

Канд. биол. наук В. Н. Федянина, М. Н. Павленко,
канд. мед. наук Н. Г. Курышева, В. А. Копанев, Н. Ю. Громыкина

К ОЦЕНКЕ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ ТЕТРАХЛОРПРОПЕНА

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Изучению комплексного действия веществ в настоящее время уделяется большое внимание в связи с необходимостью интеграции гигиенического нормирования. Ввиду загрязнения тетрахлорпропеном (ТХП) различных объектов окружающей среды и возможности поступления его в организм одновременно с водой и воздухом требуется определение его комплексного действия.

Перед нами была поставлена задача в условиях эксперимента изучить комплексное влияние ТХП на организм животных. Беспородных белых крыс-самцов подвергали круглосуточному воздействию ТХП с одновременным ежедневным запаиванием водным раствором вещества. Исследовали уровни: $0,4 \pm 0,09$ мг/м³ + 0,1 мг/кг — пороговый и $0,04 \pm 0,002$ мг/м³ + 0,01 мг/кг — максимально недействующий (соответствующий ПДК) в хронических экспериментах при изолированном действии.

У крыс в течение 3 мес следили за массой тела, морфологическим составом крови, активностью ряда ферментов сыворотки крови (аланин- и аспартат-аминотрансферазы), протромбинообразовательной функцией печени, функциональным состоянием почек (по содержанию мочевой кислоты, хлоридов в сыворотке крови и моче), калий-натриевым обменом в эритроцитах, количеством β -липопротеидов в сыворотке. В конце опыта определяли содержание глюкозо-6-фосфатазы и гликогена в печени, а также аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

У другой группы животных в течение 4 мес изучали влияние вещества на состояние центральной нервной системы по ее способности к формированию условнорефлекторных связей и суммации импульсов (суммационно-пороговому показателю — СПП).

Сроки исследований предусматривали следующие: выработку условных рефлексов как при изолированном, так и комплексном действии проводили через 2 $\frac{1}{2}$ мес от начала интоксикации (В. Н. Федянина и соавт.), остальные показатели измеряли через 2 нед и каждый последующий месяц эксперимента.

Определение изоэффективных уровней и оценку характера комплексного действия осуществляли с помощью метода вероятностной оценки эффекта действия по совокупности тестов с применением критерия D² Махаланобиса (Б. Я. Экштат и соавт.; В. А. Копанев и О. П. Ударцева) и учета «процента эффекта» (Б. Я. Экштат и соавт.). Последний рассчитывали по числу изменившихся признаков в процентах от общего числа признаков.

Данные по вероятностной оценке оценивали по разработанному алгоритму и программе для БЭСМ-6. Фактические результаты сравнивали с ожидаемым аддитивным действием, которое рассчитывали по формуле, основанной на теории умножения вероятностей:

$$P_{\text{адд}} = 1 - (1 - P_1)(1 - P_2),$$

где P_1 и P_2 — вероятности эффекта действия (или относительные частоты «процента эффекта», выраженные в долях от единицы) при изолированном поступлении (перорально и ингаляционно).

Для оценки по вероятности эффекта необходимо соблюдение условий одинаковости ситуаций, для которых эти вероятности исчислены: одни и те же сроки исследований, одинаковое число и качество признаков, один и тот же вид и пол животных, динамика каждого показателя у каждого животного и др. При этом дозы и концентрации яда при комплексном действии должны быть равны таковым при изолированном поступлении в организм разными путями.

Комплексное действие указанными методами оценивали по показателям, которые отвечали требованию одинаковости ситуаций за весь период опыта в совокупности и отдельные сроки.

Наряду с другими исследованиями проводили цитогенетический анализ костного мозга крыс на обоих исследуемых уровнях в те же сроки. Критерием мутагенной активности являлась частота клеток с хромосомными aberrациями, регистрируемыми на стадии поздней анафазы и ранней телофазы митоза.

Как показали результаты исследования, нервная система в условиях длительного действия низких концентраций ТХП оказалась наиболее чувствительной, и указанные пороговые уровни при изолированном действии определены в основном по изменению ее состояния. Оценка комплексного действия по функциональному состоянию нервной системы представлена в табл. 1. Если исходить из полученного «процента эффекта», то можно констатировать некоторое ослабление комплексного действия ТХП по сравнению с изолированным.

Так, исследование условнорефлекторной деятельности показало, что если при ингаляционном воздействии изменялось 5, а при пероральном — 3 признака, то при комплексном — 4 из 8 исследуемых показателей (появление, закрепление, угашение, восстановление, процент выпадения положительного условного рефлекса, латентный период, сила рефлекса, интерсигнальные реакции).

Таблица 1

Оценка комплексного действия ТХП по состоянию центральной нервной системы за опытный период

Показатель	«Процент эффекта»			
	для 0,1 мг/кг	для 0,4 мг/м ³	для 0,1 мг/кг + 0,4 мг/м ³	
			ожидаемый	фактический
Условные рефлексы	37,5	62,5	77	50
СПП	83,5	33,4	89	50

То же самое наблюдалось и со стороны СПП: при поступлении с водой он достоверно отличался от контроля через 1/2, 1, 2 и 4 мес интоксикации, при круглосуточной ингаляционной заправке — через 3 и 4 мес, а при одновременном введении из обеих сред — через 1/2, 2 и 3 мес. При этом в качественном отношении характер влияния ТХП не менялся. При всех способах введения изменение условнорефлекторной деятельности характеризовалось ослаблением процессов как возбуждения, так и торможения. Со стороны СПП наблюдались фазовые изменения с превалированием снижения возбудимости нервной системы.

Анализируемые уровни изолированного воздействия ТХП (пороговые по влиянию на центральную нервную систему) в то же время не оказали значительного влияния на остальные изучаемые показатели (наблюдались одноразовые изменения нескольких признаков). При таком подходе эти уровни можно признать изоэффективными. При расчете же вероятности эффекта действия по всем срокам в совокупности выяснено, что оба уровня недействующие (если принять за пороговый уровень общепринятую в биологии величину 0,95), но степень недействия у них различна — 0,9 и 0,25, т. е. они неизоэффективны по данному критерию.

Одновременное поступление ТХП с водой и воздухом вызывало у крыс изменение наиболее лабильных показателей. Наблюдались фазовые колебания активности АЛТ, достоверно отличающиеся от контроля на 2, 3 и 4-м месяцах интоксикации, снижение содержания гликогена в печени, аскорбиновой кислоты в надпочечниках. В конце опыта у животных изменялось калий-натриевое соотношение в эритроцитах.

Как видно из табл. 2, результаты оценки динамики интоксикации обоими методами не противоречат друг другу и свидетельствуют о чередовании различных типов комплексного действия в разные изученные сроки, что можно объяснить соотношением адаптационных механизмов организма в каждый конкретный период интоксикации. Важное значение имеют также разнообразные временные зависимости эффектов при разных способах введения, а также состояние нервной системы, являю-

Таблица 2

Оценка комплексного действия ТХП по вероятностям эффекта действия (числитель) и «проценту эффекта» (знаменатель)

Срок	Доза (концентрация)				Оценка
	0,1 мг/кг	0,4 мг/м ³	0,1 мг/кг + 0,4 мг/м ³		
			ожидаемый эффект	фактический эффект	
2 нед	0,75	0,4	0,85	0,2	Ослабление
	9,0	0	9,0	9,0	Аддитивность
1 мес	0,5	0,4	0,7	0,35	Ослабление
	0	0	0	0	Аддитивность
2 мес	0,55	0,1	0,59	0,975	Усиление
	9,0	0	9,0	18,1	Усиление
3 мес	0,7	0,5	0,85	0,975	Аддитивность
	9,0	9,0	17,0	27,2	Усиление
По всем срокам	0,9	0,25	0,92	0,75	Ослабление
	7,3	2,3	9,0	12,7	Аддитивность

щейся одним из основных звеньев в формировании любой адаптационной реакции. Некоторые отличия в заключениях о типе действия связаны с тем, что применение вероятностной оценки эффекта ядов, по-видимому, дает возможность более точной характеристики комплексного действия.

Порядок чередования типов действия в течение всего эксперимента зависит также от исследуемых систем организма и набора показателей.

В конечном итоге за весь изученный период по вероятности эффекта действия можно констатировать некоторое ослабление комплексного действия по «проценту эффекта» — аддитивность. Результативные признаки, характеризующие только функциональное состояние нервной системы, свидетельствуют об ослаблении совместного действия вещества.

Можно думать, что ослабление эффекта связано с тем, что ТХП при различных путях введения имеет одинаковые точки приложения и действует на одни и те же ферментные системы, в связи с чем соединение, введенное перорально, попадает на «подготовленные» ферментные системы в период круглосуточного воздействия и не вызывает соответствующей реакции. В то же время это может происходить в результате разнонаправленных изменений при различных путях введения в данной временной точке.

При оценке информативности каждого из исследуемых признаков, что предусматривается в случае применения критерия D² Махаланобиса, не обнаружено возникновения какого-либо нового качества при комплексном действии по сравнению с изолированным. Это свидетельствует об одном механизме действия при всех исследуемых путях введения, отличие лишь в частоте проявления эффекта и его интенсивности.

ТХП при одновременном пероральном и ингаляционном воздействии на уровне сумм пороговых доз и концентраций, как и при изолированном действии, оказался слабым мутагеном. Только на 1-м месяце интоксикации наблюдалось небольшое увеличение количества хромосомных аберраций в клетках костного мозга подопытных крыс по сравнению с контрольными этого месяца (соответственно $3,5 \pm 0,31$ и $2,3 \pm 0,17$, $P < 0,05$), но уровень нарушений не выходил за пределы колебаний среднегодового контроля ($2,9 \pm 0,1$, $P > 0,05$).

При комплексном поступлении ТХП на уровне сумм ПДК для воды и атмосферного воздуха не отмечено изменений изученных систем и функций организма, что свидетельствует о надежности обобщенных регламентов и отсутствии эффекта потенцирования.

Следовательно, результаты, полученные при изучении комплексного действия, показывают, что поступление яда одновременно разными путями не является простым сложением доз (увеличением количества вещества). Это говорит о самостоятельности проблемы комплексного действия. Вместе с тем наличие ряда общих моментов с комбиниру-

ванным действием — чередование типа действия в процессе эксперимента, зависимость оценки действия от времени исследования и оцениваемой системы и др. (В. А. Копанев) — косвенным путем подтверждает правомерность применения для оценки комплексного действия методов, используемых при оценке комбинированного действия.

Выводы

1. Комплексное действие ТХП при одновременном поступлении с водой и воздухом на пороговых уровнях, определенных при изолированном влиянии, по совокупности всех показателей за весь период интоксикации приводит к ослаблению эффекта или его аддитивности (в зависимости от метода оценки и оцениваемой системы).

2. Динамика комплексного действия ТХП характеризуется чередованием различных типов влияния.

3. Расчет содержания ТХП в питьевой воде и атмосферном воздухе при комплексном нормировании можно проводить на основе принципа суммации.

ЛИТЕРАТУРА

Копанев В. А. — В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды и оздоровления условий труда при развитии крупных промышленных комплексов в Сибири. М., 1977, вып. 23, с. 166—167.
Копанев В. А., Ударцева О. П. — Там же, с. 168—169.
Федянина В. Н., Экштат Б. Я., Павленко М. Н. — Там же, с. 160—161.
Экштат Б. Я., Гинзбург Э. Х., Копанев В. А. — В кн.:

Гигиена труда и профилактика профессиональных заболеваний рабочих угольной и химической промышленности Сибири. М., 1977, вып. 24, с. 111—115.
Экштат Б. Я., Федянина В. Н., Павленко М. Н. — В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды и оздоровления условий труда при развитии крупных промышленных комплексов в Сибири. М., 1977, вып. 23, с. 45—48.

Поступила 20/III 1979 г.

EVALUATION OF EFFECTS FROM A COMPLEX EXPOSURE TO TETRACHLOROPROPENE

V. N. Fedianina, M. N. Pavlenko, N. G. Kurysheva, V. A. Kopanov,
and N. Yu. Gromykhina

Concomitant administration of tetrachloropropene to rats at threshold or subthreshold levels by two different routes (continuous inhalation and per os) resulted in effects that, depending on the method used to assess them and on the bodily system under study, were weaker than, or equal to the sum of, the effects recorded when the compound was

administered by only one of these routes. It is concluded that, in general, the principle of summation of effects is applicable in determining permissible levels of tetrachloropropene in drinking water and in atmospheric air with a view to setting a hygienic standard for complex exposures (i. e., by more than one route) to this chemical.