессе изучения указанных протравителей важно было дать количественную оценку комбинированного влияния их компонентов на организм в зависимости от уровня и сроков воздействия, выяснить основы механизма и некоторые закономерности совместного действия ядов.

Влияние протравителей и их компонентов на состояние монооксигеназной системы детоксикации (ее роль в метаболизме компонентов) изучали на различных уровнях структурной организации (субклеточном, органном, организменном).

На субклеточном уровне активность монооксигеназной системы оценивали по деметилированию амидопирина [2]. На органном уровне о ее состоянии судили по биотрансформации ТМТД и цинеба (как постоянных компонентов в составе комбинированных протравителей) перфузируемой печенью крыс-самцов, получавших накануне индуктор (мильбекс, 200 мг/кг) или ингибитор (кобальт хлористый, 30 мг/кг) монооксигеназ. Определяли продукты распада: тетраметилтиомочевину, этилтиомочевину, аминную соль диметилдитиокарбаминовой кислоты. В целостном организме активность системы оценивали по выделению сероуглерода [3], одного из продуктов биотрансформации ТМТД и цинеба, которые вводили в организм энтерально совместно с другими компонентами смеси, оказывающими различное влияние на ее состояние.

Поскольку, как известно из литературы, производные дитиокарбаминовой кислоты избирательно поражают систему крови и нарушают функциональное состояние щитовидной железы, определяли показатели, характеризующие их изменение при комбинированном воздействии ТМТД и цинеба с хлор- и медьсодержащими пестицидами.

Показано, что состав препаратов в смеси, уровень и сроки воздействия их на организм обуславливали разный характер совместного действия. В условиях острого опыта проявляется как антагонизм (гексатиурам, витатиурам, пентатиурам, купрозан), так и потенцирование (тигам). Напротив, длительное (4-месячное) воздействие препаратов на уровне $1/20$ и $1/100$ ЛД₅₀ проявлялось однонаправленным эффектом — суммированием. Кумулятивные свойства комбинированных протравителей не снижаются, а наоборот, усиливаются (тигам, купрозан, витатиурам), либо проявляются на уровне наиболее опасных в этом отношении компонентов (ГХБ, ПХНБ). Так, коэффициент кумуляции купрозана составляет 1,2, тигама — 1,9, витатиурама — 2. В то же время кумулятивные свойства их компонентов менее выражены (коэффициент кумуляции — 2,8—4,0). Следовательно, определяющим в оценке опасности одновременного влияния на ор-

ганизм нескольких пестицидов может быть только хронический опыт, как наиболее объективно прогнозирующий его характер.

Определение активности монооксигеназ в постмитохондриальной фракции гомогенатов печени крыс, получавших в остром опыте $1/5$ ЛД₅₀, а в хроническом — $1/20$ и $1/100$ ЛД₅₀ комбинированных препаратов (их компоненты вводили в организм в тех количествах, в которых они входят в соответствующие дозы комбинированных протравителей), показало, что компоненты, принадлежащие к производным дитиокарбаминовой кислоты, хлор- и медьсодержащим пестицидам, так же, как и комбинированные протравители, оказывают разное по направленности, интенсивности и стойкости влияние на процесс деметилирования амидопирина. Хлорорганические препараты (гамма-изомер ГХЦГ, ГХБ, ПХНБ, витавакс) вызывают индукцию, производные дитиокарбаминовой кислоты (ТМТД) — ингибируют активность ферментов. Совместное действие этих веществ на организм определялось взаимовлиянием эффектов каждого. Примером может служить тигам, в составе которого имеются гамма-изомер ГХЦГ и ТМТД. Препарат оказывал индуцирующее действие, но менее выраженное, чем гамма-изомер ГХЦГ. При воздействии $1/20$ ЛД₅₀ тигама (1 месяц) активность ферментов повышалась на 24%, гамма-изомера ГХЦГ — 36%, а при введении ТМТД проявлялось ингибирующее действие (49%).

В организме экспериментальных животных биотрансформация ТМТД и цинеба в сочетании с указанными компонентами зависела от выявленной интенсивности их влияния на ферменты детоксикации. Иллюстрацией этого положения может быть характер и динамика метаболизма ТМТД и цинеба. Так, процесс распада ТМТД в составе тигама и гексатиурама происходит более, а цинеба в сочетании с хлорокисью меди менее интенсивно, чем при воздействии ТМТД и цинеба. В случае с тигамом это проявляется значительно выраженным выделением с выдыхаемым воздухом сероуглерода, что можно рассматривать как следствие индуцирующего влияния на монооксигеназную систему гамма-изомера ГХЦГ. Ингибирующее влияние цинеба и хлорокиси меди в составе купрозана сопровождалось менее выраженной биотрансформацией дитиокарбамата. При этом выделение сероуглерода с выдыхаемым воздухом животных, получавших комбинированный препарат, было на 78 % меньше, чем при воздействии цинеба.

Важно также отметить, что в обоих случаях происходит выделение более токсичного вещества.

Аналогичная зависимость в биотрансформации дитиокарбаматов проявлялась на уровне изолированной перфузируемой печени * *in situ*.

Исследования, проведенные на модели изолированной перфузируемой печени крыс, получавших индуктор и ингибитор, показали, что индукция ферментов детоксикации усиливает, а торможение их замедляет превращение ТМТД в печени. В соответствии с этим повышается, либо снижается, уровень накопления их метаболитов (тетраметилтиомочевина, аминной соли диметилдитиокарбаминовой кислоты).

Усиление процесса образования метаболитов вследствие индуцирующего влияния других компонентов смеси на ферментную систему имеет значение в развитии ряда патологических процессов. В первую очередь, это может проявляться гипотиреозом, типичным для интоксикации сероуглеродом и производными мочевины. Исследование функционального состояния щитовидной железы при хроническом воздействии комбинированными протравителями позволило установить замедленное включение ^{131}J в щитовидную железу, а также нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов, в частности тироксина, на стадии его предшественников: аминокислот тироксина и фенилаланина. Причем выявленные изменения при воздействии комбинированных препаратов были более выражены по сравнению с влиянием ТМТД и цинеба.

Как и при воздействии на функциональное состояние щитовидной железы, влияние дитиокарбаматов в составе смеси на систему крови сопровождалось более значительными ее изменениями. Так, при хроническом энтеральном воздействии купрозана развивались лейкопения, моноцитоз и относительный лимфоцитоз. Структурные нарушения характеризовались вакуолизацией цитоплазмы и ядра лимфо- и моноцитов.

Таким образом, поступление в организм нескольких пестицидов может явиться отягощающим фактором в развитии патологии, избирательно вызываемой отдельными препаратами. В этом проявляется одна из особенностей комбинированного влияния на организм химических веществ с разным механизмом их биологического действия.

*) Установка для перфузии и режим ее работы налажены Т. А. Поповым.

Приведенные данные позволяют заключить, что опасность комбинированного действия пестицидов проявляется не только влиянием отдельных препаратов смеси, но и продуктов их биотрансформации. В совокупности они определяют характер совместного действия, особенности развития кумулятивных свойств, течение и исход функциональных и структурных изменений в организме. В связи с этим токсиколого-гигиеническая оценка комбинированных пестицидов, либо отдельных смесей препаратов не может проводиться по одному из их компонентов.

В механизме комбинированного действия важная роль принадлежит ферментным системам, участвующим в метаболизме липидорастворимых пестицидов, реакция которых на различных уровнях структурной организации (субклеточном, органном и организменном) проявляется однонаправленностью изменений.

Выявленное усиление токсичности тиама в остром опыте объяснимо с позиции отмеченных особенностей биохимии чужеродных соединений. Его компонент гамма-изомер ГХЦГ, являясь веществом с наиболее выраженными свойствами индуктора (среди исследуемых соединений), тем самым усиливал распад ТМТД с образованием более токсичного соединения — сероуглерода, который, циркулируя в крови, выделялся с выдыхаемым воздухом. Соответственно токсичность препарата определялась не только составляющими компонентами, но и образующимися метаболитами.

В отличие от острого опыта, установленный однонаправленный характер комбинированного действия в хроническом (суммирование эффекта), можно рассматривать как закономерность, которая является следствием более выраженного проявления ингибирующего действия ТМТД, хлорокиси меди и цинка на монооксигеназную систему печени в составе комбинированных препаратов, что оказывает влияние на детоксикацию веществ в организме. В связи с этим закономерно и то, что кумулятивные эффекты комбинированных протравителей усиливаются.

Отмеченные особенности биотрансформации пестицидов в смеси можно рассматривать как теоретическую основу для изучения механизма и прогнозирования характера комбинированного действия.

Его прогноз может осуществляться на этапе краткосрочных экспериментальных исследований и позволяет определить

подходы к эффективной профилактике неблагоприятного влияния токсических веществ на организм. При этом необходимо учитывать, что усиление эффекта характерно для тех случаев, когда один компонент смеси повышает интенсивность метаболизма другого с образованием более токсичных продуктов биотрансформации, или задерживает биотрансформацию токсического вещества, метаболиты которого менее опасны, чем само вещество. Ослабление токсичности смеси может отмечаться в тех случаях, если одно вещество усиливает биотрансформацию другого, приводит к образованию менее токсичных продуктов метаболизма, либо задерживает биотрансформацию вещества, распадающегося на более токсичные продукты.

Понятно, что решение указанных вопросов возможно не только путем исследования уровня активации или ингибирования монооксигеназной ферментной системы, но и по определению самих пестицидов, а также их метаболитов в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиунов Л. А. В кн.: Итоги науки и техники. Серия токсикология, т. 12, М., 1981, с. 5—64. 2. Cochin J., Axelrod J. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1959, vol. 125, p. 105—109. 3. Быховская М. С., Гинзбург С. П., Хализова О. П. В кн.: Методы определения вредных веществ в воздухе и других средах., М., 1960, 1, с. 134—136.

ПАРАМАГНИТНЫЕ ЦЕНТРЫ В ТКАНЯХ ТЕПЛОКРОВНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ КЛАССОВ

Л. М. Овсянникова

К числу фундаментальных проблем, решение которых имеет существенное значение для понимания механизмов токсического действия химических веществ, разработки методов диагностики и терапии интоксикаций, можно отнести проблему механизма переноса электронов между окислительно-восстановительными центрами мембран клеток.

Согласно современным представлениям, значительная часть окислительно-восстановительных реакций в метаболи-

зирующих тканях протекают по одноэлектронному механизму. Центрами электротранспортных цепей, сопряженных с реакциями окислительного фосфорилирования в митохондриях и процессами детоксикации в микросомах, являются металлопротеидные комплексы [1].

Характер токсического действия химических веществ может в значительной степени определяться их биотрансформацией, которая осуществляется ферментами эндоплазматического ретикулума, в частности НАДФ·Н-зависимой системой переноса электронов [1, 7].

В этом отношении весьма перспективны исследования парамагнитных свойств тканей, клеток и субклеточных оргanelл животных при воздействии пестицидов.

Парамагнитные центры (ПМЦ), регистрируемые в этих объектах, представляют активные центры компонентов электротранспортных цепей митохондрий и микросом, железотранспортные белки, Си- и Мо-содержащие белки, свободные радикалы, нитрозильные комплексы железа и др.

Общим для ПМЦ является то, что они имеют отношение к важнейшим метаболическим процессам: окислительно-восстановительным, связанным с транспортом железа и кислорода, реакциями детоксикации, синтезом биологически важных соединений [1, 7, 8].

Изменения содержания ПМЦ в тканях, клетках и субклеточных оргanelлах при различных нарушениях метаболизма могут указывать на подавление или усиление важнейших биохимических процессов.

Уже стал очевидным тот факт, что многие нарушения жизнедеятельности организма, какими бы причинами они не были вызваны, имеют в своей основе изменения скорости протекания одноэлектронного переноса энергии и превращения веществ, которые обусловлены реакциями с участием свободных радикалов.

Свободные радикалы (СР) вступают в реакции с большим числом биологически важных веществ и вносят дезорганизацию в биохимические системы. В итоге постепенно обнаруживаются признаки более или менее тяжелых поражений всего организма [1, 6—8].

В то же время среди химических агентов, которые сами по себе не являются свободными радикалами, могут существовать группы веществ, образующие в процессе метаболизма свободнорадикальные комплексы. К таким веществам необ-

ходим принципиально новый подход, как к возможным причинам возникновения патологического процесса.

Наряду с использованием методических подходов в токсикологии, биохимии, физиологии для решения ряда вопросов механизма токсического действия химических веществ представляется плодотворным исследование биофизических закономерностей, в частности исследование электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Данные литературы свидетельствуют об изменениях парамагнитной активности тканей животных при попадании в организм токсических доз борной кислоты, бензола, ДДТ, нитросоединений, четыреххлористого углерода и др. [1, 9, 11].

Нами методом ЭПР изучена парамагнитная активность тканей лабораторных животных при воздействии пестицидов различных химических классов: фосфорорганических соединений (афуган, актеллик, гетерофос, плондрел, триорткрезилфосфат (ТОКФ), фосвел, хостаквик, хлорофос, этафос), хлорорганических (димилин, дуал, линдан, кельтан, полихлорпинен (ПХП), полихлоркамфен — ПХК), производных карбаминовой и дитиокарбаминовой кислот, (диоксикарб, пиримор, тетраметилтиурамдисульфид — ТМТД), дипиридиловых соединений (паракват, эдил).

В экспериментах использовали самцов белых беспородных крыс, морских свинок, кур. Указанные пестициды вводили животным внутрижелудочно в дозах: LD_{50} , $1/2 LD_{50}$ — однократно и четырехкратно, $1/5 LD_{50}$ — трехкратно, $1/10 LD_{50}$ — десятикратно. Применяли технику замораживания образцов тканей при температуре жидкого азота ($77^\circ K$), регистрацию спектров ЭПР осуществляли на радиоспектрометре «Вариан» Е-109 (США). В качестве стандарта использовался рубин, расположенный в рабочем объеме резонатора. Условия записи замороженных тканей подробно описаны ранее [6]. Показано, что введение пестицидов различных химических классов в организм лабораторных животных сопровождается определенными биофизическими сдвигами.

При воздействии фосфорорганических соединений ($1/2 LD_{50}$ — однократно, $1/5 LD_{50}$ — трехкратно) снижалась интенсивность ЭПР-сигнала цитохрома Р-450 в печени и почках крыс (афуган, гетерофос, плондрел, хлорофос), повышалось содержание СР в печени (гетерофос).

Острое отравление крыс ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$ — однократно) хлорорганическими пестицидами (ПХК, дуал, линдан, димилин) приводило к снижению концентрации СР в ткани миокарда спустя 24 часа после введения. Данные литературы свидетельствуют, что при повреждении структуры митохондрий значительно уменьшается содержание семихиноновых свободных радикалов [1].

В сыворотке крови при воздействии линдана изменялась активность ферментов переаминирования: повышалась активность аспартат- и аланинаминотрансфераз. Определялось также снижение концентраций ряда свободных аминокислот: глютаминовой, аспарагиновой кислот, метионина, гистидина.

Отравление крыс большими дозами производных карбаминовой и дитиокарбаминовой кислот — диоксикарбом, пиримором и ТМТД — приводило к снижению интенсивности сигнала ЭПР цитохрома Р-450 и повышению содержания нитрозильных комплексов негемового железа (g-фактор 2,03). В ткани почек повышалось содержание СР (диоксикарб, пиримор). Известно, что усиление образования комплексов с $g=2,03$ может свидетельствовать о частичной деструкции внутриклеточных мембран [1, 3, 4].

При введении дипиридиловых соединений ($1/5 \text{ ЛД}_{50}$ — трехкратно, $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ — однократно) увеличивалась концентрация СР в ткани легких (паракват) и печени, снижалась интенсивность ЭПР-сигнала цитохрома Р-450 в ткани печени крыс (паракват, эдил) [2, 12].

Биофизические сдвиги при воздействии параквата сопровождались четкими гистоморфологическими изменениями, свидетельствующими о нарушении проницаемости стенок сосудов и тканевой гипоксии [12].

Известно, что хлорорганические пестициды — ПХП и ПХК, фосфорорганические — фосвел и триортотрезилфосфат относятся к препаратам, обладающим нейротоксическим действием и вызывающим у некоторых видов животных (морские свинки, куры) парезы и параличи.

Нейротоксическое действие ПХП и ПХК сопровождалось характерными изменениями парамагнитных свойств тканей морских свинок и кур: снижалась интенсивность сигнала цитохрома Р-450 в ткани печени и почек, повышался уровень содержания СР в печени и снижался в парализованных мышцах. В сыворотке крови увеличивалась интенсивность ЭПР-

сигнала ($g=2,03$), обусловленного Си-содержащим белком — церулоплазмином (на 59%).

Морфологические исследования тканей пораженной конечности у кур и морских свинок при воздействии ПХП и ПХК выявили значительный отек мышечных волокон, гомогенизацию саркоплазмы и ослабление поперечно-полосатой исчерченности. Наблюдались также изменения новых структур: набухание аксоплазмы тонких миелиновых волокон, распад некоторых из них, фрагментация толстых миелиновых волокон с резко выраженным отеком и очаговой демиелинизацией (периаксональная сегментарная дегенерация) [10].

Такие же биофизические и гистоморфологические изменения регистрировались при исследовании тканей морских свинок после однократного внутримышечного введения ТОКФ в дозе 500 мг/кг и внутрикожного введения в дозе 1,2 г/кг.

Установлено, что развитию параличей предшествует резкое увеличение интенсивности ЭПР-сигнала церулоплазмينا (на 200%) в сыворотке крови животных, которое регистрируется уже на 6-е сутки после внутрикожного введения ТОКФ в дозе 1,2 г/кг (совместные исследования с И. И. Ткаченко).

Вышеописанные биофизические сдвиги могут служить еще одним подтверждением того факта, что многие нарушения жизнедеятельности организма при воздействии химических веществ связаны с изменением электротранспортных систем клеток.

При этом характерными нарушениями при отравлении ФОС является угнетение детоксицирующей системы в ткани печени и почек, ХОС — повреждение структуры митохондрий сердечной мышцы, при интоксикациях производными карбаминной и дитиокарбаминной кислот — частичная деструкция клеточных мембран гепатоцитов с высвобождением внутриклеточного железа. Воздействие дипиридиловых соединений характеризуется интенсификацией свободнорадикальных реакций в ткани печени и легких.

Обнаруженные количественные изменения в электрон-транспортных цепях клетки под влиянием пестицидов различных химических классов имеют существенное значение для расшифровки молекулярных механизмов их токсического действия и могут найти применение при разработке методов дифференциальной диагностики интоксикаций.

Учитывая снижение активности детоксицирующей системы клеток и повышение содержания свободных радикалов,

представляется перспективным использование индукторов цитохрома Р-450 и ингибиторов свободнорадикальных реакций для лечения отравлений пестицидами [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажипа Я. И. Итоги науки и техники. Биофизика. М., 1979, т. 12.
2. Бурый В. С., Ларионов В. Г., Повякель Л. И. и др. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 12. М., 1981, с. 126—127.
3. Ванин А. Ф., Бурбаев Д. Ж. Журнал Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1976, т. 21, № 6, с. 672—684.
4. Варич В. Я. Механизм образования нитрозильных комплексов негемового железа в тканях животных. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1982.
5. Каган Ю. С., Кокшарева Н. В., Овсянникова Л. М., Самусенко И. И. Вестник АМН СССР, 1980, № 8, с. 55—57.
6. Каган Ю. С., Овсянникова Л. М. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 12. М., 1981, с. 77—82.
7. Кавецкий Р. Е., Бутенко З. А., Содорик Е. П. и др. В кн.: Проблемы канцерогенеза и антиканцерогенеза. Киев: Наукова думка, 1979, с. 52—57.
8. Калмансон А. Э., Троценко В. Ю., Чумаков В. М., Харитоненко И. Г. ДАН СССР, 1965, т. 161, № 5, с. 1213—1215.
9. Овсянникова Л. М., Каган Ю. С., Бурый В. С. В кн.: Магнитный резонанс в биологии и медицине: Мат. Всес. симп. М., 1982, с. 230—231.
10. Овсянникова Л. М., Каган Ю. С., Хоменко Н. Р., Бадаева Л. Н. В кн.: Промышленная токсикология — 81: Докл. международной конф. ЧССР, Братислава, 1981, с. 85—88.
11. Эмануэль Н. М., Шуляковская Т. С., Кондратьева В. А. ДАН СССР, 1973, т. 209, № 5, с. 1213—1214.
12. Якушко В. Е., Родионов Г. А., Надьмайтени Л., Овсянникова Л. М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1981, № 3, с. 146—150.

ПРОБЛЕМА ИЗУЧЕНИЯ И НАУЧНОГО ОБОСНОВАНИЯ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ОТДАЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ

Н. М. Кузьменко

В настоящем сообщении мы коснемся некоторых сторон методического решения вопросов изучения и оценки бластоогенных и мутагенных свойств пестицидов, как факторов, обуславливающих наиболее тяжелую патологию.

Изучение отдаленного действия планируется на основе данных гигиенических и токсикологических исследований, тем самым приближая возможность экстраполяции результатов, полученных в эксперименте, на человека.

Вопрос о пестицидах как бластомогенах и мутагенах для человека еще мало изучен, а методические и методологические подходы к его решению находятся в стадии разработки. Недостаточность знаний механизмов развития онкопатологии и последственных болезней побуждает использовать разные подходы, иногда их набор для возможности наиболее полного последующего объяснения выявленных отдаленных эффектов действия.

Для изучения бластомогенных свойств широко используется признанный во всем мире классический метод морфологического исследования в хроническом эксперименте. Проведение испытаний на нескольких видах животных при длительном воздействии и наблюдении за ними практически на протяжении всей жизни обеспечивает исследователя большой информацией для оценки активности вещества. Тем не менее часто рекомендуемое использование при этом одной дозы на уровне максимально переносимой и неадекватных путей воздействия не позволяет определить для человека близкую к реальной степень опасности. Именно для этой цели оправданно испытание нескольких доз, одна из которых должна быть близкой к реальной поступающей в организм человека, при адекватном пути поступления, от которого зависит характер превращения и метаболизма, а следовательно, и биологической активности.

В основу оценки результатов исследования должны быть положены сравнительные данные, полученные на подопытных и контрольных животных, а именно:

- эффективное число (количество животных, доживших до появления первой опухоли);

- количество животных с опухолями всех локализаций и по каждой локализации в отдельности;

- характер опухолей (доброкачественные, злокачественные);

- среднее количество опухолей, приходящееся на одно животное;

- распределение опухолей по полу (самцы, самки);

- время появления или обнаружения опухолей (латентный период). При этом следует учитывать продолжительность жизни животных каждой подопытной группы, памятуя о том, что уменьшение сроков жизни может «снизить» число выявленных опухолей.

Имеет значение, однако, не только величина различий частоты индуцированных опухолей в опытных и контрольных

группах, но и их локализация и гистологическая структура. Индукция опухолей в местах, где они встречаются редко, является более важным показателем бластомогенности, чем повышение частоты новообразований, типичных для данного вида животных.

Для экстраполяции полученных результатов с животных на человека объективных, научно обоснованных критериев не существует. Однако в практическом плане с химическими веществами, у которых выявлена бластомогенная активность хотя бы на одном виде животных, при правильно поставленных опытах многими авторами предлагается обращаться так, как если бы они были канцерогенами и для человека, даже при отсутствии или неубедительных эпидемиологических данных [2].

Вместе с тем такой подход к оценке бластомогенной активности веществ, без учета величины индуцирующей дозы, не позволяет оценить степень реальной опасности для человека и будет способствовать ложно положительным результатам опыта.

Нами предложена классификация * бластомогенной активности пестицидов, в основу которой положены результаты экспериментальных исследований в хроническом опыте, выявленные при воздействии реальных для человека или близких к ним доз, при адекватных путях поступления в организм. Расчеты проведены для беспородных крыс и мышей, спонтанный уровень опухолей у которых может достигать 25 и более процентов.

По степени активности пестициды — бластомогены разбиты на 4 группы, для каждой из которых предложены общие принципы профилактических мероприятий.

Первая группа — сильные бластомогены, которые вызывают хотя бы у одного вида лабораторных животных 80—100% опухолей. Применение их не допускается.

Вторая группа — выраженные бластомогены, вызывают 60—79% опухолей. Возможно их временное, в исключительных случаях, ограниченное применение при наличии конкретных профилактических мер, полностью исключающих контакт человека с веществом.

Третья группа — умеренные бластомогены, индуцирующие 40—59% опухолей. Применение их может быть разрешено

* Редколлегия считает возможным опубликовать предлагаемую автором классификацию в порядке дискуссии.

в ограниченном объеме до их замены неканцерогенными веществами при наличии нормативов в различных средах с учетом бластоогенного действия. Возможность их поступления в организм с продуктами питания, питьевой водой и атмосферным воздухом исключается.

Четвертая группа — слабые бластоогены — вызывают до 39% опухолей или приводят к сомнительным противоречивым данным. Применяются с учетом общепринятых мер защиты и строгом соблюдении нормативов, разработанных по токсикологическим показателям.

Стремление к объективной оценке мутагенного действия химических факторов привело к многообразию использования методов, позволяющих определить мутационный процесс на генном, геномном и хромосомном уровнях.

Тем не менее и в данном случае основной задачей остается гигиеническая направленность исследований, позволяющая определить близкую к реальной степень опасности мутагенов для человека и разработку обоснованных профилактических мероприятий по предупреждению их вредного действия.

В основу предлагаемой нами генетико-гигиенической классификации, позволяющей разделить все пестициды по степени активности на 4 класса (чрезвычайно опасные — I, высоко опасные — II, умеренно опасные — III и мало опасные — IV), были положены: величины испытываемых доз ($1/2$ — $1/5$ ЛД₅₀, пороговая в остром опыте, пороговая в хроническом опыте и доза на уровне норматива, разработанного по данным токсикологических исследований, или $1/2000$ ЛД₅₀ в остром опыте); набор различных методов исследования, включая цитогенетическое обследование человека. Определение степени мутагенной активности основано на достоверном различии показателей соответствующих уровней доз [1].

Использование настоящей классификации позволяет оценить степень риска при применении пестицидов — мутагенов и использовать профилактические мероприятия по предупреждению их вредного действия на организм в зависимости от класса опасности.

Производство и применение мутагенов I класса запрещается.

Мутагены II класса, выпускаемые в небольших производственных объемах, при наличии их заменителей, снимаются с производства. Для других разрешено временное применение.

ние, но с исключением попадания в пищевые продукты, воду и атмосферный воздух. Для воздуха рабочей зоны разрабатываются нормативы (лимитирующий показатель — мутагенный эффект).

Для мутагенов III класса разрабатываются нормативы по токсикологическим параметрам с увеличением коэффициента запаса в 5—10 раз, а для IV класса — в 2—5 раз. В технических условиях производства и регламентах применения указывается соответственно «умеренно опасный мутаген» или «мало опасный мутаген».

Рекомендуемая схема цитогенетических исследований позволяет проводить их в одном плане с токсикологическими, выявлять различными методами зависимость доза—эффект и лимитирующие показатели.

Использование цитогенетических методов исследования является наиболее признанным и объективным для ускоренной оценки бластомогенных свойств пестицидов или других химических веществ. По данным различных авторов, отдельно проведенные исследования бластомогенных и мутагенных свойств различных химических веществ совпадает в 50—90% случаев [3, 4].

Унификация методов изучения отдаленных эффектов, определение степени их опасности для человека позволяет разработать надежные профилактические мероприятия по предупреждению вредного действия пестицидов на организм, а органам санитарной службы вести объективный контроль за их соблюдением.

Вместе с тем для принятия конкретного решения о возможности и условиях применения каждого пестицида, мерах профилактики необходимо учитывать все специфические условия, способные влиять или изменять характер действия вещества. Поэтому в решении этих вопросов, кроме экспериментаторов-онкологов или генетиков, должны принимать участие и гигиенисты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко Н. М. Гигиена и санитария, 1978, № 11, с. 82—87.
2. Турусов В. С. В кн.: Итоги науки и техники. Токсикология, т. 9. М., 1978, с. 59—97.
3. Loprieno Nicola. Princ. and Meth. Mod. Toxicol. Proc. Int. Course. (Belgicate, 1979). Amsterdam et al. 1980, p. 107—124.
4. Notani N. K. Proc. Symp. Mutagen., Carcinogen and Teratogen of Chem. Baroda, 1975, New—Delhi, S. a., p. 344—351.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАТОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПЕСТИЦИДОВ

Л. В. Марцонь

В настоящее время перед медицинской наукой возникают проблемы, связанные, с одной стороны, с учащением случаев (до 4%) рождения детей с аномалиями развития, с другой — интенсивным синтезом новых химических веществ, с многими из которых человек сталкивается впервые.

По данным тератозидемиологов, такие химические факторы окружающей среды, как соли кадмия и ртути, полихлорированные бифенилы, алкилирующие вещества, анестезирующие газы, некоторые фосфорорганические соединения (метилпаратион), гормональные препараты, цитостатики и талидомид представляют опасность для плода и функции размножения человека.

Однако в силу трудности эпидемиологической индентификации того или иного тератогена среди факторов окружающей среды основная информация черпается из результатов эксперимента на лабораторных животных.

В противоречие с эпидемиологическими данными вступают результаты лабораторных исследований, с помощью которых удается показать, что очень широкий круг химических веществ может при определенных условиях вызывать серьезные отклонения в развитии плода.

При планировании и оценке результатов эксперимента по изучению тератогенной активности факторов окружающей среды, в том числе пестицидов, необходимо учитывать следующие данные:

- а) масштабы распространения фактора в окружающей среде;
- б) стабильность во внешней среде;
- в) способность химического соединения накапливаться в органах и тканях человека;
- г) научная обоснованность выводов экспериментальных исследований.

Особенно подробно необходимо остановиться на последнем тезисе. Перед специалистами, решающими этот сложный вопрос, возникают проблемы, касающиеся причинно-следственной зависимости, а также зависимости доза—эффект. Так, для многих лекарственных препаратов, физических факторов,

дефицита питания существуют клинические и, что особенно важно, эпидемиологические данные, позволяющие выяснить причинно-следственную зависимость в возникновении аномалий развития. Что касается многих промышленных ядов, особенно пестицидов, то такие наблюдения отсутствуют.

Поэтому, как отмечено выше, в таких случаях решающую роль играют результаты экспериментов на лабораторных животных.

Однако гарантии надежности результатов тератологического тестирования должны быть обусловлены многими моментами, к которым могут быть отнесены наряду с адекватностью модели, адекватность и универсальность тестов и критериев оценки, интерпретация и экстраполяция полученных результатов для целей прогнозирования и оценки степени риска. Критерии оценки тератогенности должны отражать количественную зависимость между интенсивностью, частотой и продолжительностью воздействия различных факторов, а также степенью выраженности тератогенного эффекта [1].

Трудность оценки результатов таких экспериментов связана с постоянно проходящим взаимодействием между двумя биологическими системами — матери и плода, в которых процессы метаболизма значительно отличаются друг от друга. Кроме того, не всегда возможно сказать, перешли ли наблюдаемые изменения в эмбриогенезе в отклонение или же их можно расценивать как «нормальный вариант». Отклонения могут быть представлены в нескольких формах: при максимальной — процесс развития может вообще прекратиться, результат — смерть плода (эмбриолетальный эффект); при значительных, хотя и несколько меньших отклонениях, возможна задержка развития плода (эмбриотоксический эффект); в других случаях они сопровождаются структурными и функциональными изменениями (тератогенный эффект).

Большое значение приобретают исследования, свидетельствующие о наличии адаптации в биологической системе мать—плацента—плод для понимания результатов экспериментального химического тератогенеза. Так, в частности, эмбриотоксический эффект и повреждающая активность ряда химических веществ в условиях хронического воздействия выражены значительно слабее, чем при остром.

Важно, что тератогенный эффект может изменяться при переходе от одного вида животных к другому. Подтверждением этому явлению могут служить исследования по тестиро-

ванию тератогенной активности пестицида каптана на куриных эмбрионах, свидетельствующие о выраженной тератогенной активности препарата.

На плод крыс и мышей каптан оказывал эмбриотоксический эффект, а при исследовании тератогенных свойств препарата на беременных обезьянах-резус и короткохвостных макаках не удалось получить тератогенного эффекта. Столь разноречивые данные можно объяснить большими различиями в метаболизме изучаемого пестицида в замкнутой системе куриного эмбриона и воздействием, опосредствованным материнским организмом у приматов и грызунов. Кроме того, неоднозначность результатов экспериментов может быть обусловлена разными путями поступления изучаемого вещества в организм экспериментальных животных, т. к. при разных путях поступления возможны разные патогенетические механизмы возникновения аномалий развития. Говоря о механизме тератогенного действия, необходимо остановиться на следующем. Слово «механизм» употребляется во многих биологических и медицинских контекстах, поэтому имеет менее точное значение (особенно в тератологии). На сегодняшний день мы не располагаем точной информацией о том, каким путем вторгается фактор окружающей среды в развивающийся эмбрион, не всегда располагаем достаточно полными знаниями по вопросу о патогенезе различных аномалий развития.

Тем не менее, установлены типы реакций развивающегося плода на воздействие факторов окружающей среды: мутации, хромосомные aberrации, нарушения митоза, изменения нуклеиновых кислот, энергетического и водно-солевого баланса, изменения мембранных характеристик и многие другие [2].

Это можно проиллюстрировать работой, посвященной выяснению роли материнского организма в проявлении видоспецифичности действия тератогенов. При непосредственном воздействии изучаемых веществ на эмбрион (инъекция внутрь амниона, в желточный мешок, накладывание на амнион фильтровальной бумаги, пропитанной испытуемым веществом, культивирование эмбрионов *in vitro* в среде с добавлением изучаемого вещества) эффект не соответствовал тому, что наблюдается в опытах на беременных самках мышей, кроликов и крыс. Это связано с тем, что относительная доступность и ранимость эмбриона в эксперименте, когда экспериментатор «заставляет» принимать вещество по своему усмотрению, отличается от тех условий, когда вещества, присутствующие в

окружающей среде поступают к плоду опосредственно материнским организмом. Основным препятствием при тестировании потенциальных тератогенов в эксперименте является отсутствие точных сведений по фармакокинетике испытуемых веществ в организме матери и плода, а также видовых особенностей обмена и детоксикации изучаемых препаратов. У лабораторных грызунов, в частности у кроликов, в антенатальном периоде развития отсутствует ряд цитохромных ферментов, которые несут важные детоксикационные функции. Свидетельством сказанному служат эксперименты, позволившие изучить причины низкой тератогенной активности цитохалазина в опытах *in vivo* и высокой тератогенности препарата в опытах *in vitro*. Добавление к культуральной среде, в которой содержался цитохалазин, элементов микросомальной монооксигеназной системы цитохромов Р-450 в виде фракции S-9, полученной из печени взрослых самцов крыс, а также Ко-фактора НАДФ·Н и Г-6-ФДГ в определенных концентрациях полностью снимало тератогенный эффект препарата [3].

Кроме того, при прогнозировании тератогенного эффекта, возникает еще один не менее важный вопрос — единица измерения тератогенного эффекта. В данном случае очень важно ответить на следующее: можно ли реакцию плода рассматривать самостоятельно или эта реакция зависит от воздействия на материнский организм? Если справедливо первое, — то единицей измерения является плод, если же справедливо последнее, единицей измерения должен быть помет. Такая неоднозначность мнений по этому вопросу зачастую искажает результаты экспериментов и затрудняет сопоставление экспериментальных данных. Выбор соответствующей экспериментальной единицы в тератологических исследованиях обеспечит надежность интерпретации получаемых результатов [4].

Необходимо подчеркнуть, что для получения теоретически значимых результатов тератологического эксперимента первостепенное значение имеет внедрение универсальных методов и критериев оценки во всех научных центрах, решающих эту проблему.

Несмотря на довольно широкий объем исследований по тератогенности, данные мировой статистики свидетельствуют о том, что частота врожденных пороков у человека продолжает возрастать, вследствие чего около 30% всех плодов погибает.

Поэтому только комплексное решение затронутых выше вопросов будет способствовать своевременной разработке надежных мероприятий, направленных на предупреждение столь неблагоприятных для человека эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fraser F. Clarke. Haudb. Teratol, 1977, 1, p. 75—76. 2. Wilson J. Environment and Birth Defects. AP, N. J. London, 1973. 3. Fan-tel A. G., Dreenaway J. C., Shepard T. H. Teratology, 1981, 3, N 2, p. 223—231. 4. Staples R. E., Haseman J. K. Teratology, 1974, 9, N 3, p. 259—260.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНДИКАЦИЯ МУТАГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

М. А. Пилинская

К настоящему времени накоплен достаточный экспериментальный материал, позволяющий отнести пестициды и некоторые из их метаболитов к числу мутагенов окружающей среды, представляющих потенциальную генетическую опасность для человека. Так, согласно имеющимся литературным данным, на мутагенность проверено более 400 пестицидных препаратов, среди которых на различных тест-системах идентифицировано около 65% генетически активных соединений.

Вместе с тем, сколь методически совершенной ни была бы схема экспериментального изучения генетического эффекта пестицидов, полученные при этом результаты и оценки не могут быть окончательными, так как вопрос об экстраполяции данных о мутагенной активности и опасности химических факторов с модельных объектов на человека (особенно в количественном плане) по-прежнему остается открытым.

Поэтому для генетико-гигиенической оценки пестицидов существенное значение имеет определение их возможного мутагенного действия на человека с помощью ряда общепринятых биологических индикаторов. Наиболее распространенным показателем генетического эффекта пестицидов в организме человека является уровень хромосомных мутаций в лимфоцитах периферической крови.

Обобщенные и проанализированные данные цитогенетического обследования лиц, контактирующих с пестицидами, приведены в таблице.

**Результаты цитогенетического обследования контингентов,
контактирующих с пестицидами (по собственным
и литературным данным)**

Воздействующее вещество	Число об- следован- ных лиц	Результаты обследо- вания **	Авторы
Общепринятое название *			
1	2	3	4

I. Профессиональный контакт с отдельными пестицидами

Цирам	9	+	Пилинская М. А., 1970
Цинеб	27	+	Пилинская М. А., 1974, 1976
Тирам	7	+	Куринный, А. И., Пилинская М. А., 1976
Беномил	20	—	Ruzicska P. et al., 1975
Пиримикарб	11	+	Пилинская М. А., 1982
ДДТ	33	(+)	Rabello N. et al., 1975
Гамма-ГХГ	Не ука- зано	—	Kiraly J. et al., 1979
Полихлорированные терпены	10	++	Самош Л. В., 1979, 1981
Камфехлор	10	++	Самош Л. В., 1979
ДБХП	18	—	Kapp P. et al., 1979
ГХБД	10	(+)	Герман И. В., 1983
Клоринол	36	—	{ Czeizel A., Kiraly J., 1976
Бувинол (клоринол + атразин)	26	—	
2,4-Д	Не ука- зано	CXO	Linaainmaa K., 1981
Трихлорфон	17	(+)	{ Kiraly J. et al., 1977
Фосмет	25	(+)	
Диазинон	34	(+)	

1	2	3	4
---	---	---	---

II. Профессиональный контакт с комплексом пестицидов

Комплекс фосфорорганических пестицидов; сельскохозяйственные рабочие	Не указано	+	Kiraly J. et al., 1980
Комплекс различных пестицидов; сельскохозяйственные рабочие (опрыскиватели, механизаторы, рабочие, готовящие растворы для опрыскивания)	42 30 14 25 57	(+) (+) + + СХО (+)	Yoder J. et al., 1973 Georgieva V., 1976 Shabtai F. et al., 1979 Волнянская А. и др., 1981 Crossen P. et al., 1978
Комплекс различных пестицидов; работники теплиц	Не указано 11 8	(+) — +	Рузыбакиев Р. М. и др., 1979 Пилинская М. А., 1982 Пилинская М. А., 1983

III. Острая интоксикация пестицидами

Полихлорированные терпены	30	+	Самош Л. В., 1979, 1981
Камфехлор	16	+	Самош Л. В., 1979
Малатион	14	+	
Паратион-метил	5	+	Czeizel A. et al., 1973
Дихлорфос	3	(+)	Van Bao T. et al., 1974
Трихлорфон	5	+	
Диазинон	2	(+)	
Диметоат	2	(+)	

IV. Непрофессиональный контакт с пестицидами

Население Южного Вьетнама, подвергшееся действию массивных доз гербицидов и дефолиантов (2,4,5-Т, диоксин)	58	+	Bach Quoc Tuyen et al., 1973
	Не указано	(+)	Babbitt B. et al., 1972

1	2	3	4
Практически здоровые подростки, проживающие в районах с различной интенсивностью использования пестицидов	55 46	— (+)	Пилинская М. А., Журков В. С., 1978 Пилинская М. А., Львова Т. С., 1979

* — общепринятое название пестицидов приводится в соответствии с «The pesticide manuel (A world compendium)», 1979.

** + — достоверное повышение частоты аберраций хромосом;

(+) — тенденция к повышению частоты аберраций хромосом;

— отсутствие достоверного различия с контролем.

Как видно из представленных в таблице данных, частота аберраций хромосом в лимфоцитах проверялась у лиц, имеющих производственный контакт лишь с 16 из 400 изученных на мутагенность пестицидов; в одном случае (при контакте с 2,4-Д) изучалась частота сестринских хроматидных обменов (СХО). У рабочих, контактирующих с беномилом, гамма-ГХГ, ДБХП, клоринолом, бувинолом, 2,4-Д, не обнаружено цитогенетического эффекта; при обследовании лиц, контактирующих с ДДТ, ГХБД, фосфорорганическими пестицидами, установлена тенденция к повышению частоты повреждения хромосом; при контакте с остальными пестицидами обнаружено достоверное увеличение частоты аберрантных метафаз по сравнению с контрольным уровнем.

Несколько работ посвящено цитогенетическому обследованию групп сельскохозяйственных рабочих и работников теплиц, контактирующих с комплексом различных пестицидов при их применении. Лишь при обследовании одной группы рабочих экспериментального тепличного комбината (обработчики, сборщики овощей) уровень аберраций хромосом не отличался от спонтанного, что, очевидно, связано с эффективностью санитарно-технических мероприятий и индивидуальных средств защиты. При остальных обследованиях обнаружено статистически значимое повышение частоты аберраций хромосом или тенденция к таковому по сравнению с контрольными значениями.

С большой долей вероятности можно считать, что цитогенетический эффект, обнаруженный в обследованных профессиональных группах, обусловлен производственным контактом

с пестицидами, которые явились ведущим неблагоприятным фактором для контактирующих с ними лиц.

Определенный интерес представляют также данные ряда авторов, обнаруживших выраженный цитогенетический эффект у лиц, перенесших случайное отравление некоторыми пестицидами (табл.). В некоторых из этих работ сделана попытка изучения динамики мутагенного эффекта во времени. Показано, что в случае интоксикации ХОС повышенный уровень хромосомных aberrаций сохраняется через 10—12 месяцев после первичного обследования. При действии малатиона цитогенетический эффект определяется сразу после отравления, а при действии паратион-метила и трихлорфона проявляется через 1 месяц после интоксикации; через 6 месяцев частота aberrаций хромосом возвращается к нормальному уровню.

Таким образом, благодаря цитогенетическим обследованиям профессиональных контингентов, получены сведения, подтверждающие возможность возникновения мутагенного эффекта в соматических клетках человека при контакте с пестицидами. Такая информация представляет научную и практическую ценность в нескольких аспектах: дополняя и уточняя экспериментальные данные, она необходима для развития исследований по сравнительному мутагенезу; имеет самостоятельное значение в плане производственного мониторинга генетической опасности пестицидов; является источником информации о межиндивидуальных вариациях ответа генетического аппарата на идентичное мутагенное воздействие; позволяет обнаруживать группы повышенного риска; может служить одним из серьезных сигналов о возможности существования генетической опасности для населения при загрязнении окружающей среды отдельными пестицидами-мутагенами.

Суммарный вклад пестицидов в мутационный процесс у населения можно оценить на основании цитогенетического обследования субпопуляций человека, для которых пестициды являются превалирующим антропогенным фактором загрязнения внешней среды. В таком направлении выполнены работы Bach Quoc Tuyen (1972), Babbitt B et al. (1973), которые показали, что у жителей Южного Вьетнама, подвергшихся действию массивных доз дефолиантов и гербицидов, наблюдается повышение уровня хромосомных мутаций в лимфоцитах периферической крови.

Нами проведено сравнительное цитогенетическое обследование нескольких групп практически здоровых подростков, проживающих в сельскохозяйственных районах с различной интенсивностью применения пестицидов и, соответственно, с различным их содержанием в объектах окружающей среды.

В результате цитогенетического анализа установлено, что с увеличением кратности различий по интенсивности применения пестицидов намечается тенденция к повышению частоты спонтанных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови обследуемых. Полученные данные подтвердили предположение о возможном влиянии комплекса пестицидов, содержащихся в объектах окружающей среды, на спонтанный мутационный процесс у человека на популяционном уровне.

Таким образом, при обследовании контингентов, контактирующих с пестицидами в производственных условиях либо через объекты внешней среды, в качестве основного биологического индикатора возможного мутагенного эффекта пестицидов используется частота aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови; значительно реже для этих же целей учитывается частота сестринских хроматидных обменов в тех же клетках-мишенях.

Единичные работы выполнены по исследованию спермы лиц, контактирующих с пестицидами. Так, изучалась частота аномалий головок сперматозоидов у 50 мужчин, занятых в производстве и применении карбарила (Wyrobek et al., 1980), и частота анеуплоидии по Y-хромосоме в сперматозоидах 18 рабочих, контактировавших с дибромхлорпропаном (Карр, 1979; Карр et al., 1979). При обоих исследованиях получены положительные результаты, свидетельствующие о нарушении процессов мейоза при действии указанных пестицидов.

Перспективным направлением в плане проведения производственного генетического мониторинга, особенно при действии комплекса веществ, является исследование мочи рабочих на присутствие мутагенных метаболитов. По мнению ряда авторов, генетическая активность мочи также может служить биологическим индикатором мутагенного эффекта различных химических вредностей (Vainio, Sorsa, 1982; Brusick, 1982).

По отношению к пестицидам исследования в данном направлении находятся в стадии разработки. Так, нами для определения мутагенной ценности мочи в качестве индикаторной тест-системы апробирована культура лимфоцитов

периферической крови человека и показано, что моча некурящих практически здоровых работников теплиц, контактировавших с комплексом различных пестицидов, обладает кластогенным действием (Пилинская М. А., 1983). У этих же индивидуумов обнаружено достоверное по сравнению с контрольной группой повышение частоты aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови.

Таким образом, с помощью ряда биологических индикаторов мутагенного воздействия показана способность некоторых пестицидов индуцировать генетический эффект в соматических и половых клетках человека. Приведенные данные свидетельствуют о том, что предупреждение генетических последствий мутагенного действия пестицидов для здоровья человека является одной из актуальных задач профилактического здравоохранения.

МОРФОЛОГИЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ В СИСТЕМЕ МАТЬ—ПЛОД—ПОТОМСТВО

Л. Н. Бадаева

В настоящее время все большее внимание уделяется проблемам охраны окружающей среды, изучению влияния загрязнителей как на здоровье взрослого человека, так и на внутриутробное развитие плода.

Основной целью экспериментально-морфологического исследования было изучение патогенеза нейротоксичности хлор- и фосфорорганических пестицидов в системе мать—плод—потомство; получение морфологических критериев их нейротоксического и нейроэмбриотоксического действия.

Изучали нейротоксическое действие полихлоркамфена (ПХК), дилора, валексона, хлорофоса на беременных животных, плодах, новорожденных, крысах различных этапов постнатального онтогенеза. Препараты вводили беременным животным перорально в дозах, соответствующих 1/20 и 1/100 ЛД₅₀, ежедневно и в критические периоды развития.

Нейрогистологическими методами (Бильшовский-Грос, Рэнсон, Бодиан) исследовали сердце, грудные и поясничные отделы спинного мозга, надпочечники беременных животных и их потомства. Методом Шпильмейера изучали состояние миелиновой оболочки нервных волокон у беременных живот-

ных и их потомства. Гистохимическим методом Карновского выявляли активность ХЭ в нервных волокнах, нейронах, синаптических окончаниях в сердце, спинном мозге, спинальных ганглиях и нервно-мышечных синапсах скелетной мускулатуры у беременных животных, новорожденных и потомства. Электронно-микроскопическим методом изучали миокард беременных животных, новорожденных, 1-месячных крысят, а также нейроны, нервные волокна и синапсы в передних рогах спинного мозга беременных животных и потомства.

Методом тонкослойной и газо-жидкостной хроматографии совместно с Н. И. Киселевой и М. В. Письменной определяли содержание изученных пестицидов в надпочечниках, сердце, головном и спинном мозге, матке, плаценте у беременных животных, а также в аналогичных органах новорожденных и 1-месячного потомства.

Анализ и обобщение результатов проведенного исследования дали возможность обосновать важную роль нарушений трофической функции нервной системы при действии пестицидов, показать взаимосвязь и взаимозависимость проявлений их нейротоксического эффекта в системе мать—плод—потомство.

Важным звеном в сложной цепи проявлений нейротоксического эффекта является накопление изученных препаратов в жизненноважных органах. Проведенные нами исследования показали существенное содержание хлорорганического пестицида ПХК в сердце, матке, головном и спинном мозге, плаценте беременных животных, а также в органах плодов к концу беременности.

Хлорофос и его метаболит ДДВФ обнаруживаются в надпочечниках, сердце, головном и спинном мозге беременных животных и 1-месячного потомства.

Фосфорорганический пестицид валексон обнаруживается в значительных количествах в надпочечниках, меньших — в сердце, головном и спинном мозге беременных животных.

Хлорофос и его метаболит ДДВФ обнаруживаются в сердце, головном и спинном мозге, надпочечниках беременных животных и 14-дневном потомстве. Накопление изученных пестицидов и их метаболитов в органах беременных животных и их потомства отражается на уровне нейрогуморальной регуляции процессов клеточного и тканевого метаболизма, что морфологически проявляется обнаруженной свободной структурно-метаболической перестройкой.

Сопоставление и анализ обнаруженных изменений при действии изученных фосфор- и хлорорганических пестицидов дает возможность рассматривать нейротоксический эффект как результат не только прямого антихолинэстеразного действия препаратов вследствие нарушения функции проведения нервного импульса, но и «непрямого», опосредованного через гуморальное звено вследствие нарушения трофической функции нервной системы.

Критериями нейротоксического действия изученных хлор- и фосфорорганических пестицидов являются ферментативные изменения активности синаптической и несинаптической цитоплазматической или резервной холинэстеразы; структурные — изменения нейроцитов, очаговая демиелинизация, дегенерация нервных волокон, синапсов, изменения в миокарде, скелетной мускулатуре; ультраструктурные — изменения ядер; миофибрилл, миелиновых пластин, эндоплазматического ретикула, митохондрий.

Ферментативные и структурные (на светооптическом уровне) критерии позволили установить неспецифический характер ответных реакций нервных структур на действие изученных хлор- и фосфорорганических пестицидов. Ультраструктурные критерии нейротоксичности пестицидов выявили степень развития состояния «активация — истощение» на субклеточном уровне, что важно для прогнозирования своеобразной специфичности механизма нейротоксического эффекта. По ультраструктурным показателям ПХК, хлорофос обладают выраженной нейротоксичностью, валексон — слабой нейротоксичностью.

Нейроэмбриотоксический эффект изученных пестицидов доказывается ферментативными сдвигами (изменение активности синаптической и несинаптической холинэстеразы), структурными показателями (малодифференцированность нейроцитов, замедление темпов миелинизации, «рыхлый» тип строения нервных волокон, их реактивные изменения, нарушение миграции нейробластов) и ультраструктурными признаками (изменение ядер, миелиновых мембран, эндоплазматического ретикула, митохондрий, пластинчатого комплекса, формирование саркомеров).

Таким образом, целесообразность строения и функционирования организма определяется динамичным равновесием состояния нервной и гуморальной систем, обеспечивающих интеграцию процессов саморегуляции и взаимодействия орга-

низма с внешней средой. В основе строения и жизнедеятельности организма лежит принцип упорядочения совокупности различных уровней интеграции. Согласованность процессов на каждом уровне регулирует нервная система. При различных воздействиях на нервную систему отчетливо проявляется нарушение трофической функции, развитие нейродистрофического процесса.

Неблагоприятные факторы внешней среды, не действовавшие ранее в эволюции, особенно химические соединения, способны резко изменить внутренний гомеостаз, нарушить сложившееся равновесие механизмов регуляции на различных уровнях и, что особенно важно, на структурно-метаболическом. В этих условиях нормализация обменных процессов в системе мать—плод—потомство является необходимым условием для функционирования реагирующих систем в постнатальном периоде развития, так как нейровегетативная стабилизация способствует более экономному использованию энергетических ресурсов.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗЫСКАНИЮ СРЕДСТВ ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ НЕКОТОРЫМИ ПЕСТИЦИДАМИ

М. Г. Кокаровцева, Г. Н. Бахишев, Н. В. Кокшарева

Во многих странах наблюдается тенденция к увеличению числа острых отравлений токсичными веществами, применяемыми в промышленности, сельском хозяйстве и быту, а также медикаментами [1, 2]. В этой связи проблема изыскания средств лечения заболеваний химической этиологии приобретает особую актуальность.

Исследования, проведенные в лаборатории экспериментальной терапии и синтеза антидотов ВНИИГИНТОКСа, были направлены на изыскание антидотных средств лечения наиболее часто встречающихся острых отравлений пестицидами из различных химических групп—галоидуглеводородами, фосфорорганическими и карбаматными соединениями. При поиске антидотных средств терапии интоксикаций использовано несколько подходов.

Так, на модели отравления дихлорэтаном показана перспективность нового направления в области изыскания антидотных средств лечения, когда на основе изучения природ-

ных механизмов обезвреживания химического вещества в организме изыскивается лечебное средство, способное стимулировать естественные процессы детоксикации яда. При этом особое внимание уделялось возможности стимулирования второй фазы метаболических превращений химического вещества в организме — фазы конъюгационных процессов.

Обезвреживание дихлорэтана в организме теплокровных осуществляется путем взаимодействия дихлорэтана и его метаболитов с восстановленным глутатионом, с образованием в качестве конечных продуктов детоксикации меркаптуровой кислоты и её предшественников. При этом содержание восстановленного глутатиона в печени является тем лимитирующим звеном, от которого зависит способность организма к обезвреживанию яда.

Введение тиолового препарата—ацетилцистеина—интактным животным приводило к быстрому увеличению содержания восстановленного глутатиона в печени. Применение этого препарата в качестве детоксицирующего средства при отравлениях животных дихлорэтаном выявило его выраженный лечебный эффект [3]. Стимулирование естественных механизмов обезвреживания путем увеличения объема конъюгационных реакций с восстановленным глутатионом является одной из существенных сторон механизма лечебного действия ацетилцистеина при отравлениях дихлорэтаном.

Ацетилцистеин предложен в качестве средства лечения острых отравлений дихлорэтаном.

На основе изучения механизма действия ацетилцистеина в качестве детоксицирующего средства сформулировано теоретическое положение — ацетилцистеин должен обладать детоксицирующей активностью по отношению к веществам, обезвреживание которых в организме осуществляется, подобно дихлорэтану, путем образования меркаптуровых кислот [4]. Для его экспериментального подтверждения изучена детоксицирующая активность ацетилцистеина при отравлениях животных веществами из различных групп химических соединений. У некоторых из них (дибромэтан, рамрод и др.) образование меркаптуровых кислот является основным путем детоксикации в организме, в то время как у других (акрилонитрил, парацетамол, линдан, ДДВФ, метафос) детоксикация осуществляется по смешанному типу, т. е. наряду с образованием меркаптуровых кислот в качестве продуктов метаболизма в моче идентифицируются сульфаты, глюкуроныды.

Показано, что ацетилцистеин является потенциально групповым антидотом по отношению к веществам, естественные механизмы обезвреживания которых в организме осуществляются путем образования меркаптуровых кислот. В зависимости от природы химического вещества и особенностей его метаболизма в организме, детоксицирующая способность ацетилцистеина может проявляться в различной степени и обуславливать в одних случаях выраженный лечебный эффект, в других — эффект при профилактически-лечебном введении.

При отравлении химическими веществами, обезвреживание которых в организме происходит по смешанному типу, ацетилцистеин может проявить детоксицирующий эффект в следующих случаях:

— если токсичность химического вещества в организме обусловлена метаболитом, который обезвреживается путем образования конъюгатов с восстановлением глутатионов (например, парацетамол);

— если детоксикация химического вещества (но не метаболитов) осуществляется путем глутатион-конъюгации и вещество способно к неэнзиматическому взаимодействию с цистеином (продуктом трансформации ацетилцистеина в организме). В этом случае раннее введение ацетилцистеина может обусловить значительный объем детоксикации химического агента и уменьшить его биотрансформацию в организме другим путем (например, акрилонитрил).

Если же в процессе метаболизма химического вещества в организме путем конъюгации с восстановленным глутатионом обезвреживается только его незначительная часть, то введение ацетилцистеина не приводит к выраженному детоксицирующему действию (например, линдан).

Специфические средства антидотного типа действия для профилактики и лечения отравлений различными по химическому строению галоидуглеводородами алифатического ряда изыскивали на основе выявления зависимости биологической активности токсических веществ и лечебных препаратов от их состава, химического строения и электронной структуры.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что токсичность изученных галоидуглеводородов алифатического ряда (29 соединений) зависит от состава, химического строения и электронной структуры (хлористый метил, хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод, эпихлоргид-

рин, металлилхлорид, бромистый метил, бромистый этил, бромистый пропил, бромистый бутил, бромистый аллил, 1,2-дибромэтан, йодистый метил, йодистый пропил, йодистый изопропил, йодистый бутил, йодистый изобутил, монохлоруксусная кислота, монобромуксусная кислота, монойодуксусная кислота, эфиры хлоруксусной кислоты и др.).

Обнаружена взаимосвязь между токсичностью и электронной структурой галоидуглеводородов алифатического ряда — уменьшение величины эффективных зарядов на атомах галоида ведет к увеличению токсичности. Существует также тесная связь между токсичностью и физико-химическими константами (молекулярной массой, температурой кипения, растворимостью в воде, дипольными моментами, потенциалом ионизации, энергией разрыва химической связи и т. д.). [5].

Показано, что при интоксикации животных различными моногалоидуглеводородами алифатического ряда (хлористый метил, металлилхлорид, бромистый метил, йодистый метил) происходит снижение содержания сульфгидрильных групп в крови печени, особенно резкое в сыворотке крови и безбелковом центрифугате печени, т. е. в низкомолекулярных соединениях. При этом наблюдается также дисбаланс аминокислот в сыворотке крови и печени и изменение белкового состава сыворотки крови.

Полученные новые данные раскрывают представление о механизме токсического действия моногалоидуглеводородов алифатического ряда, заключающегося в алкилировании SH-групп глутатиона и цистеина и обосновывают антидотный эффект лечебных препаратов, которые используются организмом для синтеза глутатиона и тиобелков.

Установлено, что среди изученных тиоловых и других соединений (24 препарата) наиболее выраженной лечебной активностью обладают цистеин и такие его производные, как ацетилцистеин и глутатион при интоксикации различными по химическому строению моногалоидуглеводородами алифатического ряда. Введение цистеина отравленным животным ведет к предотвращению указанных нарушений.

Предложены: цистеин — в качестве специфического средства антидотного типа действия для профилактики и лечения; ацетилцистеин — для лечения интоксикаций различными по химическому строению моногалоидуглеводородами алифатического ряда [6].

Выявлена взаимосвязь между лечебной активностью цистеина и его производных и величиной заряда на SH-группах при интоксикации животных моногалоидуглеводородами алифатического ряда. Уменьшение заряда на атоме серы и увеличение — на атоме водорода ведет к увеличению биологической активности. Обнаружена также взаимосвязь между лечебной активностью цистеина и величиной заряда на атомах галоида токсических веществ. Уменьшение величины отрицательного заряда на атомах галоида ведет к увеличению лечебной активности цистеина.

Для лечения отравлений фосфорорганическими пестицидами (ФОП) широко используются холинолитические препараты (атропин сульфата) и реактиваторы холинэстеразы (дипироксим, токсогонин). Основной недостаток этих соединений состоит в том, что они относительно токсичны и, как бисчетвертичные соединения, плохо проникают в ЦНС, в связи с чем обладают преимущественно периферическим типом действия.

Во ВНИИГИНТОКСе синтезирован [7] и испытан [8, 9] реактиватор холинэстеразы диэтиксим, соединение принципиально нового типа из группы S-эфиров тиогидроксимовых кислот, содержащее в своей молекуле третичный атом азота. Препарат обладает выраженным лечебным действием при отравлении животных ФОП различной структуры (ДДВФ, хлорофос, метафос, этафос, хостакв и др.), восстанавливает активность ингибированного фермента в сыворотке крови, эритроцитах, печени, головном мозге; нормализует нервно-мышечное проведение, функцию дыхания, кровообращения. По холинолитическому эффекту диэтиксим в 12—20 раз превосходит известные реактиваторы холинэстеразы, относящиеся к четвертичным производным пиридинальдоксимов [10]. В отличие от дипироксима, диэтиксим малотоксичен, обладает выраженным центральным действием [11] и проявляет выраженную лечебную эффективность при остром отравлении производными карбаминовой кислоты [12]. В этом случае токсичность (по LD_{50}) карбаматов (элокрон, фурадан, пиримор) понижается в 1,5—2,9 раза. Введение диэтиксима с атропином приводит к суммации их лечебного действия (индекс терапевтической эффективности находится в пределах 2,84—8,75).

Информативным критерием эффективности диэтиксима при отравлении карбатами является восстановление актив-

ности карбамилированного фермента в различных отделах головного мозга, нормализация спонтанной активности мионеврального синапса, ослабление токсического эффекта пестицидов на ультраструктуру спинного мозга.

Важно, что наличие центрального действия у диэтиксима было в дальнейшем подтверждено при клинической апробации препарата.

При разработке терапии отравлений антихолинэстеразными пестицидами предложен новый подход, основанный на комплексном использовании специфических лечебных средств (холинолитики, центральные и периферические реактиваторы холинэстеразы) и индукторов МОГС.

Показано, что индукторы МОГС (фенобарбитал, бензонал) существенно понижают токсичность (по ЛД₅₀) ряда ФОП и карбаматов. При этом управление метаболизмом этих пестицидов при помощи индукторов МОГС особенно перспективно при подостром отравлении, когда нарастание токсического действия развивается медленно [13]. Совместное введение фенобарбитала или бензонала с ФОП афуганом, актелликом или этафосом (1/2 ЛД₅₀—4-кратно) приводит к понижению суммарной ЛД₅₀ ядов в 2,4—3,0 раза. При этом индукторы противодействуют развитию патологического процесса в периферической нервной системе (нормализуют скорость распространения возбуждения, рефрактерность двигательных аксонов, мионевральную передачу).

Введение индукторов в комплексную терапию существенно усиливает антидотное действие реактиваторов и холинолитиков. Это явилось основанием для клинической проверки эффективности сочетанного применения специфических средств и индукторов для лечения людей, отравившихся антихолинэстеразными пестицидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лужников Е. А., Дагаев В. Н., Фирсов Н. Н. Основы реаниматологии при острых отравлениях. М.: Медицина, 1977.
2. Мелешенко Б. И. В кн.: Актуальные проблемы социальной гигиены и организация здравоохранения: Мат. конф. соц. гигиенистов и организ. здравоохранения (октябрь 1969). Саратов, 1969, т. 66, с. 73—76.
3. Кокаровцева М. Г. Врачебное дело, 1980, № 3, с. 106—108.
4. Кокаровцева М. Г. В кн.: Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов: Тез. докл. VI Всес. научн. конф. (17—19 ноября 1981 г.) Киев, 1981,

ч. II, с. 128—129. 5. Бахишев Г. Н. Гигиена труда и профзаболевания, 1980, № 1, с. 39—40. 6. Бахишев Г. Н. Фармакология и токсикология, 1978, № 3, с. 342—344. 7. Кривенчук В. Е., Петрунькин В. Е. Химико-фармацевтический журнал, 1973, т. VII, № 3, с. 13—18. 8. Каган Ю. С., Кокшарева Н. В., Сасинович Л. М., Кривенчук В. Е. Фармакология и токсикология, 1975, № 3, с. 294—298. 9. Кокшарева Н. В., Каган Ю. С., Сасинович Л. М., Кривенчук В. Е. В кн.: Особенности реанимации при острых отравлениях: Мат. Всероссийской научн.-практич. конф. Иркутск, 1975, с. 146—148. 10. Кокшарева Н. В., Кривенчук В. Е. В кн.: Физиологически активные вещества, 1978, 10, с. 67—70. 11. Кокшарева Н. В., Ковтун С. Д., Каган Ю. С., Мизюкова И. Г. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1977, т. LXXXIII, № 1, с. 29—31. 12. Кокшарева Н. В. Фармакология и токсикология, 1982, № 4, с. 61—64. 13. Каган Ю. С., Кокшарева Н. В., Овсянникова Л. М., Самусенко И. И. Вестник АМН СССР, 1980, № 8, с. 55—58.

ТИОГИДРОКСИМОВЫЕ ЭФИРЫ — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В СОЗДАНИИ АНТИДОТОВ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

В. Е. Кривенчук

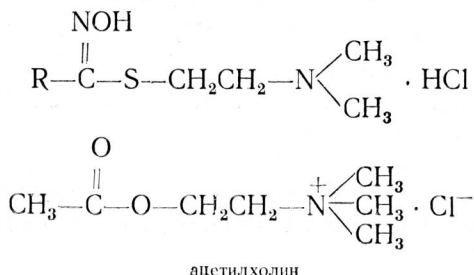
Среди применяемых пестицидов значительное место занимают фосфорорганические соединения. По механизму токсического действия они относятся преимущественно к ингибиторам фермента холинэстеразы. Антихолинэстеразными свойствами обладают также некоторые пестициды — производные карбаминовой кислоты.

В качестве антидотов антихолинэстеразных средств применяют холинолитики (атропин и др.) и реактиваторы холинэстеразы (дипироксим, изонитрозин). Недостатком реактиваторов холинэстеразы дипироксима (ТМБ-4), токсогонина, 2-ПАМ является то, что они, как четвертичные производные пиридинийальдоксимов, практически не проникают в центральную нервную систему и обладают относительно высокой собственной токсичностью. Несмотря на усиленные поиски новых реактиваторов холинэстеразы, проводимые во многих странах, до настоящего времени не решена проблема безвредного реактиватора и реактиватора центрального действия. Поэтому проблема изыскания высокоэффективных и малотоксичных реактиваторов холинэстеразы остается актуальной.

Нами разработано новое направление по созданию реактиваторов холинэстеразы. В его основу положена рабочая

гипотеза, что эффективный реактиватор холинэстеразы по своей структуре должен быть близким к структуре естественного субстрата холинэстеразы — ацетилхолину. При этом условии реактиватор может оказаться комплементарным активному центру холинэстеразы, легко на нем фиксироваться и выполнять процесс реактивации (дефосфорилирования) фермента.

С целью реализации этой идеи впервые синтезированы тиогидроксимовые эфиры неизвестного ранее строения [1, 2]:



Как видно из формул тиогидроксимового эфира и ацетилхолина, в строении обоих соединений есть много общего. Замена же $>\text{C}=\text{O}$ -группы ацетилхолина на $>\text{C}=\text{NOH}$ -группу тиогидроксимового эфира должна обеспечивать последнему свойства реактиватора. И нами впервые было показано, что тиогидроксимовые эфиры действительно оказались новым рядом веществ, обладающих свойствами реактиваторов холинэстеразы.

Особенность этого направления заключается в том, что в ряду тиогидроксимовых эфиров открываются очень широкие возможности для создания веществ различного строения. Целенаправленное конструирование молекул новых соединений с заданной физиологической активностью велось по двум основным направлениям. Во-первых, изменяли значение радикала R, которым может быть алкил, арил, замещенный арил, пиридил и др. Во-вторых, введением диэтиламино-, дипропиламино-, пиперидино- и морфолино-группы меняли объем диалкиламиногруппы, изменяли расстояние от атома серы до атома азота до трех атомов углерода ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Алкилированием атома азота аминогруппы получены также соответствующие четвертичные производные тиогидроксимовых эфиров.

Результаты изучения реактивирующих свойств [3] и антидотно-лечебного действия тиогидроксимовых эфиров при отравлениях ФОС [4—6] полностью подтвердили правильность теоретической предпосылки, на основе которой разработано это направление.

При всестороннем исследовании тиогидроксимовых эфиров установлены некоторые закономерности в системе структура — биологическая активность. Показано, что тиогидроксимовые эфиры алифатического ряда малоэффективны как реактиваторы. Реактивирующие свойства значительно повышаются, когда R представляет замещенный арил или пиридил. Оптимальным местом заместителя в бензольном ядре является положение 4 (пара-), а среди изученных соединений более эффективными были с атомом брома в качестве заместителя. При анализе объема алкильных радикалов у атома азота аминогруппы установлено, что оптимальной является диэтиламино- или пиперидино-группа, а расстояние от атома азота до атома серы должно соответствовать цепочке из двух атомов углерода. От известных реактиваторов холинэстеразы тиогидроксимовые эфиры отличаются тем, что в этом ряду более эффективны соединения с третичным атомом азота, а не с четвертичным. Тогда как в ряду пиридинальдоксимов эффективны только четвертичные производные. Например, 2-ПАМ в 50 000 раз эффективнее как реактиватор, чем его аналог пиридин-2-альдоксим с третичным атомом азота [7].

В результате проведенных исследований в группе тиогидроксимовых эфиров создан новый антидот — препарат диэтиксим (S-диэтиламиноэтилового эфира п-бромбензтиогидроксимовой кислоты гидрохлорид) [1, 4, 6, 9]. По лечебной эффективности диэтиксим не уступает дипироксиму. При этом он значительно менее токсичен, чем дипироксим. Суточная доза диэтиксима может быть доведена до 8—12 г внутримышечно при лечении тяжелых отравлений пестицидами. Кроме того, в отличие от дипироксима, диэтиксим обладает выраженным центральным действием [6]. Результаты изучения распределения диэтиксима в организме крыс показали, что наиболее высокое содержание препарата наблюдается в мозге, которое более чем в два раза превосходит его уровень в сыворотке крови. Поэтому совместное применение дипироксима (периферическое действие) с диэтиксимом (центральное действие) обеспечивает потенцирование лечебного эффекта [8]. Показано также, что диэтиксим защищает жи-

вотных от отравлений карбаматами, которые обладают антихолинэстеразным действием [9], тогда как пиридинийальдоксимы неэффективны при этих отравлениях [10]. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что диэтиксим — первый нечетвертичный реактиватор холинэстеразы центрального действия, который по эффективности не уступает дипироксиму (ТМБ-4).

С открытием тиогидроксимовых эфиров, как реактиваторов холинэстеразы, создано новое направление по разработке нечетвертичных антидотов антихолинэстеразных средств — ФОС и карбаматов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривенчук В. Е., Петрунькин В. Е. Хим.-фарм. журн., 1973, т. 7, № 3, с. 13—16.
2. Кривенчук В. Е., Кокшарева Н. В., Сасинович Л. М., Петрунькин В. Е., Каган Ю. С. Хим.-фарм. журн., 1975, т. 9, № 11, с. 18—20.
3. Кривенчук В. Е., Бризгайло Л. И., Петрунькин В. Е. Биохимия, 1974, т. 39, № 6, с. 1163—1167.
4. Каган Ю. С., Кокшарева Н. В., Сасинович Л. М., Кривенчук В. Е. Фармакология и токсикология, 1975, т. 38, № 3, с. 294—297.
5. Сасинович Л. М., Кривенчук В. Е., Петрунькин В. Е., Даниленко Л. П. В кн.: Физиол. активн. в-ва, вып. 11. Киев, 1979, с. 26—31.
6. Безноско Б. К., Воронов И. Б., Фейгман Э. Э., Кривенчук В. Е. Фармакология и токсикология, 1977, т. 40, № 5, с. 531—535.
7. Main A. R. Pharm. and Ther., 1979, v. 6, N 3, p. 579—628.
8. Каган Ю. С., Кокшарева Н. В., Кривенчук В. Е. А. с. 683744 (СССР). Б. И., 1979, № 33.
9. Кокшарева Н. В., Фармакология и токсикология, 1982, т. 45, № 4, с. 61—64.
10. Hobbiger F. Toxicol. Biodegradat. and Effic. Livestock Pesticid., 1972, p. 252—281.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ КОБАЛЬТА И ДРУГИХ БИОМЕТАЛЛОВ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПЕСТИЦИДАМИ

В. Н. Евреев

В литературе все чаще появляются сообщения о высокой физиологической активности координационных соединений биометаллов и возможности их использования для лечения различных заболеваний. Экспериментальные и клинические

исследования показали высокую терапевтическую активность препаратов кобальта (Co), в частности с амидом никотиновой кислоты, при нарушениях в системе кроветворения, с метионином при лучевой болезни, с витамином H_1 при желудочно-кишечных инфекциях и язвенном заболевании, с витамином B_1 при лечении атеросклероза, мигрени (особенно в комбинации с прозерином), невралгии тройничного нерва. Производные Co использовались для повышения иммунизации, а также в комплексной терапии различных инфекционных заболеваний. Показано антибластическое действие соединений Co с лизиним, моноэтаноламином и ингибирующий эффект кобальтипротопорфирина на рост саркомы-180. При изучении влияния отдельных комплексов Co на сердечно-сосудистую систему установлено выраженное гипотензивное действие в условиях острого и хронического эксперимента, наличие коронарорасширяющего свойства в условиях питуитринового спазма, сосудорасширяющее действие, замедление скорости тока крови и повышение насыщения крови кислородом. При этом интенсифицируются окислительно-восстановительные процессы в миокарде, тормозится развитие холестеринового атеросклероза [1—3].

С целью поиска и разработки защитных и лечебных средств при возможных отравлениях пестицидами различных классов проведены систематические исследования в области синтеза, изучения строения и физико-химических свойств комплексов Co с аминокспиртами (АС) [4]. В результате предложены различные способы получения около 150 ранее не описанных соединений более сорока новых типов, в том числе комплексов Co(II) псевдооктаэдрических, искаженной тригонально-бипирамидальной и квадратно-пирамидальной конфигураций; кобальтиатов, смешанных диоксиминов с АС и бисхелатов Co(III); гетеровалентных и гетероядерных мостиковых соединений, содержащих различные АС и ацидолиганды, одно- и разнотипные мономерные фрагменты и др. С помощью электронной и колебательной спектроскопии, температурной зависимости магнитной восприимчивости, термогравиметрических и расчетных методов получены новые данные о различных вариантах координации АС и лигандов-хелатов на их основе, строении соединений, кислотно-основных и окислительно-восстановительных превращениях, процессах внутри- и внешнесферного замещения, реакциях образования и расщепления полиядерных комплексов, основных направлениях

и динамике возможного метаболизма в условиях организма, а также параметрах поля лигандов $10Dq$, Dq_A , Dq_E , D_s , D_t , λ , K , V , Δ , v , C , B , β , γ , их зависимости от состава, характера протонирования комплексов, природы N-заместителей в АС, искажения конфигурации полиэдров, наличия в молекулах дополнительных спин-спаренных или диамагнитных ионов металлов. Проанализирована зависимость параметров химической связи с данными физиологической активности соединений и, в частности, с детоксицирующей способностью комплексов по отношению к пестицидам.

При изучении влияния изомерии положения функциональных групп в оксиалкиламинах на конфигурацию образующихся комплексов, теоретически и экспериментально обоснована закономерность координации $Co(III)$ тридентатных лигандов граневого типа, согласно которой строение бисхелатов определяется транс-положением электронодонорных групп, занимающих центральную позицию в лиганде, и требованием соответствия полярности образующегося изомера и растворителя. В результате исследований свойств внутрикомплексных соединений и кобальтиатов с АС в качестве полидентатных лигандов установлено многоядерное комплексообразование с солями различных биометаллов и выявлены многочисленные особенности поведения депротонированных по оксигруппам АС как нелинейных мостиков. Для расчета параметров химической связи использованы наиболее корректные методы, в том числе с применением гауссового анализа спектров и без приближения центрального иона к газообразному состоянию.

Определены основные предпосылки для медико-биологических исследований и практического использования синтезированных соединений в качестве специфических лечебных средств при отравлениях химической этиологии. Показано, что комплексы представляют интерес как антидотные препараты прямого действия, например, по отношению к дитиокарбаминатам. Это нашло подтверждение при изучении соединений $Co(III)$, особенно разнолигандных хелатов и кобальтиатов с АС, на модели острой интоксикации пестицидами типа ТМТД. Комплексы проявляют терапевтическое действие, которое выражается в увеличении числа выживающих животных, облегчении клинического процесса, нормализации функций кроветворения и других биосистем. В результате лечения содержание токсичных метаболитов существенно

уменьшается. Дитиокарбаминаты элиминируются в виде соответствующих хелатов Co [5, 6].

Производные биометаллов были предложены для использования в качестве физиологических антидотов — реактиваторов фосфорилированной холинэстеразы (ХЭ). При этом теоретически обосновано и экспериментально подтверждено новое направление в изучении регуляции передачи нервного импульса с применением координационных соединений как реактиваторов ингибированной ХЭ. Один из комплексов Co предложен в качестве антидота отравлений антихолинэстеразными веществами. Препарат увеличивает число выживающих экспериментальных животных при лечении отравлений различными фосфорорганическими пестицидами (ФОП), нормализует функции печени, способствует устранению блока нервно-мышечной передачи и изменений дыхания, стимулирует эритропоэз, резко ослабляет или полностью устраняет судорожное действие ядов [7, 8]. Возможность использования комплексов для детоксикации ФОП подтверждают данные о разложении эфиров кислот фосфора с помощью производных трехвалентного Co [9, 10].

Установлено, что хелаты Co в условиях химических интоксикаций имеют важное значение для нормализации функционального состояния отдельных систем организма, а также как возможные катализаторы процессов окисления и дегалогидирования, например, в случае модели отравления гептахлором [11]. Это может быть использовано для разработки на основе веществ типа смешанных глиоксиматов Co(III) с АС специфических детоксикантов хлорорганических пестицидов (ХОП).

Полученные результаты и сделанные на их основе выводы открывают новые пути для создания оригинальных веществ с антидотно-лечебными свойствами и являются важным этапом в развитии химии координационных соединений биометаллов с физиологически активными лигандами. Разработанные способы получения комплексов необходимы для синтеза новых типов соединений с различными, еще не изученными АС или подобными лигандами и Co , а также с другими биометаллами. Развитый общий подход к трактовке свойств АС может быть эффективным при исследовании комплексообразования с переходными металлами и при выборе условий проведения реакций. Установленную закономерность о координации Co(III) тридентатных лигандов граневого типа на основе

алифатических АС целесообразно использовать для синтеза веществ с определенным строением и физико-химическими свойствами, а также для отнесения конфигурации геометрических изомеров. Представляет интерес исследовать возможности и ограничения закономерности при изучении комплексообразования соответствующих лигандов с различными биометаллами. Для получения поливалентных, гомо- и гетеронуклеарных кластеров, а также для их физико-химического и медико-биологического исследования могут быть использованы данные о многоядерном комплексообразовании при взаимодействии внутрикомплексных соединений и кобальтиатов на основе АС с солями биометаллов.

В практике отбора веществ как возможных детоксикантов полезны сформулированные основные требования к антидотно-лечебным препаратам, а также показания зависимости их терапевтической эффективности от состава, строения, степени окисления центрального иона, устойчивости и других физико-химических свойств комплексов. При разработке новых регуляторов передачи нервного импульса в холинэргической системе следует учитывать установленную возможность варьирования физиологической активности препаратов путем изменения природы N-радикала в координированных аминоклуппах, ацидолигандов или внешнесферных анионов. Синтезированные комплексы с АС представляют интерес для изучения их терапевтических свойств при интоксикациях антихолинэстеразными веществами различных типов, в том числе при отравлениях с эффектами «старения» фосфорилированной ХЭ, хронических отравлениях и физиологическом снижении активности фермента. Важное значение имеет изучение соединений биометаллов для лечения заболеваний миокарда, гепатопатий и анемий химической этиологии. Целесообразно расширить исследования наиболее эффективных комплексов—детоксикантов пестицидов типа ТМТД и гептахлора при отравлениях различными производными дитиокарбаминовой кислоты и ХОП, а также продолжить изучение иммунобиохимических изменений в организме под воздействием соединений биометаллов и разработку на основе соответствующих комплексов диагностических и лечебных средств при аллергических заболеваниях химической этиологии [12]. Полученные результаты создают основу для направленного синтеза и изучения комплексов биометаллов, иммобилизованных на поверхности, в качестве специфических средств терапии интоксика-

ций пестицидами с использованием наряду с традиционными методами лечения принципиально новых подходов химической гемосорбции для элиминации из организма (в том числе хронических носителей) токсичных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уильямс Д. Металлы жизни. М.: Мир, 1975, 2. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. 3. Азизов М. А. О комплексных соединениях некоторых микроэлементов с биоактивными веществами. Ташкент: Медицина, 1969. 4. Евреев В. Н. Строение и физико-химические свойства аминспиртовых комплексов кобальта. Автореф. дис. ... д-ра хим. наук, Киев, 1979. 5. Климова Л. К.; Евреев В. Н., Мурашко С. В. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 10. М.: Медицина, 1973, с. 260—266. 6. Лукьянчук В. Д., Евреев В. Н., Голуб В. А. В кн.: Фармакология и токсикология, вып. 14. Киев: Здоров'я, 1979, с. 105—107. 7. Сасинович Л. М. Основы ускоренного гигиенического нормирования фосфорорганических и хлорорганических пестицидов в воздухе рабочей зоны, токсикодинамика и лечение отравлений ими. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1981. 8. Каган Ю. С. Общая токсикология пестицидов. Киев: Здоров'я, 1981. 9. Anderson B., Milburn R. M., Hargowfield J. M., Robertson G. B., Sargeson A. M. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 2652—2661. 10. Suzuki S., Higashiyama T., Nakahara A. Bioinorg. Chem., 1978, v. 8, p. 277—289. 11. Курчатов Г. В., Евреев В. Н., Голуб В. А. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 9. Киев, 1971, с. 277—289. 12. Евреев В. Н., Адо В. А., Горячкина Л. А., Демичева Н. И., Трошанов Э. И. А.с. 740790 (СССР). Б. И. № 22, 1980.

СОСТОЯНИЕ ПРЕДПАТОЛОГИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ

Л. М. Каскевич

Превышение определенных уровней содержания химических соединений в окружающей среде, длительное их воздействие на организм могут нарушать эволюционно обусловленные механизмы адаптации, способствуя формированию скрыто развивающегося патологического процесса. Особую важность представляет изучение воздействия таких биологически активных соединений, как пестициды. Постоянное пребывание этих веществ в окружающей среде, стойкость мно-

гих из них и наличие кумулятивных свойств делает их потенциально опасными для здоровья человека.

Одним из важных аспектов в системе обеспечения безопасности применения пестицидов является возможно раннее выявление отрицательных эффектов их воздействия на организм человека, до развития отчетливых симптомов заболевания, на стадии обратимости процесса, так как проведение соответствующих лечебно-профилактических мероприятий именно на этом этапе наиболее эффективно в целях предотвращения прогрессирования и трансформации процесса в клинически очерченные формы патологии. Имеющиеся в литературе данные касаются развития острых и хронических интоксикаций, влияния этих соединений на различные органы и системы организма, то есть отражают характер уже сформировавшейся патологии. Нарушения, соответствующие состояниям предпатологии, изучены недостаточно, что не позволяет представить последовательность развития патологического процесса с его наиболее ранних этапов и соответственно своевременно осуществить лечебно-профилактические мероприятия.

В связи с изложенным представляются актуальными исследования, направленные на: 1) изучение характера предпатологических изменений при воздействии пестицидов, относящихся к различным классам химических соединений, 2) разработку методических подходов для их выявления, 3) выяснение значимости выявляемых функциональных нарушений в формировании патологического процесса, 4) обоснование показаний к выделению групп повышенного риска по развитию хронической патологии, 5) разработку лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению их прогрессирования.

Под нашим наблюдением находилось 2 группы — практически здоровые лица и лица с клинически выраженной патологией, работающие с пестицидами (дитиокарбаматами — ТМТД и цинебом, а также с комплексом преимущественно хлор- и фосфорорганических соединений, всего свыше 1000 человек). Исследовали функциональное состояние симпат-адреналовой системы (САС), состояние сосудистого тонуса на различных участках сосудистого русла, интенсивность окислительно-восстановительных процессов (обмен глутатиона и его функций, обеспеченность организма аскорбиновой кислотой, активность лактадегидрогеназы, церулоплазмينا, каталазы, никотинамидаденилдинуклеотидов), обмен электролитов, активности

оксидаз смешанной функции печени и др., то есть акцентировали внимание на выявлении общих функциональных нарушений, характеризующих неспецифическую стадию состояний предпатологии.

Следует отметить большую чувствительность САС к токсическому воздействию: у практически здоровых лиц, работающих с комплексом хлор- и фосфорорганических пестицидов, выявлено повышение активности симпатического звена САС, возрастала интенсивность метаболизма катехоламинов (коэффициент $\frac{ВМК}{А+НА}$ в 3 раза превышал аналогичный по-

казатель контрольной группы), что, по-видимому, носит компенсаторный характер и направлено на сохранение нормального соотношения между звеньями симпато-адреналовой системы. Нестойкий характер указанных изменений у части лиц позволяет рассматривать их как адаптивную реакцию организма на токсическое воздействие, стойкие изменения, снижение резервов системы (снижение коэффициента $\frac{А+НА+ДА}{Д}$) свидетельствуют уже о срыве физиологической

адаптации, что присуще состояниям предпатологии. При воздействии дитиокарбаматов нарушения в обмене катехоламинов (повышение экскреции адреналина, дофамина при воздействии цинеба и норадреналина) следует рассматривать как важный патогенетический механизм — наблюдаются изменения интенсивности их синтеза и инактивации, связанные с особенностями механизма действия дитиокарбаматов. Полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований В. А. Иваницкого.

К числу предпатологических нами отнесены транзиторные нарушения сосудистого тонуса, являющиеся отражением сдвигов в нервно-регуляторных и гормональных системах организма [1], а также непосредственного воздействия пестицидов на стенку сосудов. Следует отметить особую чувствительность церебральных сосудов к токсическому воздействию — превалировали однотипные изменения тонуса сосудов в сторону его повышения при воздействии различных по своему химическому строению пестицидов. Эти изменения наблюдались достоверно чаще и в более раннем возрасте по сравнению с контрольной группой. Применение пробы с нитрогли-

церинном позволило квалифицировать указанные изменения как функциональные.

Более часто наблюдались также дистонические изменения: лабильность формы кривой на протяжении исследования, асимметрия амплитуд полушарных РЭГ, односторонние и (реже) разнонаправленные изменения тонуса. Результаты динамического наблюдения свидетельствуют о возможности спонтанной нормализации сосудистых изменений, а также о возможной их стабилизации и прогрессивности развития, в связи с чем несомненна важность выявления их на доклиническом этапе развития. Регионарный гипертокус сосудов является важным патогенетическим звеном при формировании сосудистой патологии, поэтому лица с лабильностью тонуса сосудов, с трансформацией в сторону повышения их упруговязких свойств, с транзиторными повышениями артериального давления в пределах «опасной зоны», с явлениями активации симпато-адреналовой системы подлежат диспансерному наблюдению как группа повышенного риска по развитию сосудистой патологии.

Выявлена значимость нарушений внутрипеченочной гемодинамики в формировании патологического процесса — нарушения внутрипеченочного кровенаполнения (на первых этапах обратимые, как следствие нарушений регуляторных механизмов) являются предрасполагающим фактором для развития дистрофических и некробиотических процессов в гепатоцитах. Другими словами, изменения регионарного кровообращения «опережают» появление клинической симптоматики, что позволяет рекомендовать метод реографии в целях раннего выявления токсического действия. Как показали проведенные исследования, активность ферментной системы оксидаз смешанной функции печени (применяли модификацию метода с нагрузкой амидопирином [2]) изменяется на более ранних этапах токсического воздействия по сравнению с нарушением внутрипеченочного кровенаполнения и изменениями ферментативных «печеночных» тестов. У лиц, работающих с дитиокарбаматами (цинбом, ТМТД), угнеталась активность ОСФ. Как следствие специфической токсикодинамики этой группы соединений, сероуглерод, являющийся одним из основных метаболитов, оказывал ингибирующее действие на данную ферментную систему. При непродолжительных сроках воздействия (до 5 лет) комплекса хлор- и фосфорорганических пестицидов чаще наблюдалась активация ОСФ,

что следует рассматривать как проявление адаптивной реакции организма. Выраженная стойкая индукция этой ферментной системы не безразлична для организма — нарушается метаболизм принимаемых лекарственных препаратов, эндогенно образующихся кортикостероидов, катехоламинов и т. д. Таким образом, исследование активности ОСФ обеспечивает ценную информацию о состоянии важнейшей детоксицирующей системы организма, способствуя тем самым раннему выявлению ее нарушений на стадии специфической патологии.

Учитывая важную патогенетическую роль воздействия пестицидов (хлор-, фосфорорганических, производных карбаминевой кислоты) на состояние окислительно-восстановительных процессов, один из фрагментов работы заключался в исследовании процессов оксидоредукции. В частности, изучалось функциональное состояние системы глутатион-аскорбиновая кислота — единой окислительно-восстановительной системы, функционирующей в тканевом дыхании, которой отводится важная роль в биологической защите организма. Угнетение функциональной активности данной системы выявлено как у лиц, работающих с комплексом хлор- и фосфорорганических пестицидов, так и у работающих с дитиокарбаматами, причем указанные изменения имели место и при отсутствии патологии со стороны гепатобилиарной системы, что позволяет связать их возникновение с токсическим воздействием изучаемых пестицидов на обменные процессы, в первую очередь, на процессы оксидоредукции.

Изучение активности ряда ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах (каталазы, церулоплазмина, лактатдегидрогеназы), подтверждают эти данные. При непродолжительных сроках воздействия (до 1—3 лет) хлор- и фосфорорганических пестицидов умеренно повышалась активность каталазы и церулоплазмина, увеличивался показатель отношения аэробных фракций ЛДГ к анаэробным, что свидетельствует об активации окислительно-восстановительных ферментов и может рассматриваться в плане проявления адаптивных реакций организма. С увеличением длительности воздействия у части лиц снижалась активность данных ферментов, снижался показатель отношения фракций ЛДГ за счет повышения анаэробных фракций, что, по-видимому, связано с нарушением окислительного метаболизма на клеточном уровне (развитие гипоксических сдви-

гов) и может рассматриваться как проявление предпатологических изменений в результате длительного действия токсических агентов.

В плане нарушений обменных процессов на клеточном уровне можно рассматривать также выявленное повышение активности транскетолазы и АТФ-азы эритроцитов, снижение концентрации ионов калия в эритроцитах у практически здоровых лиц в период работы с комплексом хлор- и фосфорорганических пестицидов. У лиц с патологией гепатобилиарной системы указанные изменения были выражены в более значительной степени.

О значимости указанных функциональных изменений в формировании патологического процесса химической этиологии (изменений функциональной активности САС, сосудистого тонуса, активности ОСФ печени, окислительно-восстановительных процессов, обменных нарушений на клеточном уровне и др.) свидетельствует усугубление их выраженности у лиц с клинически выраженной патологией сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и других систем. В то же время возможность спонтанной нормализации позволяет рассматривать их как предпатологические изменения с необязательной прогрессивностью течения (риск-факторы в развитии хронической неспецифической патологии). Лиц с указанными изменениями можно отнести по степени адаптации в группы с напряжением механизмов адаптации и неудовлетворительной адаптацией (по Р. М. Баевскому [3]), характеризующиеся снижением резервных возможностей организма. При неблагоприятных воздействиях (стрессовых ситуациях, бактериальном и токсическом воздействии, нерациональном режиме труда и отдыха, питания и т. д.) у таких лиц повышена степень риска развития заболеваний, в связи с чем необходимо осуществление диспансеризации подобных контингентов.

Осуществляемые лечебно-профилактические мероприятия направлены на коррекцию выявляемых функциональных сдвигов, активацию саногенетических механизмов, выведение стойких соединений. Подобный подход — диспансеризация лиц с повышенной степенью риска развития заболеваний — наиболее перспективен в плане снижения заболеваемости, в связи с чем рассматривается как важный элемент первичной профилактики заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макеева В. Л. В кн.: Предболезнь. М.: Медицина, 1969, с. 319—320. 2. Попов Т. А., Леоненко О. Б. Гигиена и санитария, 1977, № 7, с. 56—59. 3. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979.

ПРОБЛЕМА НОСИТЕЛЬСТВА ПЕСТИЦИДОВ И ИХ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Л. И. Комарова

Важное значение приобрела проблема носительства стойких хлорорганических пестицидов, оценка его воздействия на организм здорового и больного человека [6]. Не менее важным становится вопрос и о возможности неспецифического влияния пестицидов на частоту и характер течения, развития, обострения ряда соматических заболеваний [1].

Под проводящим влиянием, которое могут оказывать пестициды, следует понимать изменение клинической симптоматики ряда важнейших заболеваний, включающие и изменение реакций на различные лекарственные препараты. В его основе лежит нарушение защитных сил организма, а также неблагоприятное воздействие пестицидов на ткани и органы-мишени, где развивается основной патологический процесс (система кроветворения, печень, пищеварительный тракт и т. д.).

Для оценки влияния пестицидов на развитие и течение тех или иных заболеваний пользовались: данными медицинских осмотров больших контингентов лиц, подвергающихся действию пестицидов, отдельных групп населения; углубленным изучением отобранных групп больных в условиях стационара с использованием современных клинико-лабораторных методов и определения пестицидов в биосредах; учитывали отдельные наблюдения течения заболеваний у лиц, перенесших острое отравление; использовали клинико-экспериментальные параллели и динамическое многолетнее наблюдение за больными.

При обследовании ряда профессиональных групп — дезинфекторов (1101 человек), полеводов (902), виноградарей (972), садоводов (370), агрономов (200), а также лиц, рабо-

тающих в условиях закрытого грунта (740 человек), — выявили повышение в 1,5 раза частоты заболеваний гепатобилиарной системы (хронических гепатохолециститов с явлениями дискинезии желчного пузыря, хронических гепатитов, в отдельных наблюдениях — циррозов) и пищеварительного тракта (хронических гастритов, колитов, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка) по сравнению с контрольной группой лиц, не имевших контакта с химическими веществами. Полученные данные согласуются с исследованиями других авторов [5].

Указанная патология имела тенденцию к нарастанию с увеличением стажа работы с пестицидами. Так, среди лиц, работающих в условиях закрытого грунта и обрабатывающих сами свои участки пестицидами, язвенная болезнь встречалась в $4,12 \pm 1,4\%$ случаев при $0,34 \pm 0,3\%$ в контрольной группе ($p < 0,05$). Течение заболеваний, как правило, носило затяжной характер. Патогенез нарушений системы пищеварения у работающих с пестицидами, по-видимому, определяется многими факторами, в том числе действием пестицидов на слизистые оболочки желудка, кишечника, паренхимы печени, политропным действием пестицидов, развитием тканевой гипоксии, нарушением проницаемости клеточных мембран.

У лиц, подвергавшихся действию пестицидов, в 7,7% случаев выявляли синдром Жильбера — функциональную гипербилирубинемия, связанную с нарушениями конъюгации билирубина, проявившуюся при действии пестицидов.

Нарушения липидного обмена, проанализированные у 563 человек (208 полеводов, 157 агрономов, 198 дезинфектора), имевших профессиональный контакт с пестицидами, выражались в повышении содержания холестерина у лиц в возрасте от 31 до 40 лет в среднем на 17% по сравнению с контрольной группой (136 человек), не работающих с химическими веществами. Содержание липидов низкой β -фракции, особенно пре- β -липопротеидов ($38,2 \pm 3,5\%$ при $16,2 \pm 0,8\%$ в контроле, $p < 0,01$), также повышалось. Липопротеидам низкой и очень низкой плотности придается существенное значение в условии развития атеросклероза сосудов. Повышенное содержание этих фракций является фактором риска, predisposing к развитию атеросклероза.

Число суданофильных лейкоцитов периферической крови у контактирующих с пестицидами было выше ($67,1 \pm 2,3\%$ и

53,2±3,0% в контрольной группе). В процессе экспериментального изучения обмена лейкоцитов при атеросклерозе и воздействии хлорорганических пестицидов, проведенного совместно с А. М. Луканевой [4], выявлена одинаковая направленность изменений показателей липидного обмена в лейкоцитах при воздействии хлорорганических пестицидов (на примере ДДТ и линдана) и усиливающихся при развитии атеросклеротического процесса. Эти изменения выражались в увеличении содержания липидов, свободных жирных кислот и снижении активности неспецифической эстеразы в лейкоцитах периферической крови.

Стойкие хлорорганические пестициды, циркулирующие в крови, по-видимому, могут образовывать липидно-белковые комплексы, влияющие на проницаемость клеточных мембран лейкоцитов, способны проникать в клетки и изменять их метаболизм. Исследование метаболизма лейкоцитов, учитывая их многообразие функций, позволяет оценить нарушения в состоянии клеточных механизмов в формировании патологического процесса, определить энзиматический статус организма по показателям ферментного спектра на уровне клетки.

На протяжении ряда лет нами проводилась оценка морфофункционального состояния лейкоцитов периферической крови у лиц, имеющих контакт с пестицидами (дезинфекторы, виноградары, садоводы, полеводы и работающие в условиях закрытого грунта — всего 797 человек). Использовались наиболее информативные показатели, позволяющие оценить действие комплекса хлорорганических и фосфорорганических пестицидов на организм: окислительно-восстановительные ферменты — сукцинатдегидрогеназа, цитохром С, цитохромоксидаза, пероксидаза; маркеры лизосомальных ферментов — кислая фосфатаза, кислая неспецифическая эстераза, щелочная фосфатаза, а также содержание гликогена и липидов.

Выявлена однотипная направленность цитоферментативных изменений у длительно работающих с пестицидами. Снижалась активность окислительно-восстановительных ферментов, особенно цитохрома С, цитохромоксидазы, пероксидазы, участвующей в детоксикации перекисных соединений. Повышалась активность лизосомальных ферментов в лимфоцитах. Степень этих изменений зависела от длительности работы с хлорорганическими и фосфорорганическими пестицидами. Так, средний гистохимический коэффициент (СГК) для активности пероксидазы в контрольной группе составил 2,46±0,03;

дезинфекторов — $2,13 \pm 0,03$; полеводов — $1,98 \pm 0,02$; агрономов — $2,04 \pm 0,01$; тепличниц — $1,92 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), активность цитохромоксидазы снижалась с $2,28 \pm 0,06$ до $1,91 \pm 0,04$ у тепличниц ($p < 0,05$). Кислая фосфаза в лимфоцитах повышалась — $1,86 \pm 0,08$ при $1,40 \pm 0,08$ в контроле ($p < 0,05$). В проведенных совместно с Е. Ф. Горбачевской [3] исследованиях цитоферментативных свойств нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов при длительном воздействии на кроликов хлорорганических пестицидов (на примере γ -изомера ГХЦГ и ДДТ) выявлена их функциональная неполноценность. Активность кислой фосфатазы и кислой неспецифической эстеразы повышалась, щелочной фосфатазы — снижалась, уменьшено было также содержание гликогена в лейкоцитах.

Изменение функциональных свойств лимфоцитов может приводить к развитию аутоиммунных нарушений, обусловленных влиянием пестицидов на поверхностные рецепторы различных типов лимфоцитов, участвующих в реакциях клеточного и гуморального иммунитета.

Функциональная неполноценность клеток крови может быть предрасполагающим фактором для развития различных заболеваний.

Не случайно у 188 больных с заболеваниями системы крови, ранее контактировавших с пестицидами, течение процесса отличалось особой тяжестью, период времени от возникновения первых признаков до выраженных клинических проявлений был очень коротким. Пестициды можно рассматривать как провоцирующий фактор для развития гемобластозов, а в случаях гипопластической анемии, тромбоцитопенической пурпуры — как важнейший фактор, вызывающий эту патологию.

В качестве примера приведем историю болезни больной Г., 50 лет, колхозницы, которая перенесла в 1978 г. острое отравление полихлорпиненом, а до этого не болела. Через три года у больной развился острый лейкоз. Заболевание протекало бурно, сопровождалось тяжелыми клиническими проявлениями (высокой температурой, геморрагическими проявлениями с наличием в крови и костном мозге до 90 % бластных клеток). Наблюдалась резистентность к применяемой в современной гематологии комплексной терапии. Особая тяжесть заболевания, устойчивость к проводимой терапии объяснялась, по-видимому, дополнительным действием накопленных в организме пестицидов, перенесенным в прошлом отравле-

нием. В органах умершей (жировая ткань, печень, костный мозг, селезенка) определялись стойкие хлорорганические пестициды: ДДТ и его метаболиты, γ -ГХЦГ, ГХЦБ, в костном мозге, где разворачивался основной патологический процесс, обнаруживалось в 2 раза больше пестицидов, чем у лиц, умерших от других заболеваний.

Проблема накопленных в организме человека стойких хлорорганических пестицидов, несмотря на запрещение применения ДДТ и других стойких препаратов, пока еще существует. Правда, за последние годы уровень накопления ДДТ и его метаболитов в органах и тканях человека несколько снизился [7].

По нашим данным, в последний год снизилось число проб грудного молока у городских жительниц, содержащих стойкие хлорорганические пестициды (определение производилось методом хроматографии в тонком слое).

Патогенный эффект накопленных организмом стойких хлорорганических пестицидов может проявляться и на уровне «носительства», когда организм носителя подвергается стрессовым воздействиям, в качестве которых выступают различные болезни. Организм носителя не остается безразличным к нахождению в нем чужеродных веществ, а лишь приспособляется к нему на определенном этапе. На этом фоне течение обычных соматических заболеваний может приобрести другой, необычный характер.

Все это диктует необходимость индивидуального подхода к лечению больных, работающих с пестицидами, учета их устойчивости к обычным лекарственным препаратам, снижения терапевтической эффективности многих препаратов за счет индукции микросомальных ферментов печени, подвергшихся воздействию хлорорганических пестицидов. У таких больных необходимо использовать комплексы лечебных средств, предложенных в клинике ВНИИГИНТОКС [2].

Применение цитохимических методов исследования клеток крови для оценки состояния здоровья работающих с пестицидами позволяет выявить также скрытые проявления их действия, которые могут быть предвестниками развития различных заболеваний. Необходимо совершенствование мер профилактики для работающих с пестицидами, направленных на улучшение условий труда, разработку лечебно-профилактического питания с целью коррекции возникших в организме изменений, своевременное взятие на диспансерный учет лиц

с заболеваниями гепатобилиарной системы и пищеварительного тракта, что позволит провести соответствующее лечение, предупреждающее обострение и развитие заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безуглый В. П. Врачебное дело, 1980, № 7, с. 102—105.
2. Безуглый В. П. Врачебное дело, 1982, № 12, с. 84—86.
3. Комарова Л. И., Горбачевская Е. Ф. Цитология и генетика, 1979, № 4, с. 272—275.
4. Комарова Л. И., Луканева А. М. Врачебное дело, 1975, № 6, с. 134—137.
5. Краснюк Е. П. Врачебное дело, 1976, № 7, с. 128—133.
6. Медведь Л. И. В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, вып. 7. Киев, 1969, с. 3—26.
7. Barquet G., Torgade C., Pfaffenberger C. D. J. Toxicol. a. Environ. Health, 1981, N 7, p. 469—479.

ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРИТА С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Д. П. Качалый

Информация о химических аллергиях органов пищеварения ограничена и обычно основывается на публикациях отдельных наблюдений аллергических реакций, этиология которых трактуется на основании профессионального анамнеза, реже — наличия специфических антител в крови. Для установления патогенетической сущности процессов, происходящих в желудке при поступлении в организм небольших доз пестицидов и антибиотиков сельскохозяйственного назначения, нами проведены специальные комплексные исследования, направленные на поиск доказательств аллергической природы выявленных нарушений.

Общеизвестно, что аллергический процесс сопровождается накоплением в очаге поражения клеток, участвующих в иммунном ответе: лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов. На этом принципе нами (совместно с В. Г. Ларионовым) был разработан метод определения клеток, участвующих в иммунном ответе, в слизи из желудка, желудочном соке и слизистой желудка [1]. Применение этого метода (обсле-

довано свыше 500 человек) позволило установить, что наличие в исследуемом материале более 20% клеток иммунного ответа свидетельствует об участии аллергического компонента в патогенезе выявленного гастрита.

Для доказательства аллергического генеза патологического процесса и установления его этиологии впервые применена разработанная нами гастральная нагрузочная проба (провокационный тест) с предполагаемым аллергеном.

Гастральная проба проводится следующим образом: утром натощак обследуемого опрашивают и осматривают, обращая внимание на состояние ротовой полости и органов пищеварения. У больного делают отбор биоматериала из желудка (слизь или слизистую) для цитологических, гистологических и биохимических исследований, проводят фоновую запись электрогастрограммы (ЭГГ). Затем больному дают выпить 50 мл физиологического раствора (тест-контрольная жидкость) и продолжают запись ЭГГ. Если изменений на гастрограмме не произошло, спустя 10 минут дают выпить раствор исследуемого аллергена в рабочей дозе. Каждые 5 минут осматривают ротовую полость, пальпируют живот, следят за характером зубцов ЭГГ. Через 45 минут прекращают запись ЭГГ и делают повторный отбор биоматериала. Пробу считают положительной, если на введение аллергена: 1) на ЭГГ увеличивается вольтаж зубцов более чем на 0,2 мВ при латентном периоде не более 5 минут, с продолжением реактивного состояния желудка не менее 10 минут; 2) при цитологических исследованиях обнаруживают увеличение количества эозинофинов, макрофагов, лимфоцитов, плазменных клеток не менее чем на 10%; 3) при биохимических исследованиях увеличивается количество биоактивных аминов (гистамина, ацетилхолина и др.) в крови, слизи из желудка или слизистой.

Клинические наблюдения после положительной гастральной пробы могут выявить отек слизистых губ, щек, реже геморрагии.

Для того чтобы дать оценку информативности гастральной провокационной пробы, нами сопоставлены результаты двигательной реакции желудка на введение аллергена с иммуноцитологическими исследованиями и динамикой гистаминавого обмена.

Положительная гастральная проба методом цитологической оценки зафиксирована у 105 человек из 190 обследованных, т. е. в 55,5% случаев; изменения ЭГГ обнаружены у

93 человек, или 40,8% случаев; увеличение гистамина, снижение гистаминопектического индекса в крови отмечено в 40,4%, а в слизи из желудка — в 49,8% случаев. Следовательно, цитологический тест оценки гастральной пробы более чувствителен, он позволяет обнаружить местную сенсibilизацию желудка к аллергенам ещё до развития выраженных двигательных нарушений желудка. Сложность получения материала из желудка для цитологических исследований несколько снижает диагностическую ценность этого метода. Однако он оказался достаточно информативным, легко выполнимым в лабораторных условиях, поэтому мы рекомендуем его для оценки гастральной пробы с предполагаемыми аллергенами.

Использование гастральной пробы с различными аллергенами позволило выявить возможность развития сенсibilизации желудка к антибиотикам сельскохозяйственного назначения: кормогризину, биомицину, несколько реже к бацитрацину. Установлено, что сенсibilизирующими свойствами в отношении желудка обладают и некоторые пестициды — ДДТ, ПХП, хлорофос, гранозан, ТМТД и некоторые компоненты полимеров, такие, как формальдегид, капролактамы. При помощи гастральной пробы выявлено, что сенсibilизация желудка к антибиотикам чаще обнаруживается в стадии моноаллергии, в то время как к веществам химического синтеза — в стадии полиаллергии (бактериальной и химической).

Клинические проявления гастритов с аллергическим компонентом довольно разнообразны и внешне мало чем отличаются от таковых при гастритах не аллергического генеза. Наши наблюдения позволили обратить внимание на такие жалобы, как приступообразное чувство жжения во рту, в глотке, в эпигастральной области, чувство распирания под ложечкой, вздутие живота, обильное слюнотечение, а также частые жалобы общего характера на недомогание, головокружение. Перечисленные жалобы у больных гастритами с аллергическим компонентом отличаются от таковых при банальных гастритах своей большей интенсивностью и выраженным волнообразным течением. Важно то, что эти явления почти у 2/3 больных сочетаются с жалобами, отражающими развитие аллергического процесса и другой локализации. Особенно важно отметить наличие мигрени и *Colicae mucosae*.

Жалоб, которые можно было бы отнести к патогномичным симптомам, позволяющим отличить аллергический гаст-

рит от неаллергического, нет. Но интегральная оценка всего комплекса жалоб может помочь дифференцировать субъективные проявления каждой из этих клинических форм гастрита.

При анализе объективных данных можно констатировать, что они также не отличаются патогномоничностью и лишь интегральная оценка всего комплекса данных может способствовать дифференциации гастрита с аллергическими проявлениями и без таковых.

Гастроскопические исследования позволили выделить три формы проявления аллергического процесса в желудке. Первая форма характеризуется выраженными, но быстро проходящими явлениями отека и гиперемии слизистой, сопровождающейся повышенной ранимостью, точечными кровоизлияниями, реже — единичными изъязвлениями. Вторая форма отличается слабой гиперемией слизистой; на первый план выступает утолщение складок слизистой, напоминающее классическое описание «гипертрофических гастритов». Просвет между складками заполнен тягучим секретом. Умеренный отек слизистой часто захватывает большие участки, местами обнаруживаются комочки желто-серой слизи, плотно сидящей на слизистой оболочке. После удаления комочков слизи под ними обнаруживается эрозивно-геморрагическая поверхность с расширенными кровеносными сосудами. Островки слизи чаще локализуются в антральном отделе желудка. При третьей форме — на фоне мало измененной слизистой оболочки обнаруживаются небольшие, но множественные «полипы», слизистая вокруг таких образований в диаметре 2—3 мм кажется шероховатой, «зернистой», иногда отмечается повышенное количество секрета.

Гистоморфологические наблюдения, проведенные в динамике заболеваний, позволили установить, что при положительной гастральной пробе и в период обострения аллергического гастрита увеличивается отек слизистой желудка, появляются геморрагии, строма инфильтруется клеточными элементами, в основном лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, эозинофилами. В цитоплазме клеток кровяного эпителия слизистой увеличивается количество ШИК-позитивных веществ.

Следует также отметить, что заболевания желудка с аллергическим компонентом, формирующиеся в условиях постоянного поступления в организм химических веществ и про-

дуктов микробиологического синтеза, отличаются от банальных тем, что в патологический процесс, как правило, вовлекается несколько органов или систем (в зависимости от особенности влияния конкретного аллергена на организм и его отдельные органы). Так, аллергический процесс в желудке может формироваться сочетанно с аллергическим дерматитом, крапивницей, аллергическим колитом, бронхиальной астмой.

Таким образом, иммунопатологический процесс, возникший в результате воздействия химических или микробиологических веществ, таит в себе угрозу формирования системного аллергоза. И если к этому добавить, что возможно сочетание аллергической альтерации слизистой желудка с аутоиммунным процессом, осложняющим течение гастрита, то становится очевидным, что ранняя диагностика, направленная на выявление сенсибилизации начальных стадий заболеваний желудка, имеет большое диагностическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качалай Д. П., Ларионов В. Г. Врачебное дело, 1977, № 3, с. 38—40.

СОСТОЯНИЕ АДЕНИЛОВЫХ И НИКОТИНАМИДНЫХ НУКЛЕОТИДОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ДИНИТРОФЕНОЛЬНЫМИ ПЕСТИЦИДАМИ

В. Д. Лукьянчук

Динитрофенольные пестициды разобщают процессы окислительного фосфорилирования в печени крыс *in vivo*, а также изменяют содержание никотинамидных коферментов в перфузированной *in situ* печени животных (Е. Н. Буркацкая, 1973; Т. А. Попов, 1976). Вместе с тем отсутствуют сведения о взаимосвязи и динамике изменения содержания адениловых и никотинамидных нуклеотидов в печени, что не дает полного представления об энергетическом гомеостазе этого органа при интоксикации динитрофенолами. Решение этих вопросов и составило цель настоящих исследований.

Опыты проведены на модели острого (LD_{50}) перорального отравления крыс динитрофенольными пестицидами — ДНОК и диносебом (последний представляет интерес еще и как метаболит акрекса) в динамике: через 1, 3, 6 и 24 часа от момента введения яда. Содержание адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) определяли методом спектрофореа на бумаге с последующей спектрофотометрией, количество неорганического фосфора (НФ) — колориметрически. Суммарное количество окисленных ($НАД^+ + НАДФ^+$) и восстановленных ($НАДН_2 + НАДФН_2$) форм никотинамидадениндинуклеотидов изучали в гомогенатах печени флюориметрическим, а активность НАД-гидролазы — спектрофотометрическим методом.

Показано, что наиболее выраженные изменения в содержании адениловых нуклеотидов отмечаются в первые часы после начала интоксикации изучаемыми динитрофенолами. Так, уже через 1 час уровень АТФ при отравлении ДНОК снижался на 79%, а при воздействии диносеба — на 55,7%. В последующие сроки наблюдения содержание адениловых нуклеотидов постепенно увеличивалось, а через 24 часа — нормализовалось. Аналогичная динамика прослеживалась и при определении уровня суммы аденилнуклеотидов, а также величины молярного отношения АТФ/АДФ, характеризующей энергетический потенциал адениловой системы. В то же время количество НФ достоверно ($P < 0,01$) увеличивалось во все сроки изучения.

Анализируя динамику состояния никотинамидных коферментов, следует указать на изменение окислительно-восстановительных процессов при интоксикации исследуемыми динитрофенольными пестицидами в сторону увеличения восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотидов при одновременном снижении их окисленных форм во все сроки изучения. Значительно уменьшалась при этом и величина отношения окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов. Причем сумма этих показателей при отравлении как ДНОК, так и диносебом существенных изменений не претерпевала. Следует указать на синусоидный характер изменения количества $НАД^+ + НАДФ^+$, $НАДН_2 + НАДФН_2$, а также $НАД^+ + НАДФ^+ + НАДН_2 + НАДФН_2$ и $НАД^+ + НАДФ^+ / НАДН_2 + НАДФН_2$ в данных условиях опыта. Наряду с этим отмечалось раннее (через 1 час) и значительное увеличение (на 35,9—37,7%) активности фермента

НАД-гидролазы, которая в последующие сроки наблюдения постепенно снижалась, не достигая, однако, исходного уровня даже через 24 часа.

Таким образом, острая интоксикация динитрофенольными пестицидами приводит к ранним и выраженным изменениям состояния адениловых и никотинамидных нуклеотидов. Вместе с тем интимные механизмы токсического воздействия этих ксенобиотиков на уровень изучаемых компонентов энергетической системы по-прежнему во многом неизвестны. Расшифровка их позволит не только расширить знания в области токсикодинамики динитрофенолов, но и разработать рациональные принципы специфической терапии острых отравлений данной группой соединений.

ВЛИЯНИЕ КЕЛЬТАНА, ФОСФАМИДА И ИХ СМЕСИ НА НИКОТИНАМИДНЫЕ КОФЕРМЕНТЫ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ

Р. О. Гвнитадзе

(НИИ гигиены труда и профзаболеваний им. Н. И. Махвиладзе,
Тбилиси)

Опыты поставлены на крысах-самцах массой 200—250 г, которым перорально вводили кельтан и фосфамид, а также их смесь в соотношении (1 : 2) в дозах, составляющих 1/2, 1/20 и 1/200 ЛД₅₀.

После декапитации животных алкогольдегидрогеназным методом в печени определяли восстановленную и окисленную формы (НАД и НАД-Н) никотинамидадениндинуклеотидов.

При введении кельтана содержание НАД в ткани печени крыс снижалось на 40%, а НАД-Н увеличивалось на 90% по сравнению с контролем. При введении фосфамида содержание НАД в печени также снижалось на 45%, содержание НАД-Н повышалось в среднем на 95%. При введении смеси препаратов содержание НАД и НАД-Н в ткани печени снижалось соответственно на 50 и 28%.

При изолированном введении препараты вызывают в основном перераспределение в системе никотинамидных коферментов; при применении их смеси происходит снижение как общего количества никотинамидных коферментов, так и отдельных их форм.

Выявленные особенности биологического действия следует учитывать при обосновании гигиенических регламентов комбинированных препаратов и смесей пестицидов.

ВЛИЯНИЕ ИНДУКЦИИ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ НА СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХЛОРОФОСА

И. И. Засенко

Среди различных гуморальных факторов, участвующих в процессах гомеостаза и регуляций функций организма, существенная роль принадлежит пептидам-калликреинам, обладающим высокой биологической и фармакологической активностью. В печени происходит синтез предшественника калликреина — прекалликреина. В ней также синтезируются ингибиторы калликреина белковой природы — быстрореагирующий (БИК) и медленнореагирующий (МИК). Содержание в крови прекалликреина (ПК), БИК и МИК рассматривается как специфический показатель белково-синтетической функции печени. Целью работы явилось изучение влияния индукции монооксигеназной системы на состояние белково-синтетической функции печени по показателям кининовой системы при введении хлорофоса.

Опыты поставлены на белых крысах-самцах массой 180—200 г. Хлорофос вводили перорально 4-кратно в дозе 40 мг/кг (1/10 ЛД₅₀) интактным животным и предварительно получавшим индуктор микросомальных монооксигеназ — фенобарбитал (70 мг/кг — 3 раза).

При воздействии хлорофоса в крови резко снижался уровень ПК (на 50%) и МИК (на 80%).

Введение хлорофоса на фоне предварительной индукции микросомальных оксигеназ вызывало значительно меньшие изменения: количество ПК достоверно уменьшилось лишь на 24, МИК — на 66%.

Воздействие хлорофоса приводит к нарушению белково-синтетической функции печени; предварительная индукция монооксигеназной системы уменьшает выявленные нарушения.

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ НА СИНАПТИЧЕСКИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

В. П. Дорошук

С целью выяснения механизмов действия хлорорганических пестицидов (ХОП) на синаптические образования организма проведены опыты на белых крысах с введением в условия нембуталового наркоза и интубации трахеи судорожных доз ($1/2$ ЛД₅₀) ПХК, ПХП или линдана и с использованием методики электромиографии дыхательных и соматических мышц, микроэлектродного отведения потенциалов действия бульбарных дыхательных нейронов (БДН), электростимуляции и проведения фармакологических проб.

Установлена мобилизация под влиянием ХОП резервных Н-холинорецепторов нейромышечных синапсов дыхательных мышц, особенно в тонических мышечных волокнах, что предшествовало развитию судорог. Обнаружено увеличение в 1,2—1,5 раза частоты потенциалов эфферентных БДН и резкое учащение дыхания, что, вероятно, связано с повышением чувствительности хеморецепторов. Задолго до начала судорог в области ствола мозга микроэлектродом регистрировалась волна парадоксального деполяризационного сдвига, амплитуда которого возрастала до определенного максимума; судороги проявлялись внешне после достижения этого максимума. БДН реагировали на указанную волну учащением импульсации или её торможением. Генерация этих волн продолжалась и после наступления синаптического (тубокураринового) паралича мышц тела.

На высоте развития судорожной активности укорачивалась длительность потенциалов действия БДН — в основном за счет укорочения времени нисходящей части спайка (ускорения выхода ионов калия из клетки).

При стимуляционной (особенно высокочастотной — 50 и 100 Гц) электромиографии под влиянием ХОП выявлено усиление декрементного (миастенического) типа реагирования суммарных вызванных потенциалов действия мышц, что свидетельствует об уменьшении под этим влиянием синтеза ацетилхолина (АХ) пресинаптическими мембранами нейромышечных синапсов.

Судороги, вызванные ХОП, кратковременно, но полностью, подавлялись нембуталом, уретаном, не полностью купировались спазмолитином и малыми дозами (5—10 мг/кг) диэтиксима; усиливались ацетилхолином, прозеринном, большими дозами диэтиксима (50—100 мг/кг), атропином, серотонином, резко усиливались в начальной стадии влияния ДДВФ (до развития деполяризационного блока). Эти судороги приобретали максимальную выраженность и необратимый характер под влиянием никотина. Адреналин, эфедрин и ГАМК в первые 15—20 минут уменьшали (на 30—60%) частоту и интенсивность судорог.

ХОП и в больших, и в малых (до 1/500 ЛД₅₀ в течение 6 мес) дозах увеличивали (в 2—2,5 раза) скорость развития недеполяризационного блока, вызванного тубокурарином (1 мг/кг), и скорость развития деполяризационного блока, вызванного дитилином (3 мг/кг), с качественными изменениями механизма последнего (быстрым нарушением стадии недеполяризационного блока). Оба типа паралича мышц приобретали характер необратимой или трудно обратимой релаксации. Этот синдром может обуславливать соответствующие осложнения применения релаксантов в анестезиологии.

Приведенные данные свидетельствуют, что в основе нейротоксического действия ХОП на синаптические системы организма лежит тотальное выключение процесса торможения (возможно, вследствие нарушения под их влиянием проницаемости ионов калия и хлора через клеточную мембрану) в центральных и периферических Н-холинорецепторах и резкое повышение вследствие этого чувствительности указанных рецепторов к АХ, Н-холиномиметическим и Н-холинолитическим веществам (это явление мы именуем гиперсенситизацией Н-холинорецепторов). Установление подобного механизма действия может быть основанием для разработки методов ранней диагностики поражений, расшифровки клинических симптомов и разработки методов лечения.

ВЛИЯНИЕ ХОСТАКВИКА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. Г. Шуляк

Изучено воздействие фосфорорганического инсектицида хостаквика (0,0-диметилфосфорил-6-хлорбицикло-(3,2,0-гепта-1,5-диен) на морфологический состав крови белых крыс и кроликов.

Исследование крови проводили в динамике при ингаляционном (однократно, 4ч—173 и 80 мг/м³, 4 мес — 6,2 мг/м³) и пероральном (6 мес — 1/100, 1/500 ЛД₅₀) путях поступления.

Изменения картины крови у кроликов при однократном ингаляционном поступлении инсектицида характеризовались резко выраженным (при 173 мг/м³) и умеренным (при 80 мг/м³) ретикулоцитозом (1, 3 сут), появлением полихроматофильных нормоцитов, полихроматофилией, анизо- и пойкилоцитозом, а также лейкопенией (1 ч, 3 сут), абсолютным нейтрофилезом с ядерным сдвигом влево, нейтропенией (при воздействии меньшей концентрации) и абсолютной (1 ч, 1 сут) лимфопенией. Структурные изменения выражались в увеличении количества клеток лейколиза и наличии токсогенной зернистости в нейтрофильных гранулоцитах. Изменения крови при хроническом ингаляционном воздействии хостаквика у кроликов имели ту же направленность, однако не выходили за пределы физиологических колебаний. У крыс они были несколько отличными: через 2 нед увеличивалось количество эритроцитов без наличия ретикулоцитоза, через 1 и 4 мес отмечался незначительный нейтрофильный лейкоцитоз, через 4 мес развивалась лимфопения с появлением пролимфоцитов и моноцитоз. В ранние сроки эксперимента повышалось число атипичных лимфоцитов, клеток лейколиза, отмечалась вакуолизация нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов.

При пероральном введении крысам 1/100 и 1/500 ЛД₅₀ препарата изменения крови были аналогичны нарушениям при ингаляционном воздействии, касались в основном клеток белого ряда и были несколько более выраженными при воздействии яда в большей дозе.

Таким образом, морфологический состав крови при воздействии хостаквика, как и при отравлениях другими фосфор-

органическими пестицидами, является чувствительным показателем. Препарат оказывает однонаправленное влияние на периферическую кровь животных при различных путях поступления, имеется прямая зависимость между вводимой дозой и эффектом. Развивающаяся в хронических экспериментах тенденция к лейко- и лимфопении является признаком снижения общей резистентности организма при воздействии яда.

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ФОСФОРОРГАНИЧЕСКОГО ИНСЕКТОАКАРИЦИДА ЦИКЛОФОСА

П. Г. Жминько

Циклофос представляет собой смесь двух изомеров — 0,0-диметил-0-циклогексилтионфосфата (тионовый изомер) и О, S-диметил-О-циклогексилтиолфосфата (тиоловый изомер).

Изучены: острая токсичность 40%-ного к. э. циклофоса и его изомеров для белых крыс, мышей и морских свинок при пероральном пути поступления, кожно-резорбтивное и раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз лабораторных животных, кумулятивные свойства и антихолинэстеразная активность в опытах *in vitro* и *in vivo*.

ЛД₅₀ циклофоса для белых крыс составила 630 ± 78 мг/кг, мышей — 690 ± 61 мг/кг, морских свинок — 650 ± 133 мг/кг (по д. н.). ЛД₅₀ при однократном нанесении на кожу крыс равна 1025 ± 118 мг/кг. Раздражения кожи и слизистой оболочки глаз не выявлены. При многократном воздействии 1/20 ЛД₅₀ циклофоса на кожу крыс отмечено снижение коэффициентов массы печени. Активность холинэстеразы была снижена в эритроцитах, сыворотке, печени и мозге соответственно на 72, 54, 40 и 13%. Циклофос обладает слабо выраженным кумулятивным эффектом (К.кум. > 5).

ЛД₅₀ тионового изомера циклофоса для белых крыс равна 2900 ± 164 мг/кг. Антихолинэстеразными свойствами *in vitro* этот изомер не обладает. ЛД₅₀ тиолового изомера для крыс составила 240 ± 34 мг/кг. Он ингибирует холинэстеразу эритроцитов крови человека ($pI_{50} = 2 \cdot 10^{-6} M$).

Таким образом, циклофос по токсическим свойствам относится ко 2 классу опасности, обладает выраженными антихолинэстеразными и слабо выраженным кумулятивным действием.

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГРЕДИЕНТОВ МИТРАНА

Т. А. Зейналова

Митран — комбинированный акарицид. Состоит из двух активных ингредиентов; п-хлорфенил п-хлорбензол сульфата (СРСBS) и 1,1-бис (п-хлорфенил)-этанола (ВСРЕ), находящихся в препарате в равных количествах (по 25%).

ЛД₅₀ митрана для крыс-самцов составила — 5200 мг/кг, самок — 4600 мг/кг, для мышей — соответственно 2500 и 2000 мг/кг. ЛД₅₀ СРСBS для крыс-самцов и самок — 4600 мг/кг, для мышей — соответственно 3300 и 2600 мг/кг. ЛД₅₀ ВСРЕ для крыс-самцов — 3400 мг/кг, для самок — 2500 мг/кг, для мышей — соответственно 1200 и 1100 мг/кг.

С помощью метода Финни установлено, что при совместном действии компонентов митрана имеет место антагонизм. Коэффициент антагонизма 0,7.

ОБ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СВОЙСТВАХ АФОСА

К. М. Астанакулов

Антихолинэстеразные свойства афоса исследовали *in vitro* по отношению к ацетилхолинэстеразе эритроцитов человека и *in vivo* у крыс.

Установлено, что *in vitro* I₅₀ составляет величину, равную $0,5 \cdot 10^{-3} \text{M}$.

В эксперименте при пероральном введении препарата в организм крыс в дозе 3645 мг/кг (ЛД₅₀) через 3 часа ХЭ сыворотки крови ингибировалась на 52%, эритроцитов — на 55%. Активность ХЭ в печени и головном мозге не изменялась. Через 48 часов активность ХЭ сыворотки крови снижалась на 58%, эритроцитов — на 62%, печени — на 56%, головного мозга — на 43%. Через 6 суток отмечалось частичное восстановление ХЭ во всех биосубстратах. Трехкратное ежедневное введение вещества в дозе 730 мг/кг (1/5 ЛД₅₀) через 4 суток ингибировало ХЭ сыворотки крови на 77%, эритроцитов — на 81%, ткани печени — на 82%, головного мозга — на 16%.

По гистохимическим данным, 6-кратное введение афоса в дозе 730 мг/кг и однократное — в дозе 7300 мг/кг вызывало ингибирующий эффект у части крыс уже через 1—3 суток с индивидуальными вариациями по степени проявления. Наиболее выраженное антихолинэстеразное действие отмечалось на 6-е сутки. В нервно-мышечных синапсах, в головном и спинном мозге холинэстеразная активность была повсеместно резко снижена. В спинном мозге остаточная ферментная активность не превышала общего фона.

После двухмесячного ежедневного введения афоса в дозе 364 мг/кг (1/10 ЛД₅₀) активность ХЭ снижена в сыворотке крови на 37%, в эритроцитах — на 35%, печени — на 40%, головном мозге — на 33%. Слабое антихолинэстеразное действие препарата выявлено также гистохимически.

Таким образом, афос *in vitro* обладает слабыми антихолинэстеразными свойствами. В организме он активируется в соединении с выраженным антихолинэстеразным действием.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЦИТОХРОМА Р-450 К ХЛОРИДУ КОБАЛЬТА

А. И. Гриневич

(Киевский медицинский институт)

Многие из применяемых пестицидов способны угнетать микросомальные ферменты печени, участвующие в детоксикации ксенобиотиков. Угнетение главного компонента дыхательной цепи—цитохрома Р-450 гетерофосом, ТМТД, бромфосом и др. ведет к накоплению продуктов метаболизма лекарственных препаратов, применяемых при лечении интоксикаций пестицидами. Нарушение функции сердца — один из главных симптомов при возникновении подобных ситуаций, требующих незамедлительной коррекции. В связи с этим представляло интерес выяснить, как изменяется содержание каталитически активной формы цитохрома Р-450 под влиянием строфантина и дигоксина, являющихся производными циклопентанпергидрофенантрена, на фоне угнетения хлоридом кобальта.

Опыты проведены на крысах-самцах массой 180—200 г. Цитохром Р-450 определяли методом электронного парамагнитного резонанса. Хлорид кобальта использовали в дозе 25 мг/кг, строфантин и дигоксин — в терапевтических дозах, соответственно 1 и 2,5 мг/кг. Хлорид кобальта снижает содержание цитохрома Р-450, строфантин и дигоксин на этом фоне способствуют повышению уровня цитохрома в печени.

Полученные данные свидетельствуют о благоприятном воздействии сердечных гликозидов на цитохром Р-450 при интоксикациях веществами, угнетающими активность оксидаз смешанной функции микросом печени.

К ВОПРОСУ О ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕКСАХЛОРБУТАДИЕНА

И. В. Герман

Изучено цитогенетическое действие гексахлорбутадиена (ГХБД, 94% технический препарат) на белых нелинейных мышах-самцах. При пероральном введении животным исследовано влияние трех доз препарата: 10 мг/кг (1/5 ЛД₅₀); 2 мг/кг (1/25 ЛД₅₀); 0,4 мг/кг (1/125 ЛД₅₀).

ГХБД вызвал достоверное по отношению к контролю повышение уровня аббераций хромосом в дозах 10 и 2 мг/кг. При ингаляционном пути поступления препарата аналогичную группу животных помещали в затравочную камеру однократно. Экспозиция при концентрации препарата 10 мг/м³ составила 4 и 2 часа. Достоверное повышение уровня аббераций хромосом наблюдалось при 4-часовой экспозиции.

Учитывая полученные экспериментальные данные о достоверно выраженной цитогенетической активности ГХБД, было проведено цитогенетическое обследование рабочих, профессионально контактирующих с препаратом при его производстве. Группу наблюдения составили 10 рабочих-аппаратчиков. Для контрольной группы были отобраны инженерно-технические работники, не имевшие контакта с химическими веществами (5 человек). Препараты хромосом лимфоцитов периферической крови готовили по методу Хангерфорда. Результаты цитогенетического анализа свидетельствуют о ста-

тистически значимом ($P < 0,05$) различии в частоте aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови рабочих группы наблюдения и контрольной (соответственно 3% и 0,6%).

Даны рекомендации к гигиеническому нормированию препарата.

О ПОЛОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПЕСТИЦИДАМ

В. Н. Ракитский

В процессе производства и применения воздействию пестицидов могут подвергаться люди различного пола. Изучение половой чувствительности к пестицидам важно также для решения проблемы экстраполяции данных с лабораторных животных на человека. Однако указанные вопросы в количественном плане в настоящее время разработаны недостаточно.

В связи с этим предлагается в качестве критериев оценки различной половой чувствительности к пестицидам определять коэффициент половой чувствительности (КПЧ) на различных дозовых уровнях при однократном и многократном воздействии. КПЧ представляет собой отношение среднесмертельной (КПЧ_{CL}) или пороговой (КПЧ_{ac}; КПЧ_{ch}) дозы (соответственно концентрации) для наименее чувствительного пола животных к таковым для наиболее чувствительного пола животных. КПЧ следует определять отдельно для каждого вида лабораторных животных.

$$\text{КПЧ}_{\text{CL}} = \frac{\text{ЛД}_{50\text{max}}}{\text{ЛД}_{50\text{min}}} ; \quad \text{КПЧ}_{\text{ac}} = \frac{\text{Lim}_{\text{ac max}}}{\text{Lim}_{\text{ac min}}} ;$$

$$\text{КПЧ}_{\text{ch}} = \frac{\text{Lim}_{\text{ch max}}}{\text{Lim}_{\text{ch min}}} .$$

На основании литературных и собственных экспериментальных данных проведен анализ КПЧ_{CL} при пероральном поступлении в организм лабораторных животных для 71 пестицида разной химической природы. Установлено, что для 56 веществ величина КПЧ_{CL} менее 2, для 11 препаратов — в пределах 2,1—6 и для 1 соединения была более 6. По нашему мнению, указанные различия в половой чувствительности к пестицидам по величине КПЧ_{CL} можно оценивать как слабо, умеренно и резко выраженные.

О ВЛИЯНИИ о,п'-ДДД НА АКТИВНОСТЬ ПАРАМАГНИТНЫХ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТНЫХ ЦЕНТРОВ В ОРГАНАХ СОБАК

С. В. Кандул

1-о-хлорфенил-1-п-хлорфенил-2,2-дихлорэтан (о,п'-ДДД) является активным ингибитором стероидогенеза у некоторых животных и человека. Известно, что центральное место в механизме биосинтеза стероидных гормонов занимает гидроксилирующая система митохондрий коры надпочечников, содержащая НАДФ-Н-зависимую редуктазу, негемовый железосерусодержащий белок — адренодоксин и цитохром Р-450. Аналогичные системы, способные к гидроксилированию стероидов, выявлены в семенниках, печени, почках и плаценте.

Методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) установлено, что ежедневное скормливание о,п'-ДДД по 50 мг/кг в течение 10—12 дней приводит к исчезновению сигнала функционально активной формы цитохрома Р-450 в надпочечниках собак. Амплитуда сигнала адренодоксина в надпочечниках уменьшилась более чем в 50 раз. Содержание свободных радикалов (СР) снизилось в 3 раза. В печени содержание цитохрома Р-450 и СР увеличилось в 1,5 раза. В почках уровень цитохрома Р-450 уменьшился в 2 раза. В этих же условиях в надпочечниках отмечено появление дополнительного сигнала ЭПР с фактором спектроскопического расщепления, равным 4,2, принадлежащим, по-видимому, окисленной форме флавопротеида НАДФ-Н-адренодоксин-редуктазы.

Характер обнаруженных изменений позволяет предположить, что в основе гипокортицизма, развивающегося в результате действия о,п'-ДДД, лежит нарушение функционирования стероидгидроксилирующей системы коры надпочечников, включающей цитохром Р-450 в качестве терминальной оксидазы.

О СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ КОРМОГРИЗИНА, ПОЛУЧАЕМОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМ СИНТЕЗОМ

М. В. Меркушев

Кормогризин — ростстимулирующий препарат, содержащий в качестве действующего начала (0,5—4%) антибиотик гризин и значительное количество (20—25%) микробного белка. Применяется в животноводстве в качестве кормовой добавки.

В работе приведены результаты изучения раздражающего и сенсibilизирующего действия кормогризина. Раздражающее действие на кожу морских свинок изучали путем многократного (20 раз) нанесения 0,1, 1, 10 и 50%-ных суспензий. На месте многократных аппликаций наблюдалась гиперемия и выпадение волос вплоть до облысения участка кожи при воздействии 10 и 50%-ных суспензий препарата. Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз оценивали на кроликах путем однократного и многократного (через 11—12 суток) внесения в конъюнктивальную полость 50 мг порошка и 5%-ной суспензии. Установлено, что кормогризин оказывает выраженное раздражающее и сенсibilизирующее действие на слизистые оболочки глаз.

Аллергенную активность препарата оценивали на морских свинках при: 1) пероральном поступлении в дозах 0,05 и 0,5 мг/кг; 2) подкожном введении в дозе 120 мкг/животное; 3) накожном нанесении 1 и 0,1%-ных суспензий. Тестирование животных проводили на 14, 21 и 30-е сутки с использованием иммунологических реакций (РСАЛ, РТМЛ, РСМП), постановки кожных и анафилактических проб. Установлено, что кормогризин при различных путях поступления в низких концентрациях оказывал сенсibilизирующее влияние на животных.

Проведенные исследования свидетельствуют о выраженном раздражающем и аллергенном действии кормогризина. Полученные результаты будут учтены при обосновании ПДК препарата.

СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ КОНТАКТА С КОРМОГРИЗИНОМ

Л. М. Ильяшева

Обследовано 50 человек, контактирующих с кормогризином в процессе его производства (основная группа), и 50 человек, не имеющих производственного контакта (контрольная группа). Изучали: фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов, уровень лизоцима в слюне, титр комплемента и бактерицидную активность сыворотки крови.

У лиц основной группы была изменена поглотительная и переваривающая функции нейтрофильных гранулоцитов. Фагоцитарный индекс составлял в основной группе 2,4, в контрольной 3,7. Процент переваривания в основной группе составлял 56,2%, в контрольной — 74,2%. У лиц основной группы наблюдалось снижение уровня лизоцима в слюне (6—7 против 10—15 *мкг/мг* белка). Кроме того, у них отмечалась тенденция к снижению титра комплемента сыворотки крови. Бактерицидная активность сыворотки крови у лиц основной группы колебалась в пределах 72—38% (в контроле — 88—59%).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об угнетающем воздействии кормогризина на состояние некоторых факторов неспецифической резистентности организма.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ К ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ АМИННОГО ОТВЕРДИТЕЛЯ АФ-2

В. В. Науменко, С. А. Хомак

Аминный отвердитель АФ-2 (продукт взаимодействия фенола, формальдегида и этилендиамина) используется при получении некоторых видов синтетических волокон, пластмасс и эпоксидных лакокрасочных покрытий.

Среднесмертельные дозы АФ-2 при внутрижелудочном введении для мышей — 2,5 *г/кг* и для крыс — 3,7 *г/кг*, что свидетельствует о малотоксичности этого амина.

АФ-2 оказывает ярко выраженное кожно-раздражающее действие. Кумулятивными свойствами аминный отвердитель АФ-2 не обладает.

Пороговая концентрация АФ-2 при однократном ингаляционном воздействии на организм крыс установлена на уровне 20 мг/м^3 , так как обнаруженные изменения в функциональном состоянии печени и почек, выявленные после затравки, незначительны и обратимы.

Концентрация 10 мг/м^3 является подпороговой.

В хроническом эксперименте белых крыс подвергали воздействию АФ-2 в концентрациях 10 и 1 мг/м^3 . У подопытных животных, подвергавшихся воздействию большей концентрации, нарушались только поведенческие реакции. Биохимические и гематологические показатели состояния органов и систем не изменялись. Изменения процессов возбуждения носили адаптационно-приспособительный характер и были обратимыми. Эти данные свидетельствуют, что АФ-2 избирательно действует на центральную нервную систему, на основании этого концентрация 10 мг/м^3 представлена как пороговая при круглосуточном хроническом воздействии. Концентрация АФ-2 1 мг/м^3 является подпороговой, так как ни в поведении животных, ни в показателях, характеризующих функциональное состояние систем и органов, достоверных изменений не обнаружено.

При внутрижелудочном введении $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ (250 мг/кг) АФ-2 выявлен эмбриотоксический эффект.

Выраженные сенсибилизирующие свойства АФ-2 наблюдались при ингаляционном и накожном путях поступления аминного отвердителя в организм морских свинок.

При изучении гонадотоксичности АФ-2 обнаружены изменения некоторых показателей сперматогенеза крыс, однако в целом репродуктивная функция не нарушалась. На основании полученных результатов в качестве допустимого уровня миграции АФ-2 из полимерных строительных материалов предложена величина $0,2 \text{ мг/м}^3$.

РЕАКТИВИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ СОЛЕЙ ДИЭТИКСИМА *IN VITRO*

В. И. Осадчий

Изучены реактивирующие свойства солей N-диэтил-аминоэтилового эфира п-бромбензтиогидроксимовой кислоты (диэтиксима) с физиологически приемлемыми кислотами (серной, малоновой, малеиновой, уксусной, лимонной сульфаминовой, янтарной, яблочной, бензойной, сульфосалициловой, иминодиуксусной, глиоксалевой, п-толуолсульфокислотой).

Исследования проведены с холинэстеразой сыворотки крови лошади (ХЭ), пропионилхолинэстеразой мозговой ткани (ПХЭ) и ацетилхолинэстеразой эритроцитов человека (АХЭ). В качестве ингибитора холинэстераз использовали ГД-42. Активность холинэстеразы определяли методом непрерывного потенциометрического титрования при постоянном значении pH.

О реактивирующих свойствах судили по значениям степени реактивации. Большинство изученных соединений проявили реактивирующее действие на том же уровне, что и хлористоводородная соль диэтиксима, т. е. они хорошо реактивировали ХЭ и ПХЭ (за 60 минут—соответственно на 30—40% и 80—92%) и слабо АХЭ (за 60 минут — на 1—2%).

Реактивирующий эффект определяется строением тиогидрооксимового эфира и мало зависит от того, солью какой кислоты он является. Однако строение аниона может влиять на физико-химические свойства молекулы реактиватора (гидро-, липоидофильность и др.) и в какой-то мере определять антидотное действие.

О КРИТЕРИЯХ ПРИРОДООХРАННОГО ЗНАЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ГИГИЕНЕ

М. В. Крыжановская

Интересы повышения продуктивности, интенсивности, а в целом эффективности научных исследований продиктовали необходимость поиска критериев для характеристики как самого процесса научной деятельности, так и его последствий. Решение этой задачи должно способствовать росту эффективности научного процесса с помощью обратной связи в цепи «наука—производство—эффект—наука». Обязательным условием полезности такого взаимодействия является адекватность критериев оценки продукта науки, последствий ее вмешательства в оптимизацию качества природной, производственной, жилищной среды, технологию производства, рецептуру изделия и т. д.

Проблема адекватных критериев оценки продукта научных исследований и косвенных индикаторов для установления либо предсказания эффективности НИР является центральной в трудах отечественных и зарубежных исследователей экономистов и других специалистов.

Очевидно, что выбор качественных и количественных критериев оценки эффективности научных исследований следует осуществлять исходя из специфики производства и внедрения научных знаний по конкретному разделу науки. Между тем именно в науке часто ощущается острая нехватка достоверных критериев, которые могли бы быть использованы для быстрой оценки результатов деятельности. По мнению на-

уководов, даже в прикладных исследованиях временной разрыв между получением результата и его полным использованием так велик, что «обратный ответ» не представляет ценности для управления научными исследованиями. Ретроспективное изучение также не дает прямых рекомендаций для коррекции ранее сделанного.

Склонность оценивать эффективность отдельного частичного исследования или нововведения вызывает серьезную критику с методологической точки зрения (С. Г. Кара-Мурза, 1981). Тем не менее, несмотря на ограниченность расчетов эффекта исследований, их использование может быть полезным как для оценки итогов науки, так и для управления исследованиями.

В конечном итоге оценка НИР должна отражать связь «затраты—эффективность», что применительно к работам по профилактической медицине, кроме экономической, включает характеристику природоохранного и социального эффектов.

Исходя из сказанного, можно полагать целесообразной при оценке природоохранной эффективности НИР гигиенического профиля следующую ее схему.:

НИР — Научная сущность природоохранных мероприятий: — разработка и совершенствование санитарно-законодательных документов и государственных стандартов (ГОСТ, ОСТ);

— прогноз загрязнения объектов окружающей среды с целью управления ее качеством;

— предупредительные и оздоровительные мероприятия по охране окружающей среды (общие, региональные, факторные). Гигиенические основы размещения и развития производительных сил. Обоснование схем планировки, благоустройства, перепрофилизации промышленных и сельскохозяйственных объектов и т. д.;

— гигиенические нормативы (ПДК, ОДК, ОБУВ, МДУ);

— конкретные гигиенические регламенты (применения химических и биологических средств защиты растений, полимерных материалов, организации полигонов захоронения промышленных и бытовых отходов и т. д.);

— гигиенические рекомендации для инженерно-технических решений (модернизация машин, механизмов, установок, изменения технологических процессов, устройство и совершенствование газо- и водоочистных сооружений, замкнутые циклы водоснабжения, безотходное производство и др.);

— экономия природных ресурсов (воды, ископаемых и др.).

Оценка природоохранной эффективности НИР осуществляется в два этапа:

I этап
(оценка потенциального эффекта)

— по государственной и научно-практической значимости предлагаемых гигиенических мероприятий (до их реализации)

II этап
(оценка реальных последствий)

— по конкретному природоохранному эффекту, т. е. фактическим результатам, полученным во временном периоде (в динамике), после реализации гигиенических предложений

Критериями наличия природоохранного эффекта являются фактические уровни содержания вредных веществ в объектах окружающей среды и степень их снижения (в сопоставлении с гигиеническими нормативами).

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА В СВЯЗИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕСТИЦИДОВ И ПОЛИМЕРОВ

В. С. Гуменный, О. К. Зарембо, В. А. Григорьев, Л. К. Седокур

В настоящее время значительное внимание уделяется совершенствованию правового регулирования применения пестицидов, эффективному внедрению, совершенствованию и унификации системы требований к регистрации этих веществ. Возрастают требования к качеству и темпам гигиенического нормирования и снижению экономических затрат за счет совершенствования и внедрения методов и подходов расчетного нормирования пестицидов в различных средах, а также математического прогнозирования их поведения. Изыскиваются пути интенсивного внедрения системы токсиколого-ги-

гигиенической оценки, классификации загрязнителей почв и принципов гигиенического нормирования пестицидов в почве, совершенствования и осуществления гигиенической оценки различных способов и методов применения этих веществ в сельском хозяйстве, а также интегрированных систем защиты растений.

В последние годы отмечается интенсификация исследований в области оценки качества пищевых продуктов, их безвредности и биологической ценности. Расширяется и углубляется международное сотрудничество в области создания автоматизированных систем интеграции данных об остаточных количествах пестицидов в объектах окружающей среды, разработки и внедрения унифицированных нормативов содержания их в продуктах питания как в рамках СЭВ, так и ВОЗ. Особого внимания заслуживает расширение использования радиоизотопного метода изучения метаболизма пестицидов в организме теплокровных и объектах окружающей среды и количественного определения пестицидов с учетом «связанных» остатков.

Значительная роль отводится осуществлению направленного синтеза пестицидов, обладающих заданными свойствами. Находит дальнейшее развитие разработка концепции беспорогового воздействия для веществ, обладающих отдаленными эффектами, а также классификации их по степени опасности. В связи с последним совершенствуются и внедряются эффективные методы скрининга химических мутагенов и канцерогенов с использованием различных тест-систем (высшие растения, ткани млекопитающих *in vitro* и др.).

Большое внимание уделяется изучению комбинированного действия пестицидов на организм теплокровных и дальнейшему изысканию средств антидотной терапии при отравлениях этими веществами.

С целью снижения уровня загрязнения среды проводится поиск путей и способов обезвреживания остатков пестицидов в различных объектах. Признаны актуальными изучение наличия технологических примесей в технических продуктах, способных изменять свойства пестицидов (диоксины, нитрозамины), всесторонняя оценка всех препаративных форм пестицидов и их токсичности по истечении сроков хранения.

За рубежом проводятся исследования по изучению отдаленных последствий воздействия на организм формальдегида, мономеров винилхлорида, винилиденхлорида, акрилонитрила

и других соединений, что связано с выделением их в воздух и модельные среды из поливинилхлорида, сополимеров поливинилхлорида и винилиденхлорида, полиакрилонитрила.

В пробах воздуха, отобранных в помещениях жилых и административных зданий, обнаружены мельчайшие частички стекловолокна, асбеста, ряд химических веществ (родон, формальдегид), отмечена повышенная загрязненность микроорганизмами. В связи с этим за рубежом получил широкое распространение термин «экология зданий». Особое внимание уделено всестороннему изучению токсичности формальдегида, так как в Институте формальдегида (США) в эксперименте на крысах обнаружено развитие опухолей носовых полостей.

Особое внимание уделяется изучению отдаленных эффектов при поступлении формальдегида в организм ингаляционным путем, через кожу и при скармливании животным. Проводятся эпидемиологические наблюдения за лицами, длительно контактировавшими с веществом. Большое внимание за рубежом уделяется созданию новых видов упаковочных материалов из полимеров для пищевых продуктов с улучшенными функциональными и гигиеническими свойствами.

При оценке качества и степени безопасности для здоровья человека потребляемых пищевых продуктов важное место отведено изучению механизма и величины миграции химических соединений из полимерных упаковок в пищевой продукт. Условно выделены три системы миграции: 1) немигрирующие (компоненты нерастворимы в содержимом упаковки или надежно удерживаются в полимерном материале); 2) спонтанно мигрирующие (вещества этого класса обладают относительно низкими коэффициентами диффузии); к ним относятся мономеры и антистатические добавки. Присутствие экстрактантов увеличивает скорость миграции этих веществ из полимера; 3) выщелачивающиеся. Оценка процесса миграции в этом случае производится комплексно с учетом свойств модельной среды пищевого продукта и ряда других факторов.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Роль академика Л. И. Медведя в развитии сельскохозяйственной токсикологии. <i>А. В. Павлов, Ю. С. Каган</i>	6
Вопросы гигиены применения пестицидов и полимерных материалов	
Предсказание опасности в системе пестицид—окружающая среда—человек. <i>Е. И. Спыну</i>	14
Концептуальная модель прогнозирования опасности пестицидов в окружающей среде. <i>Ю. А. Кучак, Л. Н. Иванова</i>	18
Комплексная гигиеническая оценка технологии производства сельскохозяйственных культур — основа безопасности химизации народного хозяйства. <i>Е. А. Антонович</i>	24
Опыт комплексного подхода при гигиенической регламентации полимерных материалов. <i>В. В. Станкевич</i>	29
Гигиеническое обоснование рациональных условий работы с новыми пестицидами в сельском хозяйстве. <i>Е. Н. Буркацкая, В. И. Великий, В. Ф. Витер, В. Н. Карпенко, И. Л. Медведь, В. Н. Осыкина, Е. А. Радзиевская</i>	34
Методические подходы к гигиенической оценке химических систем защиты растений. <i>А. В. Болотный</i>	38
Особенности миграции пестицидов при использовании на оросительных системах. <i>Н. А. Попович</i>	43
Итоги и задачи гигиенической регламентации применения инсектицидов в лесном хозяйстве. <i>В. А. Закордонец</i>	47
Результаты гигиенического изучения поведения арборицидов в окружающей среде. <i>Н. Ф. Мотузинский</i>	53
Вопросы гигиены применения гербицидов в овощеводстве. <i>С. Ю. Буслович, М. М. Дубенецкая</i>	57

О влиянии некоторых гербицидов на химический состав лука, выращенного в условиях сероземной почвы Таджикистана. К. Б. Батратов, Х. А. Касимов, И. И. Бабасев, А. Х. Урусова, М. Вахобов	61
Токсиколого-гигиеническая оценка дифоса и его нормирование в продуктах питания животного происхождения. А. Е. Подрушник	64
Методические основы изучения и нормирования микробных средств защиты растений на основе неспорообразующихся микроорганизмов. Т. Г. Омельянец	68
Методические подходы к изучению пиролиза пестицидов при их химико-термическом обезвреживании. Р. И. Розвага	73
Молекулярная хроматография хлор- и азотсодержащих органических соединений и ее использование для определения микроколичеств пестицидов в природных водах. В. Д. Чмиль	78
Гигиенические аспекты применения ионообменных и других полимерных материалов в технологии получения продуктов питания и пищевых добавок. В. Н. Касьян	83
Математические методы интеграции знаний в гигиене применения пестицидов. Р. Е. Сова	86
Гигиеническая регламентация применения фосфамида в условиях блочных пленочных теплиц. А. Н. Строй	90
К вопросу об обезвреживании пришедших в негодность пестицидов. Н. М. Назаренко, Л. И. Назаренко	91
Гигиеническая оценка методов и технологии внесения эрадикана с оросительной водой (гербигация). А. Н. Лакамченков	92
Гигиеническая оценка подземных вод Крыма в условиях химизации сельского хозяйства. В. Д. Чмиль, В. Н. Ракитский, В. П. Бондиренко	93
К обоснованию ПДК бетанала и глифосата в почве. Р. В. Луговая	94
Математическое описание процесса исчезновения пестицидов из растений методом множественного корреляционно-регрессионного анализа. О. М. Чернявская	95
Идентификация хлорорганических пестицидов в биоматериале человека. В. Ф. Демченко	96
Комплексная оценка антикоррозионных эпоксидных материалов, используемых в контакте с пищевыми продуктами. Н. В. Соколовский	97
Гигиеническая характеристика неионогенных поверхностно-активных веществ группы оксизетилированных высших жирных спиртов. В. Г. Герасимова	97

О нормировании дициклопентадиена в воде. *А. В. Крат* . . . 98

Гигиенические исследования синтетических материалов ВШ, используемых для изготовления обуви. *Л. Г. Сененко* . . . 99

**Вопросы экспериментальной и клинической патологии,
вызываемой пестицидами и полимерными материалами**

Использование биохимических методов исследования при оценке воздействия химических факторов окружающей среды. *У. А. Кузьминская* . . . : 101

О подходах к оценке состояния симпат-адреналовой системы как показателя реактивности организма в условиях воздействия пестицидов. *В. А. Иваницкий* . . . 109

Активность микросомальной монооксигеназной системы печени на различных уровнях структурной организации. *О. Б. Леоненко* . . 114

Некоторые особенности гепатотоксического действия хлор- и фосфорорганических пестицидов. *Л. М. Сасинэвич* . . . 118

Новые подходы к проблеме избирательности действия фосфорорганических пестицидов (с позиций гигиенической токсикологии). *Е. А. Ершова* . . . : 124

Некоторые закономерности комбинированного действия пестицидов и теоретические основы его механизма. *С. С. Светлый* . . . 129

Парамагнитные центры в тканях теплокровных при воздействии пестицидов различных химических классов. *Л. М. Овсянникова* . . 134

Проблема изучения и научного обоснования гигиенической оценки отдаленного действия пестицидов. *Н. М. Кузьменко* . . . 139

Теоретические и практические аспекты тератологического тестирования пестицидов. *Л. В. Марцонь* . . . 144

Биологическая индикация мутагенного действия пестицидов в организме человека. *М. А. Пилинская* . . . 148

Морфология нейротоксичности пестицидов в системе мать—плод—потомство. *Л. Н. Бадаева* . . . 154

Новые подходы к изысканию средств терапии отравлений некоторыми пестицидами. *М. Г. Кокаровцева, Г. Н. Бахишев, Н. В. Кокшарева* . . . : 157

Тиогидроксимовые эфиры — новое направление в создании антидотов антихолинэстеразных средств. *В. Е. Кривенчук* . . . 163

Основные направления в изучении координационных соединений кобальта и других биометаллов с физиологически активными веществами как потенциальных лечебных и диагностических средств при интоксикации пестицидами. *В. Н. Евреев* . . . 166

Состояние предпатологии при воздействии пестицидов. <i>Л. М. Каскевич</i>	171
Проблема носительства пестицидов и их влияния на развитие некоторых патологических процессов. <i>Л. И. Комарова</i>	177
Диагностика и особенности течения гастрита с аллергическим компонентом, развивающегося в условиях воздействия биоактивных веществ. <i>Д. П. Качалый</i>	182
Состояние адениловых и никотинамидных нуклеотидов в условиях острого отравления динитрофенольными пестицидами. <i>В. Д. Лукъичук</i>	186
Влияние кельтана, фосфамида и их смеси на никотинамидные коферменты в ткани печени. <i>Р. О. Гвниадзе</i>	188
Влияние индукции миноксигеназной системы на состояние белково-синтетической функции печени по показателям кининовой системы при воздействии хлорофоса. <i>И. И. Засенко</i>	189
Механизмы нейротоксического действия хлорорганических пестицидов на синаптические образования. <i>В. П. Дорощук</i>	190
Влияние хостакавика на морфологический состав крови в эксперименте. <i>В. Г. Шуляк</i>	192
Токсические свойства нового избирательного фосфорорганического инсектоакарицида циклофоса. <i>П. Г. Жмицько</i>	193
Комбинированное действие ингредиентов митрана. <i>Т. А. Зейналова</i>	194
Об антихолинэстеразных свойствах афоса. <i>К. М. Астанакулов</i>	194
Влияние производных циклопентанпергидрофенантрена на чувствительность цитохрома Р-450 к хлориду кобальта. <i>А. И. Гриневич</i>	195
К вопросу о цитогенетической активности гексахлорбутадиена. <i>И. В. Герман</i>	196
О половой чувствительности к пестицидам. <i>В. Н. Ракитский</i>	197
О влиянии о,п'-ДДД на активность парамагнитных металлоферментных центров в органах собак. <i>С. В. Кандул</i>	198
О сенсibiliзирующем действии кормогризина, получаемого микробиологическим синтезом. <i>М. В. Меркушев</i>	199
Состояние неспецифической резистентности организма в условиях контакта с кормогризином. <i>Л. М. Ильяшева</i>	200

Экспериментальные данные к гигиенической оценке аминного отвердителя АФ-2. В. В. Наumenко, С. А. Хомак	200
Реактивирующие свойства новых солей диэтиксима. В. И. Осадчий	202

**Научно-организационные и научно-информационные
вопросы гигиены и токсикологии пестицидов
и полимерных материалов**

О критериях природоохранного значения исследований по гигиене. М. В. Крыжановская	203
---	-----

Современное состояние и перспективы исследований в области охраны окружающей среды и здоровья человека в связи с использованием пестицидов и полимеров. В. С. Гуменный, О. К. Зарембо, В. А. Григорьев, Л. К. Седокур	205
---	-----

Литературный редактор Ю. А. Иванов

Подписано к печати 6.10.83 г. БФ 53801. Формат бумаги 60×84/16.
Бумага типографская № 1. Печать высокая. Гарнитура литературная.
Физ. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 12,24. Усл. печ. л. 12,32. Тираж 1000 экз.
Зак. 1555. Цена 2 р. 50 к.

ВНИИГИНТОКС. 252627. Киев-127, ул. Героев обороны, 6.

Межвузовское полиграфическое предприятие
252135, Киев, бульвар Т. Шевченко, 78.

