

## ГІГІЄНА ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ

### ТОКСИКОКІНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКИ ХЛОРООРГАНІЧНИХ СПОЛУК – ПРОДУКТІВ ГОРІННЯ СУЧАСНИХ ПОЛІМЕРНИХ БУДІВЕЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ

Ляшенко В.І., Голіченков О.М., Волощенко О.І., Чекаль В.М.

ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ

**Вступ.** Низка трагічних подій на пожежах сучасних будівель громадського та культурного призначення в різних куточках світу призвела до загибелі тисяч людей та викликала тяжкі хронічні отруєння великої кількості постраждалих.

Це було обумовлено тим, що пожежі супроводжуються інгаляційним затруєнням людей комплексом летких органічних компонентів, серед якого за кількісними рівнями утворення при горінні сучасних полімерних будівельних матеріалів вирізняються хлоралкани (хлоровані парафінові вуглеводні).

Кінетичні особливості поведінки цих сполук в організмі, які можуть ініціювати хронічні отруєння до цього не вивчалися, хоча, через широку поширеність в хімічному виробництві хлоровані парафіни досліджені в токсиколого-гігієнічному відношенні: для більшості з них обґрунтовані гігієнічні нормативи в повітрі робочої зони і для деяких – в повітрі населених місць, досліджені метаболічні перетворення та шляхи їх виведення з організму [1-4].

На нашу думку, дослідження кінетики виведення цих сполук з організму дозволять простежити за їх накопиченням в організмі і є актуальними при з'ясуванні такого нагального практичного питання сьогодення, як хронічне отруєння людей при горінні поширених хлорованих полімерних будівельних матеріалів.

**Мета роботи.** Дослідити кінетику виведення хлорованих парафінових вуглеводнів з крові лабораторних тварин в умовах їх реального інгальованого затруєння продуктами горіння полівінілхлоридних будівельних матеріалів.

**Методи досліджень.** Інгаляційне затруєння білих мишей продуктами горіння полівінілхлоридного пластика проводили на спеціально призначеному для цього устаткуванні за ГОСТ 12.1.044-89. ССБТ [5]. Дослідження проводились на білих мишах для трьох насиченостей полівінілхлоридного пластика «Salamander» (Німеччина) – 60 г/м<sup>3</sup>, 80 г/м<sup>3</sup> та 100 г/м<sup>3</sup>, який спалювали при температурі 750<sup>0</sup>С. Затруювали по три групи тварин за 30-ти хвилинної експозиції для кожної насиченості полімерного матеріалу. Група складалась з 10 тварин, вагою 20±2,5 г. кожна.

Газохроматографічні дослідження з визначення кількісного та якісного складу продуктів горіння проводили на газовому хроматографі моделі "Цвет-100". Використовували флеш-десорбційний варіант аналізу з комп'ютерною базою даних [6].

Визначення залишкових кількостей хлор алканів в крові проводили методом газової екстракції [7]. Екстракцію виконували при температурі 140<sup>0</sup>С. Як газ-екстрагент використовували гелій (об'єм газ-екстрагента – 30 см<sup>3</sup>).

Експериментальна процедура аналізу полягала в наступному. Краплю крові з хвоста білих мишей переносили на модифікований сорбент (хроматон-N-Super 0,125-0,16 мм, оброблений силіконом OV-17 (5% ваг.). Виробництво "СHEMPOL", Чехія), яким був заповнений концентратор, що являв собою скляну трубку діаметром 3 мм та довжиною 180 мм, яка на 50 мм по довжині заповнювалась сорбентом. Кількість взятої для аналізу проби крові визначали ваговим методом, у зв'язку з чим, концентрацію хімічних чинни-

ків вираховували в мг/кг. Досліджені наважки проб крові лежали в межах 45÷82 мг.

Концентрацію хлоралканів в аналізованих пробах розраховували за даними абсолютної калібровки приладу за результатами аналізів стандартних розчинів (аналізований об'єм – 0,1 мкл.) хлоралканів в бензиловому спирті в діапазоні концентрацій 20÷1,0 мкг/мкл. Межа визначення складала 0,01 мкг/мг крові за відносної похибки 12%.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Початковою стадією метаболічних перетворень екзогенних хімічних чинників в організмі є стадія експозиції, під час якої відбувається розчинення активної речовини в сировотці крові за рахунок їх зворотнього іонно-асоціативного комплексоутворення з сировоточним альбуміном за участі диполь-дипольних, іон-дипольних взаємодій та водневого зв'язку. Надалі, в результаті переносу ксенобіотиків кров'ю, настає стадія їх поглинання та розподілу в органах та тканинах

організму, за якою слідує цитохром Р-450 – залежне окислення екзогенних чинників молекулярним киснем, яке відбувається переважно в печінці. Заключною стадією цього процесу є екскреція окислених субстратів у вигляді кон'югатів. Цей розподіл є умовним, оскільки, ці стадії протікають взаємозв'язано і паралельно [8-11].

Кінетика екзогенних хімічних чинників в крові є одним із показових моментів їх токсичних характеристик. Однак, вона є далеко неповною, оскільки не відображає глибини метаболічної активації ксенобіотиків, що пов'язана з утворенням із порівняно інертних ксенобіотиків реактивних метаболітів, здатних до взаємодії з активними центрами білкових молекул [12] з витікаючими звідси трагічними для організму наслідками.

В таблиці 1 приведені дані про кінетику виведення з крові білих мишей домінуючих у кількісному відношенні в продуктах горіння ПВХ-матеріала хлоралканів.

Таблиця 1. Зміна концентрацій хлоралканів (мг/кг) у крові білих мишей в постекспозиційний період інгальованого затруєння продуктами горіння полівінілхлоридного матеріалу.

Сполуки	С, мг/м <sup>3</sup> (Н, г/м <sup>3</sup> )	Час елімінації, години					
		0	6	30	54	78	102
		Концентрація в крові, мг/кг					
Дихлоретан (1,2)	11 150±52 (60 г/м <sup>3</sup> )	42,3 ±1,6	40,1±1,17	29,3±0,54	15,3±1,8	4,7±0,35	0,4±0,02
	16 700±87 (80 г/м <sup>3</sup> )	61,4±2,1	59,3±0,89	50,1±1,40	36,3±1,4	21,4±2,1	10,8±1,3
	18 560±38 (100 г/м <sup>3</sup> )	67,3±1,8	64,4±1,26	54,0±0,21	40,2±1,9	25,2±1,8	13,6±1,2
Ізобутил хлорид	456±15 (60 г/м <sup>3</sup> )	2,1±0,18	1,4±0,07	0,0	0,0	0,0	0,0
	625±15 (80 г/м <sup>3</sup> )	2,7±0,21	2,0±0,12	0,0	0,0	0,0	0,0
	780±17 (100 г/м <sup>3</sup> )	3,4±0,23	2,6±0,14	0,0	0,0	0,0	0,0
1-хлорпропан	670±23 (60 г/м <sup>3</sup> )	1,5±0,09	1,3±0,09	0,4±0,03	0,0	0,0	0,0
	798±12 (80 г/м <sup>3</sup> )	1,8±0,03	1,6±0,21	0,0	0,0	0,0	0,0
	978±24 (100 г/м <sup>3</sup> )	2,3±0,01	2,1±0,05	1,1±0,04	0,2±0,03	0,0	0,0

Графічний аналіз залежності зміни концентрації від постекспозиційного терміну інгальційного затруєння свідчить про те, що

вона має експоненціальний характер і підкоряється кінетичному рівнянню першого порядку:

$$C_{\tau} = C_0 e^{-K\tau}, \quad (1)$$

де,  $\tau$  – час виведення, години;

$C_0$  та  $C$  – початкова та залишкова концентрації;

$K$  – константа виведення.

Як свідчать дані таблиці 2, для різних концентрацій хлоралканів в парогазовій суміші терміни їх напіввиведення ( $t_{0,5}$ ) з крові є непостійними величинами. Це вказує на те,

що кінетика виведення галогеналканів з крові носить концентраційно-залежний характер.

Таблиця 2. Залежність часу напіввиведення ( $t_{0,5}$ ) хлоралканів із крові білих мишей при їх інгальованому затруєнні продуктами горіння полівінілхлоридного матеріалу від його насиченості ( $H$ ).

Насиченість, г/м <sup>3</sup>	H, г/м <sup>3</sup> – 60	H, г/м <sup>3</sup> – 80	H, г/м <sup>3</sup> – 100
Дихлоретан (1,2)			
$C_{\text{пгс}}, \text{мг/м}^3$	11 150±52	16 700±87	18 560±38
$t_{0,5}$ , години	112.4	194.5	213.4
Ізобутилхлорид			
$C_{\text{пгс}}, \text{мг/м}^3$	456±15	625±15	780±17
$t_{0,5}$ , години	18.2	22.7	27.1
1-хлорпропан			
$C_{\text{пгс}}, \text{мг/м}^3$	670±23	798±12	978±24
$t_{0,5}$ , години	42.3	52.1	66.5

Примітка.  $C_{\text{пгс}}, \text{мг/м}^3$  – концентрація алоралканів в парогазовій суміші продуктів горіння.

Причому, ця залежність є експоненціально наростаючою – зі збільшенням концентрації галогеналканів в повітряній суміші кінетичні характеристики їх виведення з крові зростають за експоненціальною залежністю.

Концентраційно-залежна кінетика виведення вказує на кумуляційний характер поведінки хімічних чинників в організмі [13].

Залежність часу напіввиведення хлоралканів з крові від їх концентрації в парогазовій суміші може бути охарактеризована таким показником, як кінетичний концентраційний коефіцієнт ( $k$ ). За фізичним змістом він відповідає зміні часу напіввиведення зі зміною концентрації галогеналканів ( $C_{\text{пгс}}$ ) в паро-газовій суміші продуктів горіння і ви-

значається як тангенс кута нахилу прямої в координатах  $C_{\text{пгс}} - \ln t_{0,5}$ .

Аналіз зв'язку кінетичних параметрів виведення хлоралканів з крові з їх фізико-хімічними константами свідчить про те, що вони знаходяться в зворотній експоненціальній залежності від їх молекулярної ваги та температури кипіння – з їх зменшенням вони наростають. Це можна пояснити здатністю цих сполук до розчинення в ліпідах, яка збільшується зі зростанням молекулярної ваги та їх температури кипіння, а також з їх спроможністю до утворення іонно-асоціативних комплексів з білками сироваточного альбуміну, яка наростає за рахунок полярності (дипольних моментів). Доказом цьому є прямий зв'язок між розрахованими нами константами розподілу хлоралканів між кров'ю і повітрям ( $K_p$ ).

Таблиця 3. Токсикокінетичні параметри та фізико-хімічні константи хлоралканів.

Хлоралкани	М.в.	Т кип.	I, eВ	$\mu$	Кр	k
Дихлоретан (1,2)	98,97	83,7	9,70	2,18	0,018	0,014
Ізобутилхлорид	92,57	68,9	10,13	2,12	0,013	0,027
1-хлорпропан	78,54	46,4	10,70	2,10	0,011	0,081

де, М.в. – молекулярна вага;

М.в. – температура кипіння, °С;

I – потенціала іонізації, eВ;

$\mu$  – дипольні моменти, дебаї;

Кр – кров/повітря, розрахована як співвідношення концентрації концентрації хлоралканів в крові (мг/л) до їх концентрації в повітрі (мг/м<sup>3</sup>);

k – концентраційна кінетична константа виведення.

Тривала затримка хлоралканів в організмі в постекспозиційний період інгаляційного затруєння організму під час пожеж супроводжується їх метаболічним перетворенням в більш токсичні продукти, що обумовлює порушення рівноваги в "прооксидантно-антиоксидантній" системі захисту організму і викликає ферментну дезорганізацію. Як показано за результатами попередніх токсикологічних досліджень, виконаних різними авторами в попередні роки, при цьому наростають активності глюкозо-6-фосфатази, арилфосфатази та АТФ-ази. Наступає дезорганізація в функції печінки: наростають кількість та розміри гепатоцитів, зміни в мембранних структурах, зростає концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти в мітохондріях і лізосомах печінки [1-4,14].

Проведені нами дослідження виконані в умовах, близьких до реальних. Кількісні рівні дії хімічних чинників, які досліджувались в експерименті здатні викликати загибель організму. Однак, за цих умов, здатність до виживання високорганізованих біологічних систем залишається високою. Спроби дати відповідь на це запитання були зроблені ще на початку вивчення проблеми небезпеки горіння полімерних та синтетичних матеріалів.

Свого часу, одним з авторів цієї статті було показано, що за умов гіпоксії, обумовленої вигорянням кисню при пожежі та інгаляційного затруєння організму комплексом продуктів горіння полімерних матеріалів, спостерігається різке зростання напруги кисню в м'язах піддослідних лабораторних тва-

рин, наростання мітохондріального дихання та окислювального фосфорилування в тканинах печінки і мозку [15]. Причому, відповідь організму на дію цього фактора була стереотипною – незалежно від типу полімерного будівельного матеріалу напруга кисню в м'язах наростала до 40%, а мітохондріальне дихання та окислювальне фосфорилування до 25% та 30% відповідно. Тоді було зроблено висновок про те, що у відповідь на дію цих факторів в організмі формується адаптаційний синдром – новий тип кисневого гомеостазу, який підтримує життєдіяльність організму в екстремальних умовах. Однак, механізм його формування був тоді ще незрозумілим.

Відповідь не це можна дати тільки сьогодні, коли з'явилась серія робіт про роль активних форм кисню (АФК) у біологічних системах [16-19].

Активні форми кисню – синглетний кисень  $O_2^-$  та супероксидний аніон  $O_2^{2-}$  є невід'ємними складовими кисневого метаболізму і генеруються в прооксидантній системі з молекулярного кисню при протіканні в організмі окисно-відновних реакцій.

За нормальних фізіологічних умов руйнуюча здатність АФК нейтралізується антиоксидантною системою (аскорбінова кислота, статеві гормони, вітаміни і т.д.)

В екстремальних умовах у відповідь на атаку молекул та надмолекул клітин організму екзогенними хімічними чинниками першою реагує адренал-симпатична система, яка активує їх мікросомальне кисеньзалежне окислення, що викликає надмірну ге-

нерацію АФК, які запускають реакції перекисного окислення ліпідів, що обумовлює продуктування ендogenous кисню. За цих умов зростає інтенсивність окисно-відновних процесів у мітохондріях, що призводить до утилізації кисневих продуктів ПОЛ, які включаючись в енергетичний обмін, можуть забезпечувати компенсацію енергетичного дефіциту і відновлення синтезу речовин та стабілізаторів ліпопротеїдних структур.

Таким чином формується оптимальна активність вільнорадикальних реакцій організму і мобілізуються його енергетичні ресурси. За рахунок ендogenous кисню під-

тримується кисневий гомеостаз, що призводить до синтезу макроергічних інтермедіатів та активного анаболічного обміну, який підтримує високу ефективність антиоксидантного захисту при дії токсичного фактора.

Проведені нами дослідження, в значній мірі, мають фундаментальне спрямування, однак, їхні результати лежать в практичній площині. За реальних умов пожежі інгаляційне затруєння організму значно ширшим спектром хімічних токсичних чинників супроводжується значно акцентованим пригніченням гомеостатичних регулюючих систем організму, на відновлення яких потрібний тривалий час [20].

### Висновки

- з метою вивчення кінетики виведення хлорованих парафінових вуглеводнів з крові білих мишей проведено їх інгальоване упродовж 30 хвилин затруєння продуктами горіння полівінілхлоридного будівельного матеріалу за його реальної насиченості в приміщеннях будівель;
- встановлено, що зниження концентрацій хлорованих парафінових вуглеводнів в крові білих мишей в постекспозиційний термін інгаляційного затруєння має експоненціальну залежність і підкоряється кінетичному рівнянню першого порядку;
- показано, що кінетика виведення галогеналканів з крові носить концентраційно-залежний характер. Ця залежність є експоненціальною – зі збільшенням концентрації галогеналканів в повітряній суміші кінетичні характеристики їх виведення з крові зростають за експоненціальною залежністю;
- кінетичні параметри виведення хлоралканів з крові знаходяться у зворотній експоненціальній залежності від їх молекулярної ваги та температури кипіння – з їх зменшенням вони наростають, що пояснюється здатністю цих сполук до розчинення в ліпідах, яка збільшується зі зростанням молекулярної ваги та їх температури кипіння, а також з їх спроможністю до утворення іонно-асоціативних комплексів з білками сироваточного альбуміну, яка наростає за рахунок полярності ;
- зроблено висновок про те, що хронічне отруєння організму в постекспозиційний період інгаляційного затруєння під час пожеж, обумовлене тривалою затримкою хлоралканів (більше 200 годин), яка супроводжується їх метаболічними перетвореннями в більш токсичні продукти та обумовлює порушення рівноваги в "прооксидантно-антиоксидантній" системі захисту організму;
- на основі власних та літературних даних розглянуто механізм формування кисневого гомеостазу організму в умовах хімічного стресу та гіпоксії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бандман А.Л. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галегенпроизводные углеводородов; Справ. изд. /А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова и др.; Под ред. В.А. Филова и др. –Л.: Химия, –1990. –732 с.
2. Сопиков Н.Ф. Изучение поступления, распределения и выведения дихлорэтана у крыс. /Н.Ф. Сопиков, А.И. Горшунова //Гиг. труда и проф. заболевания. –1979. –№4. –С. 36-40.
3. Уланова И.П. и др. //Токсикология новых промышленных химических веществ. –М. –1963, –Вып.5. –С. 80-89.

4. Yllner S. Metabolism of 1,2-dichloroethane  $^{41}\text{C}$  in the mouse. /S. Yllner //Acta pharmacol. toxicol. –1971. –V.30. –P. 257-265.
5. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения. ГОСТ 12.1.044-89. ССБТ. –М.: Изд. стандартов, –1990.
6. Ляшенко В.И. Флеш-десорбция – альтернатива существующим способам извлечения органических микропримесей из сорбентов при газохроматографическом анализе загрязненного воздуха. /В.И. Ляшенко, В.Н. Чекаль //Гиг. и сан. –1991. –№4. –С. 78-79.
7. Uehori R. Screening of volatile compounds present in human blood using retention indices in gas chromatography. /R. Uehori, T. Nagata, K. Kimura et all. //J. Chromatogr. –1987. –V.411. –P. 251-257.
8. Boyd N.M. Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: rols of metabolic activation. /N.M. Boyd //CRC Crit. Rev. Toxicol. –1980. –V.7, –№2. –P. 103-176.
9. Harman A. Induction of microsomal drug metabolism in man and the rat by exposure to petroleum. /A. Harman, D. Frewin, B. Priestly. //Brit. J. Industr. Mod. –1981. –V.38, –№1. –P. 91-97.
10. Метелица Д.И. Активация кислорода ферментными системами. –М.: Наука, –1982. –224 с.
11. Ляхович В.В. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. /В.В. Ляхович, И.Б. Цырлов–Новосибирск: Наука, –1981. –187 с.
12. Ляшенко В.І. До концепції "окисної кумуляції" ксенобіотиків в організмі. /В.І. Ляшенко //Гіг. нас. місць. –Вип.47. –Київ. –2007. –С. 183-187.
13. Piotrowski J. Certain problems in the kinetics of excretion of industrial poisons. /J. Piotrowski //Med.Pracy. –1963. –V.13. –P.273-276.
14. Меркурьева Р.В. и др. Медико-биологические исследования в гигиене. –М.: –1986. –366 с.
15. Чекаль В.Н. Гигиенические основы регламентации применения полимерных материалов в строительстве. //Автореф. дисс. док.мед.наук. –Киев, –1980. –34 с.
16. Kahl R. Influence of antioxidants on the concentration of oxyferro cytochrome P-450 and on the formation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in rat liver microsomes. /R. Kahl, A. Hildebrand. //Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. –1983. –V.322, Suppl. –109 p.
17. Kappus H. Toxic drug effect associated with oxygen metabolism redox cycling and lipid peroxidation. /H. Kappus, H. Sies //Experientia. –1981. –V.37, –№12. –P. 1233-1241.
18. Hassan M., Fridovich I. Superoxide dismutases. Detoxication of a free radical. –In. Enzymatis Basis of Detoxication /Ed W. Jakoby N.Y, London, Toronto, Sydney; San Francisco, –1980, –V.1. –P. 311-332.
19. Єлісєєва О.П. Вплив низькомолекулярних жирних кислот С7-С9 на енергетичні і синтетичні процеси в організмі тварин. //Автореф. дис. канд. біол. наук. –Львів, –1996. –24 с.
20. Hansen S. Screening for toxic effects on interspecies interactions: a mechanistic or an empirical approach? /S. Hansen. //Arch. Environ. Contam. Toxicol. –1981. –V.10, –№5. –P. 597-603.

УДК: 616.15:612.017-092.9-0.99:543.39

## **ВМІСТ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ТА ЦИТОКІНІВ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ В ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ**

*Щербань Н.Г., Наконечна О.А., Стеценко С.О., М'ясоєдов В.В., Маракушин Д.І.  
Харківський національний медичний університет*

Роботу виконано у Харківському національному медичному університеті в рамках наукової проблеми «Вивчення механізмів

біологічної дії простих поліефірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього