

МЕДИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СВЯЗИ С ПРОБЛЕМОЙ САНИТАРНОЙ ОХРАНЫ ИСТОЧНИКОВ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

Проф. Н. Г. ЩЕРБАНЬ, проф. В. А. КАПУСТНИК,
проф. В. В. МЯСОЕДОВ, проф. В. И. ЖУКОВ, доц. Ю. К. РЕЗУНЕНКО

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены собственные данные экспериментальных исследований механизмов биологического действия поверхностно-активных веществ в связи с проблемой обоснования профилактических мероприятий по охране поверхностных источников водоснабжения.

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, экспериментальные животные, токсико-биологическое действие, меры профилактики.

В Украине поверхностно-активные вещества (ПАВ) вследствие своих уникальных физико-химических свойств нашли чрезвычайно широкое применение в хозяйствах всех форм собственности. На сегодня детергенты стали основными компонентами препаратов бытовой химии, в результате чего их проникновение в среду обитания человека приняло глобальный характер. Специалисты определили, что 42% ПАВ поступают в сточные канализационные воды, 22% — в атмосферный воздух, 12% — вывозятся на организованные свалки, 7% — загрязняют территорию населенных пунктов, 11% — приусадебные участки, а 6% остаются в жилых помещениях.

На 80-е гг. XX ст. приходился пик углубленного изучения санитарно-токсикологических свойств ПАВ в связи с их гигиенической регламентацией в воде. По мере накопления информации об особенностях влияния детергентов на водную среду и организм теплокровных изменялись взгляды и выводы специалистов относительно степени безопасности ПАВ для водных объектов и здоровья населения.

Эту динамику изменения мнения гигиенистов и экологов относительно безопасности ПАВ в полной мере отражает процесс регламентации показателей данной группы химических соединений в нормативных документах. Так, ГОСТ 2761-84 «Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила выбора» не содержал рекомендованных величин показателей ПАВ в воде ни для одного из трех классов поверхностных источников хозяйственно-питьевого водоснабжения.

В нормативном документе «Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения» (СанПиН № 4630-88) уже приведены государственные гигиенические нормативы: предельно допустимые концентрации (ПДК) для

более 50 ПАВ в водоемах (в частности, для больших групп лапранов на уровне 0,1–0,5 мг/дм³ и неонов — 0,1–0,3 мг/дм³, которые относятся к 3-му и 4-му классам опасности).

В 2012 г. внедрен в практику Национальный стандарт Украины «Источники централизованного питьевого водоснабжения. Гигиенические и экологические требования относительно качества воды и правила выбора» (ДСТУ 4808:2007). В этом стандарте ПАВ уже отнесены к VII группе (блоку) приоритетных токсикологических показателей химического состава воды. Уровни содержания ПАВ в воде четко рекомендованы для четырех классов качества воды источников централизованного питьевого водоснабжения. Нужно подчеркнуть, что эти уровни содержания ПАВ в воде на порядок ниже уровней, приведенных в нормативном документе СанПиН № 4630-88.

Таким образом, приведенный анализ свидетельствует, что проблема охраны централизованных поверхностных источников питьевого водоснабжения от загрязнения ПАВ приобрела сегодня в Украине особую актуальность и нуждается в научном обосновании и разработке новых, более жестких подходов к методам оценки санитарной и экологической ситуации в бассейнах этих водоемов, а также внедрения эффективных эколого-гигиенических мероприятий по охране как водных источников, так и здоровья населения.

Повседневный контакт населения с ПАВ ставит перед медиками и биологами задачу своевременного и оперативного обоснования донозологических высокочувствительных показателей ранних проявлений биологической активности детергентов и оперативного контроля за состоянием здоровья населения и окружающей среды. Решение этих вопросов требует глубокого изучения механизмов биотрансформации, токсикодинамики, токсикокинетики и метаболических процессов, лежащих в основе формирования структурно-метаболиче-

ских нарушений при действии на организм ПАВ с учетом возможных отдаленных эффектов.

Цель данного исследования — медико-биологическая оценка метаболизма, токсикодинамики и токсикокинетики детергентов, изучение механизмов биологического действия неионогенных, катионоактивных и анионоактивных ПАВ на организм экспериментальных животных.

В работе использованы образцы ПАВ с заданными техническими характеристиками, синтезированные и представленные ВНИИПАВ НПО «Синтез ПАВ» (г. Волгодонск, РФ) и НПО «Полимерсинтез» (г. Владимир, РФ). Объекты исследования: группа оксиэтилированных алкилфенолов на основе тримеров пропилена (неонолы АФ 9), группа натриевых солей карбоксиметилированного этоксилата на основе соответствующих изононилфенолов (неонолы АФС 9 — КМ), неионогенные ПАВ на основе гликолей (лапроксиды), группа азотсодержащих ПАВ на основе имидазолинов, группа фосфорсодержащих ПАВ на основе алкилфосфатов и алкилэтоксифосфатов. Всего — 25 веществ. Необходимость выбора для исследования указанных соединений обусловлена большим объемом их производства и широким применением во многих отраслях народного хозяйства [1].

Первоочередной задачей исследования явилось установление параметров острой токсичности, клинической картины отравления, различий видовой и половой чувствительности при пероральном пути поступления детергентов в организм белых крыс и белых мышей. В последующем изучалось наличие местнораздражающего действия, скорость проникновения ПАВ через кожу, а также проведен подострый эксперимент (1,5 мес) с целью обоснования особенностей токсического действия, пороговых и недействующих доз. Отдаленные последствия неблагоприятного воздействия детергентов на организм теплокровных изучены на основе выявления гонадо- и эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного эффектов. Исследовались сенсibilизирующие и иммуотропные свойства ПАВ, их биотрансформация, влияние на активность моноаминов и содержание в крови свободных аминокислот. Исследования проведены на крысах линии WAG и морских свинках в соответствии с методическими указаниями [2–4].

Установлено, что все соединения относятся к умеренно- и малотоксичным (3–4-й классы опасности) [5]. Среднесмертельные дозы для всех групп исследуемых соединений находились в интервале от 1,83 до 26,4 г/кг массы животного. В клинической картине отравления преобладали симптомы поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы и дыхания. Среднее время гибели животных в основном укладывалось в первые трое суток эксперимента. Изменения во внутренних органах были сходными и характеризовались их полнокровием, дистрофическими изменениями во внутренних органах и головном мозге. Как видно, опасность

острого отравления для большинства изученных ПАВ относительно невелика, однако длительное применение веществ, способных к кумуляции, не исключает развитие хронического отравления. При определении коэффициентов кумуляции исследуемых групп ксенобиотиков в организме животных у большинства из них они составляли от 2,2 до 9,5, что позволяет отнести их к веществам с выраженными и умеренно выраженными кумулятивными свойствами. Лапроксиды, коэффициент кумуляции которых превышал 5, практически не обладали кумулятивным эффектом. Поэтому по мере длительного практического применения всех изученных веществ, за исключением лапроксидов, необходимо обращать внимание на жалобы персонала производств и населения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, своевременно их предупреждать или восстанавливать симптоматическими средствами.

Изучение местнораздражающих свойств ПАВ показало, что все соединения только в высоких концентрациях вызывали кератоконъюнктивиты, склериты и блефариты и только при многократных аппликациях на кожу проявляли местное раздражающее действие. В разведении 1:1000 эти препараты не вызывали изменений со стороны слизистых оболочек глаза. Для оценки эффекта проникновения веществ через неповрежденную кожу был использован метод биохемилюминесценции (БХЛ). Результаты показали, что БХЛ сыворотки крови опытных животных увеличивалась начиная с первого часа аппликаций исследуемыми ксенобиотиками. Это дало возможность использовать данный метод в медико-биологических исследованиях для экспресс-оценки эффекта возможного проникновения веществ через неповрежденную кожу.

В условиях подострого опыта изученные детергенты применялись в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀. Установлено, что все ПАВ снижали процент прироста массы тела, содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов. В динамике отмечалось изменение активности каталазы, пероксидазы, церулоплазмينا, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, Ca²⁺ и Mg²⁺-АТФаз. Следует также отметить динамические колебания таких показателей, как глутатионтрансфераза, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глутатион, глутатионпероксидаза, глутаминовая кислота, гамма-аминомасляная кислота, витамин С, биогенные элементы Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Mg²⁺. Во всех случаях дозы 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ приводили к повышению БХЛ и накоплению диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в органах и тканях. Гистохимически в печени, почках, надпочечниках, селезенке, головном мозге выявлено снижение активности сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы. Дистрофические изменения были обнаружены в печени, почках,

надпочечниках, селезенке, головном мозге, сердце и др. Недействующей дозой для всех изученных ПАВ была 1/1000 ДЛ₅₀.

Результаты исследований позволили сделать вывод о **нарушении биоэнергетики и окислительно-восстановительных процессов** в организме под влиянием изученных групп ПАВ. При этом следует отметить, что наиболее существенные изменения регистрировали при действии азотсодержащих ПАВ, наименее — неонолов, а фосфорсодержащие занимали промежуточное положение по степени токсического влияния на организм теплокровных животных. Установленные метаболические сдвиги носят универсальный характер и способны приводить к нарушению функционирования всех систем организма. Поэтому появляющиеся нарушения в организме экспериментальных животных уже через 1,5 мес после систематической затравки ПАВ следует отнести за счет их токсического влияния, что объективно подтверждается результатами клинического анализа крови.

Отдаленные последствия повреждающего действия детергентов в виде **гонадо- и эмбриотоксического** действия изучены на половозрелых белых крысах популяции WAG разного пола. Изучение влияния на гонады самцов показало, что исследованные соединения в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ оказывают угнетающее действие на функциональное состояние сперматозоидов и сперматогенез. Это проявилось в **снижении концентрации сперматозоидов** в суспензии придатка, времени их подвижности, осмотической устойчивости и кислотной резистентности, а также в увеличении числа погибших форм. Морфологическая оценка состояния сперматогенного эпителия гонад обнаружилась снижение индекса сперматогенеза, числа канальцев с 12-й стадией мейоза, нормальных форм сперматогоний и увеличение количества канальцев со слущенным эпителием. Доза 1/1000 ДЛ₅₀ была недействующей.

Изучение эмбрионального материала от беременных крыс-самок показало, что детергенты в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ в **подостром опыте** снижали вес плодов и повышали вес плацент, а также увеличивали общую эмбриональную гибель как при введении их до, так и **после имплантации**. Исследования эмбрионов не выявило уродств и отклонений в дифференциации органов и тканей белых крыс, что указывает на отсутствие у них тератогенного действия.

Таким образом, изученные ПАВ только в **высоких концентрациях** обладают гонадо- и эмбриотоксическим влиянием. Их применение в дозе 1/1000 ДЛ₅₀ и **более короткое время** не представляет в этом отношении опасности, в том числе и для женщин в период беременности.

ПАВ и продукты их метаболизма — радиотоксины (альдегиды, кетоны, спирты и др.) посредством метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, перекисей, гидроперекисей,

свободных радикалов, обладая мембранотропным действием, — приводят к **повреждению генетического аппарата** клетки. Оно выражается в **возникновении хромосомных aberrаций**: дигетриков, транслокаций, делеций, разрывов, однонитевых хромосом, значительном снижении митотической активности клеток красного костного мозга, уменьшении синтеза ДНК, РНК и белка, появлении значительного количества клеток-ревертантов при оценке генотоксичности. Мутагенное действие соединений изучалось на клетках красного костного мозга белых крыс, бактериях (*Escherichia coli*), перевиваемых клетках мышиной миеломы (X 63) и с помощью метода доминантных летальных мутаций на самцах белых крыс [2]. Детергенты на уровне общетоксических доз (1/10 и 1/100 ДЛ₅₀) вызывали в клетках красного костного мозга хромосомные aberrации в виде **одиночных и парных фрагментов, кольцевых хромосом, делеций**. Встречались одиночные полиплоидные клетки со слипаниями. Изменения на уровне хромосомных aberrаций сопровождалось заметным снижением митотической активности клеток костного мозга. Это свидетельствовало о **наличии у исследованных ПАВ мутагенных свойств и об опасности** накопления их токсического количества в организме в результате кумуляции.

Оценка сенсibiliзирующих свойств ПАВ проведена на морских свинках [3]. Установлено, что все соединения не вызывали аллергических сдвигов в организме. **Иммунологические реакции** (специфической агломерации лейкоцитов, специфического лизиса лейкоцитов, специфического повреждения базофилов) также были отрицательными [4].

Иммунологическая перестройка организма белых крыс под влиянием детергентов в токсических дозах характеризовалась увеличением количества зрелых клеток плазмочитарного ряда. Плазмобласты встречались в виде **единичных клеток**, несколько в большем количестве обнаруживались незрелые плазматические клетки. В дозах 1/1000 от ДЛ₅₀ они не оказывают влияния на иммунологическую реактивность организма.

Изучение процессов биотрансформации ПАВ проводилось на белых крысах, которым перорально вводились детергенты в дозе 1/100 от среднесмертельных. Оценивались биотрансформации по одному представителю из каждой группы соединений. Наличие метаболитов данных веществ определялось с помощью метода газожидкостной хроматографии на хроматографах «Цвет-560» и «Цвет-1000».

Результаты исследований показали, что у животных, получавших азот- и фосфорсодержащие ПАВ, в моче обнаруживались метаболиты (серный эфир, уксусный альдегид, пропионовый альдегид, ацетон), количество которых, особенно уксусного альдегида, было в **два раза выше, чем у животных**, затравленных неонолами и лапроксидом. Азотсодержащие ПАВ в моче не определялись,

что указывает на их полную биотрансформацию в организме. Это является свидетельством того, что обезвреживание ПАВ в организме осуществляется в разной степени. На этом основании можно считать менее опасными азотсодержащие ПАВ при условии нормальной дезинтоксикационной функции печени. Поэтому проведение функциональных проб печени у работающих с ПАВ является обязательным требованием предупреждения возможной интоксикации.

Данные наших исследований показали, что детергенты, подвергаясь биотрансформации и окисляясь, накапливают в организме альдегиды, кетоны, спирты, которые, как известно, способны изменять полимеризацию белковых структур. В таких условиях ионы металлов не способны встраиваться в их активный центр и выводятся из организма, а продукты ПОЛ, возникающие под влиянием ПАВ — альдегидов, кетонов, перекиси, гидроперекиси, действуют как хелатирующие агенты, способные выводить из организма образовавшиеся комплексы с ионами металлов. В то же время исследование структурно-функционального состояния рецепторного звена цитоплазматических мембран показало, что детергенты и их метаболиты — продукты биотрансформации, как и продукты ПОЛ, нарушают процессы передачи внеклеточных сигналов на внутриклеточные ультраструктурные единицы (ядро, митохондрии, рибосомы, эндоплазматическую сеть, лизосомы, аппарат Гольджи, микросомы). При этом установлено, что биогенные амины (катехоламины, индоламины, ГАМК, глутамат) активно вовлекаются в процессы адаптации при воздействии исследуемых ксенобиотиков и играют существенную роль в генезе неспецифических реакций, в частности активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой систем. Катехоламины как медиаторы симпатической нервной системы передают регуляторное влияние центральных и периферических отделов нервной системы. Они связаны со всеми гормональными системами организма, изменение их содержания под влиянием токсических факторов отражается на состоянии метаболических процессов всего организма. Под влиянием исследуемых групп детергентов обнаружено повышение активности моноаминов, которое в зависимости от дозы ПАВ, достигая определенного уровня, оказывает неблагоприятное влияние на регуляцию обмена веществ и состояние организма в целом.

Установлено, что детергенты в исследуемых токсических дозах изменяли в плазме крови пул свободных аминокислот: повышали уровень аланина, цистеиновой кислоты и снижали уровень таурина, лизина, мочевины, аспарагиновой кислоты, треонина, серина, глутамина, пролина, глицина, валина и гамма-аминомасляной кислоты. Нарушение пула свободных плазматических аминокислот самым тесным образом связано с протеосинтезом и процессами окислительного фосфорилирования.

Эти данные свидетельствуют о том, что при воздействии ПАВ происходит перестройка метаболизма азотистого обмена, проявляющаяся количественными и качественными сдвигами пула свободных аминокислот.

Глубокое изучение токсикологического действия детергентов, их метаболитов — радиотоксинов на молекулярном, субклеточном, органном и организменном уровнях позволило разработать и обосновать представление о молекулярных механизмах биологического действия ПАВ. Основное его положение сводится к первичности нарушения структурной организации биологических мембран всех внутренних органов, в том числе генетического аппарата, с последующим изменением их функции [6]. Это дало основание сформулировать практические рекомендации по предупреждению вредного действия ПАВ.

1. Эколого-гигиеническая оценка степени загрязнения поверхностных источников централизованного водоснабжения ПАВ должна осуществляться согласно требованиям Национального стандарта Украины «Источники централизованного питьевого водоснабжения. Гигиенические и экологические требования относительно качества воды и правила выбора» (ДСТУ 4808:2007), который введен в действие в 2012 г.

2. Оценку качества воды источников необходимо проводить на основе использования трех методических подходов: отдельных показателей; по значениям интегральных блочных индексов (без учета общего уровня хронической токсичности воды, который определяют в исключительных случаях); по значениям интегрального комплексного индекса с обязательным учетом реальных уровней ПАВ в сравнении с нормативно-допустимыми.

3. Совершенствование методов и схем очистки сточных вод производств ПАВ. Прежде всего, ведущей в системе должна быть биологическая очистка, на сооружениях которой необходимо применять методы адаптации активного ила к ПАВ и соблюдать предельные нормы нагрузки на очистные сооружения.

4. В системе водоохраных мероприятий на производствах ПАВ должна быть внедрена концепция технологического контроля процесса биологической очистки сточных вод методами биотестирования, а также должны быть определены критериально-значимые диагностические показатели оптимальных условий функционирования сооружений по биологической очистке сточных вод.

5. Активный ил аэротенков должен быть использован как биомаркер в оценке эффективности функционирования сооружений биологической очистки сточных вод производств ПАВ.

6. Важным профилактическим мероприятием по охране здоровья населения является донозологическая диагностика состояния здоровья человека в связи с изученной нами моделью биологического действия ПАВ на организм. Учитывая

выраженное мембранотропное действие ПАВ на организм, сопровождающееся радиомиметическими эффектами, ранними экспресс-тестами определения свободнорадикальной патологии в организме должны быть биохемилюминесценция, фосфоресценция биологических жидкостей, определение электрокинетических свойств букального эпителия, которые успешно апробированы нами на контингентах рабочих производств ПАВ и синтетических моющих средств Украины и России. Использование биофизических методов при интегральной оценке функционального состояния основных систем организма дает возможность получить характеристику здоровья на

уровне «донозологических сдвигов», что создает предпосылки для обоснования мер первичной профилактики по отношению к ПАВ на самых ранних стадиях их неблагоприятного влияния на здоровье населения.

7. В технологических процессах производств продукции с использованием ПАВ должны использоваться наименее токсичные образцы веществ с изученными гигиенистами свойствами.

8. Среди населения должна постоянно проводиться санитарно-просветительская работа о применении защитных средств при использовании ПАВ, а продукция иметь информацию о степени ее токсичности.

Список литературы

1. Волощенко О. И. Гигиеническое значение поверхностно-активных веществ / О. И. Волощенко, И. В. Мудрый — К.: Здоровье, 1991.— 174 с.
2. Методические указания по изучению мутагенной активности химических веществ при обосновании их ПДК в воде.— М.: МЗ СССР, 1986.— С. 411–486.
3. Методические указания по изучению аллергенного действия при обосновании предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов.— М.: МЗ СССР, 1981.
4. Методические рекомендации. Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма.— К.: МЗ УССР, 1986.
5. ДСанПіН 2.2.7.029–99. Гігієнічні вимоги щодо поводження з промисловими відходами та визначення їх класу небезпеки для здоров'я населення.— К.: Міністерство охорони здоров'я України, 1999.— 41 с.
6. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ: моногр. / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоєдов, В. А. Капустник.— Харьков, 2012.— 148 с.

МЕДИКО-ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ЗВ'ЯЗКУ З ПРОБЛЕМОЮ САНІТАРНОЇ ОХОРОНИ ДЖЕРЕЛ ПИТНОЇ ВОДИ

М. Г. ЩЕРБАНЬ, В. А. КАПУСТНИК, В. В. М'ЯСОЄДОВ, В. І. ЖУКОВ, Ю. К. РЕЗУНЕНКО

Подано власні дані експериментальних досліджень механізмів біологічної дії поверхнево-активних речовин у зв'язку із проблемою обґрунтування профілактичних заходів щодо охорони поверхневих джерел водопостачання.

Ключові слова: поверхнево-активні речовини, експериментальні тварини, токсико-біологічна дія, заходи профілактики.

MEDICAL-TOXICOLOGICAL INVESTIGATION OF SUPERFICIALLY ACTIVE SUBSTANCES IN CONNECTION WITH THE PROBLEM OF SANITARY PROTECTION OF DRINKING WATER SOURCES

N. G. SCHERBAN, V. A. KAPUSTNIK, V. V. MIASOYEDOV, V. I. ZHUKOV, Yu. K. REZUNENKO

The original findings of experimental studies of the mechanisms of biological action of superficially active substances in connection with the problem of substantiation of preventive measures on protection of superficial water sources are presented.

Key words: superficially active substances, experimental animals, toxic biological action, prevention measures.

Поступила 20.02.2013