

танні роки в медичній практиці широко застосовують антибіотики антрациклінового ряду, які займають в хіміотерапії онкологічних захворювань особливе місце як по ефективності, так й по спектру дії. У вітчизняній фармацевтичній промисловості при виробництві цих препаратів задіяна велика кількість робітників. Саме тому вельми актуальним є розробка профілактичних заходів щодо створення безпечних умов праці, яка передбачає, в першу чергу, гігієнічне регламентування протипухлинних засобів даної групи в повітрі робочої зони.

Мета. Визначення особливостей токсичного впливу антрациклінових антибіотиків доксорубіцину гідрохлориду (ДГ) та ідарубіцину гідрохлориду (ІГ) на організм щурів при епікутанному надходженні.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 60 безпорідних білих щурах-самцях вагою 180-240 г. Лікарські засоби наносили на депільовану ділянку шкіри спини розміром 4 x 4 см у вигляді олійної емульсії впродовж 10 діб у дозах, що складали 1/20 від розрахункової LD50 при нашкодженні та становили для ДГ — 93 мг/кг, а для ІГ — 0,95 мг/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи наносили на шкіру соняшникову олію.

У щурів реєстрували масу тіла в динаміці, коефіцієнти маси внутрішніх органів, досліджували функціональний стан ЦНС та серцево-судинної системи, визначали деякі біохімічні та гематологічні показники. Статистичний аналіз одержаних параметричних даних проведено за методом Ст'юдента (t-критерій), а непараметричних — за методом Манна-Уїтні (U-тест).

Результати. Впродовж експерименту змін зовнішнього вигляду, стану шкіри в місці нанесення препаратів, поведінки, апетиту та маси тіла піддослідних щурів в порівнянні з контрольною групою не відмічено. У тварин, що отримували ДГ, зафіксовано вірогідне збільшення коефіцієнта маси (Km) легень та наднирників ($P < 0,05$). У групи, якій наносили ІГ, виявлено збільшення Km печінки, нирок та наднирників ($P < 0,05$). Ці зміни, ймовірно, обумовлені токсичним впливом обох досліджуваних сполук на загальнотрофічні процеси при епікутанному нанесенні.

При аналізі електрокардіограм щурів з групи, що отримувала ІГ, виявлені ознаки негативного впливу на серцево-судинну систему у вигляді вірогідного зменшення тривалості інтервалів QRS, QT, RR, та відповідного збільшення показника ЧСС ($P < 0,05$). Отримані дані свідчать про виникнення синусової тахікардії, яка є першою ознакою серцевої недостатності. Це корелює зі статистично значущим підвищенням активності АсАТ у сироватці крові тварин даної групи ($P < 0,05$).

З боку показників функціонального стану печінки зафіксовано вірогідне зменшення рівня загального білка у сироватці крові та збільшення рівня глікогену у печінці (піддослідна група, що отримувала ІГ), зниження у сироватці крові активності АлАТ. Підвищення вмісту ДК та МДА в печінці тварин, які отримували ДГ, може бути наслідком інтенсифікації процесів ПОЛ в органі. У щурів обох груп виявлено зменшення рівня сечовини та збільшення рівня креатиніну у сироватці крові ($P < 0,05$). Це може свідчити про пригнічення білоксинтезуючої функції печінки, що є проявом гепатотоксичної дії даних сполук. Відмічено також вірогідне збільшення концентрації середньомолекулярних пептидів у сироватці крові щурів обох груп, що є одним з показників розвитку ендогенної інтоксикації в організмі.

Висновки. За умов нашкодженні ДГ та ІГ здатні проникати через непошкоджену шкіру щурів та чинити токсичний вплив на загальну трофіку, функціональний стан серцево-судинної системи та печінки тварин.

ГІГІЄНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ДІЇ НІТРАТУ НАТРІЮ ТА ХЛОРИДУ КАДМІЮ З УРАХУВАННЯМ ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ХАРАКТЕРУ МЕТАБОЛІЗМУ

Власик Л.І., Кметь Т.І., Кметь О.Г.

*Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці; Інститут екогігієни і токсикології ім.
Л.І. Медведя, Київ*

Комбінована дія на організм факторів техногенного походження створює сприятливі умови для виникнення "хімічного стресу". Особливо небезпечним являється вплив азотовмісних речовин та солей важких металів, які здатні ініціювати утворення продуктів ендогенного походження, викликати дозозалежний дисбаланс стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги і в кінцевому результаті сприяти виникненню летального ефекту. Одну з визначальних ролей у розвитку токсичних ефектів відіграє генетично запрограмована активність ферментативних систем, які приймають участь у детоксикації ксенобіотиків. У зв'язку з цим пошук біомаркерів індивідуальної схильності до впливу токсикантів являється одним із пріоритетів сьогодення.

Тому метою роботи був пошук маркерів схильності до розвитку гострого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію за смертельним ефектом, середнім часом загибелі (TE_{50}) у тварин різного віку.

Експерименти проведені на молодих, статевозрілих та старих щурах-самцях, відповідно 1,5, 6-ти та 22 місячного віку. Дослідних тварин було поділено на дві групи: "швидкі" та "повільні" аце-

тилятори. Кожна група включала 2 підгрупи: контрольні тварини та шури, яким вводили у гострому експерименті хлорид кадмію та нітрат натрію в дозах близьких до $1/2$ DL₅₀.

При введенні комбінації цих речовин у дозі $1/2$ DL₅₀ було встановлено, що на 4-й день нітратно-кадмієвої інтоксикації загинуло 50% тварин молодого віку із "повільним" типом ацетилювання, тоді як зі "швидким" типом — лише 25%. Слід відмітити, що середній час загибелі (TE₅₀) у "повільних" ацетиляторів складав — $80 \pm 8,00$ годин, а для тварин зі "швидким" типом ацетилювання — $56 \pm 8,00$ годин. Серед дорослих відмічалась смертність у 50% тварин із "повільним" типом ацетилювання, тоді як зі "швидким" типом — 36%. Середній час загибелі (TE₅₀) у "повільних" ацетиляторів складав $41,14 \pm 4,42$ годин, тоді як зі "швидким" типом — $33,16 \pm 5,88$ годин. У старих тварин початок загибелі відмічали через 6 годин після введення ксенобіотиків (TE₅₀ — 24 години). В кінці першої доби загинуло 50% тварин із "повільним" типом ацетилювання, а зі "швидким" типом — лише 25%.

Висновок.

1. За умов гострого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію маркером схильності за смертельним ефектом є "повільний" тип ацетилювання в усіх вікових групах.
2. За умов гострої нітратно-кадмієвої інтоксикації кумулятивний ефект (за TE₅₀) був більш виражений у "повільних" ацетиляторів і зменшувався зі збільшенням віку у напрямку молоді > дорослі > старі.

ПОСТАНОВКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З МЕТОЮ ОБҐРУНТУВАННЯ ГІГІЄНИЧНИХ НОРМАТИВІВ ПЕСТИЦИДІВ І АГРОХІМІКАТИВ У ВОДІ ВОДНИХ ОБ'ЄКТІВ ПРИ ЇХ ПОСЛІДОВНОМУ ВПЛИВІ НА ПІДҐРУНТІ ОЦІНКИ ХАРАКТЕРУ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ

¹Маненко А.К.*, ²Омельчук С.Т.,

¹Хопяк Н.А., ¹Колінковський О.М.,

³Тарасюк О.О., ²Карпенко В.В.

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ,

³НДІ епідеміології і гігієни МОЗ України, Львів

Послідовна дія пестицидів нами розглядається як токсиметрично змінена одночасна комбінована дія тих самих речовин. Основою планування експериментів при послідовній дії пестицидів і агрохімікатів є оцінка ступеня зміни (як правило послаблення) загальної токсичної дії (сукупної токсичності) та її спрямованості у випадку послідовної дії в порівнянні з одночасною дією як вихідної точки диференційованого (за

токсичністю та кумулятивністю) токсикометричного аналізу комбінованої дії ксенобіотиків. Розроблена методична схема експериментального вивчення послідовної дії пестицидів та агрохімікатів у гострих, підгострих і хронічних дослідах, ключовим моментом якої є визначення часу максимального накопичення речовини (t_{max}) у "метаболических областях" ("критичних органах") для матеріально кумулюючих речовин, або час досягнення максимуму ефектів (ET_{max}) — для функціонально кумулюючих як оптимального критерію уніфікації експерименту в гострих дослідах. Знайдена величина для однієї речовини є відправною точкою для послідовного введення (надходження) наступної. Аналогічно, для визначення порогових концентрацій за впливом пестицидів на органолептичні властивості води при їх ізольованому, одночасному і послідовному діянні визначають ЕС₅₀ по впливу на запах, присмак, забарвлення, утворення плівок, піни, каламутності, а реперними точками при оцінці стабільності пестицидів є величина $\tau_{1/2}$ при природному самоочищенні, яка приймається >15 діб (надзвичайно стабільні); 1-15 діб (стабільні); 1-24 години (малостабільні); < 60 хвилин (нестабільні речовини). При встановленні порогових концентрацій пестицидів і агрохімікатів на процеси самоочищення водних об'єктів, процеси інгібування самоочищення більш небезпечні ніж стимуляція. Тому в першому випадку за порогову приймається концентрація речовини при ізольованому одночасному і послідовному впливі, яка викликає пригнічення БСК на 15% (5,7 доби), а при стимуляції — на 20% (10, 15, 20 доби). При $PK_{сан}/PK_{орг} > 1$ дослідження процесів самоочищення повинні вважатись завершеними. При $PK_{сан}/PK_{орг} < 1$ необхідні уточнюючі дослідження з вивчення впливу пестицидів і агрохімікатів на динаміку вмісту аміаку, нітритів, нітратів у воді модельних водойм. Кількісна оцінка комбінованої дії в гострих та підгострих дослідах дається на підґрунті лінійних процесів, шляхом вирішення рівняння прямої з кутовим коефіцієнтом $y=ax+b$. (b — вільний член) для опису залежності відсотка летальності (y) від дози (x) з наступним аналізом за параметрами токсичності сумішей, як за набором компонентів, так і за кількісними співвідношеннями між ними, з подальшим розрахунком Ккд за еквівалентними дозами та сумою питомих доз компонентів. При цьому встановлюється основний тип комбінованої дії, включаючи абсолютний і відносний антагонізм та потенціювання. Комплексна оцінка кумулятивності сумішей при одночасному і послідовному режимах введення дається з визначенням (за градованими ефектами) $Z_{cum} = DL_{50}/Lim_{ch}$ і Lim_{cum} — верхня довірча межа DE^0_{50} є нижньою довірчою межею Lim_{cum} . Характер комбінованої дії сумішей за ступенем ку-