

**МОЗ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького
Лабораторія промислової токсикології**

**«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ»**

**Збірник наукових праць
Випуск десятий
Присвячується 80-річчю від Дня народження
професора М.Й Гжегоцького
та 25-річчю заснування
лабораторії промислової токсикології**

Редакційна колегія збірника "Актуальні проблеми профілактичної медицини":

доктор медичних наук, професор, **Луцик О.Д.** – проректор з наукової роботи, завідувач кафедри гістології та ембріології; головний редактор;

доктор медичних наук, професор **Андрющенко В.П.** – завідувач кафедри загальної хірургії;

доктор медичних наук, професор **Склярів Є.Я.** – завідувач кафедри терапії №1;

доктор медичних наук, професор, чл. кореспондент АМН ВШ України **Гжегоцький М.Р.** – перший проректор з науково-педагогічної роботи, завідувач кафедри нормальної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Гнатейко О.З.** – завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб;

доктор фармацевтичних наук, професор **Калинюк Т.Г.** – професор кафедри технології ліків з курсом промислової фармації;

доктор медичних наук, професор **Смоляр Н.І.** – професор кафедри стоматології дитячого віку;

доктор медичних наук, професор **Кузьмінов Б.П.** – завідувач ЦНДЛ і лабораторії промислової токсикології; заступник головного редактора;

кандидат біологічних наук **Зазуляк Т.С.** – ст. н. співробітник ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології.

ВЧИТЕЛЬ І НАСТАВНИК

Б.П. Кузьмінов

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*



Доктор медичних наук, професор Мечислав Йосипович Гжегоцький – ім'я цієї людини, засновника Львівської школи гігієнічної токсикології, учня видатного гігієніста професора Мартинюка В.З., відоме широким верствам гігієнічної спільноти не тільки в Україні, а й за її межами. Його наукові роботи, загальна кількість яких перевищувала 300, привертали увагу численних вчених колишнього Радянського Союзу та закордонних – з США, Англії, Німеччини, Бельгії.

Народився Мечислав Йосипович 27 липня 1932 року в селі Підліски Мостиського району Львівської області в сім'ї селянина. У 1957 році закінчив санітарно-гігієнічний факультет Львівського державного медичного інституту. Після закінчення Львівського медінституту працював головним державним санітарним лікарем м. Червонограда (1957-1961). У 1961 році Мечислав Йосипович вступив в аспірантуру при кафедрі загальної гігієни. Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата медичних



наук "Забруднення
рудникового повітря
тупикових вибоїв шахт
Львівсько-Волинського
вугільного басейну
підриривними газами (оксидом
вуглецю і діоксидом азоту)
та їх вплив на здоров'я
робітників" під науковим
керівництвом професора
Мартинюка В.З. була
захищена у 1964 році. З
жовтня місяця 1964 року
Мечислав Йосипович очолив
діяльність санітарно-
токсикологічного відділу
Центральної науково-



дослідної лабораторії Львівського медичного інституту. Наукові роботи молодого вченого в цей період були присвячені токсиколого-гігієнічній оцінці засобів захисту рослин, які впроваджувались в народне господарство. У 1969 році Мечислав Йосипович повернувся на кафедру загальної гігієни на посаду доцента і вже через рік блискуче захистив докторську дисертацію "Гігієнічна й токсикологічна характеристика хлоровмісних гербіцидів кореневої дії".

У 1973 році Мечиславу Йосиповичу було присвоєне вчене звання професора і обрано на посаду завідувача кафедри гігієни праці та комунальної гігієни. Методичні розробки практичних занять, апаратура, табличний фонд – цими питанням професор займався особисто. Всі лекції з профільної дисципліни він створив власноручно. Тексти їх були багато ілюстровані прикладами з практичної роботи Мечислава Йосиповича та матеріалам його власних досліджень. Цікаві практичні заняття викликали інтерес і велике бажання займатися цією наукою.

Професор Гжегоцький М.Й. зумів залучити до активних занять токсикологією молодих викладачів та студентів. Його зусиллями було створено студентський науковий гурток та науково-дослідний сектор, який активно почав займатися токсиколого-гігієнічними дослідженнями пестицидів вітчизняного та імпорного виробництва. За період 1977-1982 рр. було проведено наукове обґрунтування гранично допустимих концентрацій БМК (с.н.с. Пастушенко Т.В.), біоцину (с.н.с. Галушка О.І.), феназону (к.м.н. Михайлов К.Й.), полідазолу (к.м.н. Кузьмінов Б.П.), вініл фосфату (к.б.н. Іванова О.П.), рицину П (к.б.н. Чура Д.А.), борициду (к.м.н. Андрушевська О.П.). Спектр досліджень науково-дослідного сектора кафедри постійно розширювався (полімерні матеріали, змащувально-охолоджувальні рідини, поліграфічні матеріали), як і географія підприємств, що зверталися з пропозиціями провести токсиколого-

гігієнічні дослідження своєї продукції на етапі її впровадження в народне господарство (Інститут захисту рослин м. Москва, Шелковський хімзавод, Уфимський хімзавод, Свердловський хімзавод, Хімпром м. Волгоград). Враховуючи обсяг та перспективу подальших досліджень Мечислав Йосипович виступив з пропозицією створення в інституті окремого токсикологічного підрозділу – лабораторії промислової токсикології. Цю ідею підтримало керівництво інституту. Наказом ректора академіка М.П. Павловського за № 578 від 07.05.1987 року було створений самостійний підрозділ науково-дослідного сектора інституту і наданий йому статус лабораторії промислової токсикології.

Науковим керівником лабораторії, що розпочала займатися санітарно-гігієнічною оцінкою нових препаратів та нормуванням хімічних речовин в об'єктах довкілля, був призначений Мечислав Йосипович Гжегоцький.

Всього під керівництвом Мечислава Йосиповича розроблено та затверджено біля 100 гігієнічних регламентів хімічних речовин в об'єктах навколишнього середовища.

Упродовж 3-х років (1978-1981рр.) професор Гжегоцький М.Й. був деканом санітарно-гігієнічного факультету. Завжди допомагав студентам, що мали проблеми з проживанням, матеріальним забезпеченням, здоров'ям. Одночасно декана був надзвичайно вимогливим щодо дисципліни та успішності студентів, що було запорукою дотримання встановленого ним порядку на факультеті.

Мечислав Йосипович завжди пам'ятав своїх вчителів. Портрети академіка Л.І. Медведя та заслуженого діяча науки України проф. В.З. Мартинюка прикрашали його робочий кабінет.

За 35 років перебування в інституті Мечислав Йосипович дуже багато зробив для прогресу вітчизняної науки, підготовки спеціалістів, виховання молоді. Багато його планів, нажаль, лишились нереалізованими. Але започаткований професором М.Й. Гжегоцьким науковий напрямок продовжують його численні учні та створений Мечиславом Йосиповичем науковий підрозділ ЛНМУ – лабораторія промислової токсикології, якій у 2012 році виповнилося 25 років.

**ОСНОВНІ НАПРЯМКИ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ЦНДЛ ТА
ЛАБОРАТОРІЇ ПРОМИСЛОВОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ ЛНМУ ІМЕНІ
ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО ТА ЇХ ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ
(ДО 25-РІЧЧЯ ЗАСНУВАННЯ)**

Б.П. Кузьмінов, В.А. Туркіна

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

У 1987 р. при безпосередній участі та науковому керівництві професора, доктора медичних наук Мечислава Йосиповича Гжегоцького був створений новий науковий підрозділ Львівського медичного університету – лабораторія промислової токсикології. На її базі втілювали розпочатий на кафедрі загальної гігієни у 60–70 рр. минулого сторіччя новий напрямок наукових досліджень з токсиколого-гігієнічної оцінки пестицидів. Дослідження в перші роки існування лабораторії здійснювалось у невеликих приміщеннях з обмеженою базою устаткування. Але не дивлячись на труднощі періоду становлення, колективом лабораторії проводились у широкому обсязі експериментальні дослідження токсичності цілого ряду пестицидів, а саме похідних бензімідазолу, дитіокарбаматів та комбінованих препаратів на їх основі, а також фосфорорганічних сполук.

Отримані в ході науково-дослідних робіт дані по токсичності бензімідазолів узагальнені у роботі "Гигиеническое нормирование производных бензимидазола и их биологическая эффективность" [1].

Роботи по нормуванню полікарбацину та комбінованих препаратів на його основі (полідазол, арцерид, борицид) стали практичною ілюстрацією необхідності оцінки характеру комбінованої дії таких препаратів на всіх етапах токсикологічного експерименту. Результати даного напрямку досліджень лягли в основу дисертаційних робіт на здобуття кандидатського ступеня, які були успішно захищені.

Були розроблені та затверджені гігієнічні регламенти допустимого вмісту у повітрі робочої зони диметилфосфіту та біс-фосфіту [2; 3]. Застосування аналітичних методів дозволило визначити гігієнічний норматив вмісту у повітрі робочої зони о-метил-етилхлортіофосфату за аналогією з близькими за хімічною структурою сполуками [4].

В той же час, в практику лабораторії впроваджувались математичні методи дослідження. Застосовуючи теоретичні досягнення токсикології та аналізуючи дані про параметри токсичності близьких за хімічною будовою сполук, за допомогою розрахункових методів була обґрунтована ГДК о-хлорбензосульфохлориду у повітрі робочої зони [5].

З 1990 р. лабораторію очолює с.н.с. Кузьмінов Б.П. У 1989 р. він успішно захистив кандидатську дисертацію на тему "Токсикология нового пестицида полидазола и его компонентов (экспериментальные данные к

сравнительной гигиенической оценке и нормированию)", в 2007 році – докторську дисертацію на тему: „Хімічна небезпека у сучасному поліграфічному виробництві як гігієнічна проблема”. Під його керівництвом формувався кваліфікований колектив однодумців, який продовжував розвивати розпочатий напрямок досліджень, а також вирішувати прикладні задачі токсиколого-гігієнічної експертизи.

Лабораторія згодом стала оснащена сучасними приладами високої чутливості, а саме: полярограф ПУ-1, фотоелектроколориметри (КФК-2, КФК-2МП, КФК-3), спектрофотометр СФ-46, хроматограф ЛХМ-80, атомний спектрофотометр С-115 М1

Набутий досвід експериментальних робіт дозволив на основі всебічного вивчення характеру та направленості дії розробити та затвердити ГДК синтетичних перитроїдів імпортного виробництва (аріво) та вітчизняного (перметрин та циперментрин) у різних середовищах (повітрі робочої зони, атмосферному повітрі та воді водоймищ), а також гігієнічні нормативи у повітрі робочої зони комбінованих пестицидів на основі полікарбацину [6; 7].

В останнє десятиріччя науково-практичної діяльності лабораторії отримали розвиток дослідження полімерних композицій для поліграфічної промисловості [8], будівельного призначення [9], полімервмісних матеріалів, що застосовуються у виробництві меблів [11], а також тих, що використовують у дитячих підгузниках [10]. Отримані в ході комплексних токсиколого-гігієнічних досліджень даних матеріалів, результати свідчать, що переважаюча більшість композицій володіють алергенністю різного ступеня вираженості. З врахуванням все більш зростаючої алергізації населення і збільшення обсягів полімерної продукції, аспекти вивчення алергенних властивостей даних матеріалів набувають все більшого значення [12].

Поглиблене вивчення особливої групи полімерних матеріалів – лакофарбових виробів та отримані результати дозволили, у тісній співпраці з науковцями Одеського інституту медицини транспорту, Інституту медицини праці (м. Київ), Інституту гігієни та медичної екології (м. Київ) розробити та затвердити у 2001 р. методичні вказівки "Гігієнічна регламентація лакофарбових матеріалів, призначених для застосування у будівництві" [13]. За результатами досліджень н.с. Туркіною В.А. у 2003 р. була захищена кандидатська дисертація на тему «Гігієнічна регламентація лакофарбових матеріалів, призначених для застосування в будівництві (умови праці, критерії безпеки, класифікація, контроль)».

За результатами токсиколого-гігієнічних досліджень сучасних поліграфічних матеріалів та особливостей їх професійного застосування було видано у 2007 р. довідковий посібник «Шкідливі фактори поліграфічного виробництва. Гігієнічні нормативи. Методи контролю» [14], у 2008 р. – навчальний посібник «Охорона праці в поліграфічній промисловості: проблеми гігієни праці та виробничої санітарії» [15] та у

2010 р. монографію Б.П. Кузьміна «Гігієнічна характеристика сучасного видавничо-поліграфічного комплексу» [16].

Проблематика гігієнічного регламентування полімерних матеріалів освітлена у роботах наукових співробітників лабораторії та оформлена у кандидатських дисертаціях, які були успішно захищені – с.н.с. Зазуляк Т.С. «Гігієнічне обґрунтування критеріїв безпеки для здоров'я дитини підгузників, виготовлених на основі полімерних матеріалів» (2007 р.), Брейдак Ю.Г. «Гігієнічна регламентація полімервмісних матеріалів для виробництва корпусних меблів» (2010 р.).

З 2005 р. в лабораторії працюють над новим напрямком досліджень – регламентування хімічних речовин у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств. На даний час затверджені нормативи для L-лізину есцинату (ГДК $2,0 \text{ мг/м}^3$, а, III кл. небезпеки, з позначкою «+»), ціанкобаламіну (ГДК $0,05 \text{ мг/м}^3$, а, I кл. небезпеки, з позначкою «+»), вісмуту лимоннокислого (ГДК $1,0 \text{ мг/м}^3$, а, II кл. небезпеки, з позначкою «+»), прокаїну гідрохлориду (ГДК $0,5 \text{ мг/м}^3$, а, II кл. небезпеки, А), дифенілгідраміну гідрохлориду (ОБРВ $0,2 \text{ мг/м}^3$, а, з позначкою «+»).

Не дивлячись на широке клінічне випробування L-лізину есцинату, вперше співробітниками лабораторії було встановлено характер біологічної дії L-лізину есцинату у інгаляційних експериментах, який полягав у переважному впливі на сечовидільну систему. Крім того, відмічено достовірне збільшення циркулюючих імунних комплексів в умовах інгаляційного дослідження [17].

Також під час проведення експериментів з метою нормування широковідомого препарату ціанкобаламін (вітамін B_{12}) у повітрі робочої зони було встановлено, що при потрапленні на шкіру він спричиняє резорбтивно-токсичну та слабку місцево-подразнюючу дію. При нанесенні на слизові оболонки здійснює слабку подразнюючу дію [18].

Клопітка експериментальна робота колективу лабораторії та застосування сучасних лабораторних та розрахункових методів досліджень дозволила виявити закономірності токсичного впливу вісмуту лимоннокислого на організм людини та обґрунтувати його норматив у повітрі робочої зони. Встановлено, що за критерієм гострої пероральної токсичності вісмут лимоннокислий відноситься до IV класу небезпеки (ГОСТ 12.1.007-76). Виразених розбіжностей у варіабельності видової та статевої чутливості не виявлено. Препарат викликає різко виражену подразнюючу дію на слизові оболонки. Шкірно-резорбтивний та місцево-подразнюючий ефект при нанесенні на шкіру відсутні. Поріг гострої інгаляційної дії (Lim_{ac}) по загально-токсичному ефекту встановлений на рівні $452,2 \text{ мг/м}^3$. Стандартизований коефіцієнт кумуляції складає 2,41, що свідчить про сильну кумулятивну активність за класифікацією Б.М. Штабського. Алергенні властивості не виявлено. Враховуючи параметри токсичності вісмуту та його неорганічних сполук, параметри токсичності вісмуту лимоннокислого та розрахункові величини ГДК

допустимий вміст в повітрі робочої зони вісмуту лимоннокислого затверджено на рівні $1,0 \text{ мг/м}^3$, аерозоль, II клас небезпеки [19].

Для дифенгідраміну гідрохлориду встановлена виражена видова чутливість тварин, статеву – слабо виражена. При потраплянні на шкіру препарат спричиняє резорбтивно-токсичну та слабку місцево-подразнювальну дію. При нанесенні на слизові оболонки здійснює виражену пошкоджувальну дію. Кумулятивні властивості при багаторазовому внутрішньошлунковому введенні слабовиражені. Алергенна дія дифенгідраміну гідрохлориду в дослідках на тваринах не виявлена, але є ймовірність формування алергічних реакцій (враховуючи результати власних досліджень та літературні дані). Цей факт на даний час поглиблено вивчається.

Проведеними дослідженнями встановлено, що прокаїну гідрохлорид за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 3 класу небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76. Видова чутливість виражена сильно, статеву – слабо. Прокаїну гідрохлорид при потраплянні на шкіру спричиняє слабку місцево-подразнюючу дію, при нанесенні на слизові оболонки – виявляє середньовиражену подразнювальну дію. Кумулятивні властивості при багаторазовому внутрішньошлунковому введенні слабовиражені. Поріг гострої дії препарату (Lim_{ac}) для білих щурів при інгаляційному шляху надходження становить 50 мг/м^3 . Препарат прокаїну гідрохлорид викликає алергенну перебудову організму [20].

Активна діяльність фізико-хімічного сектору лабораторії дозволила розробити, атестувати та затвердити методики виконання вимірювань масових концентрацій речовин у повітряному середовищі, а саме: амоксициліну тригідрату, аспаргінової кислоти, ціанокобаламіну, гентаміцину сульфату, димедролу (дифенілгідраміну гідрохлориду), ксантинолу нікотинату, L-лізину есцинату, лоратадину, новокаїну (прокаїну гідрохлориду) [21; 22; 23; 24].

Даний напрямок наукових досліджень отримав продовження у роботах з наукового обґрунтування гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони лоратадину, дезлоратадину, етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти, антраљу, які проводяться у лабораторії на даних час.

З 1997 р. спільно з кафедрою загальної гігієни лабораторія видає збірку наукових робіт "Актуальні проблеми токсикології і гігієни". Перше видання збірки з нагоди 10-річчя лабораторії присвячено пам'яті засновника лабораторії професора М.Й. Гжегоцького. У збірці представлені матеріали з питань теоретичних основ нормування небезпечних хімічних факторів виробничого середовища, практичні результати регламентаційних робіт та методи профілактики впливу шкідливих чинників, а також наукові праці, присвячені впливу чинників довкілля на здоров'я населення та організації медичної освіти, науки та здоров'я.

Лабораторія здійснює фінансову та організаційну підтримку у проведенні наукових семінарів, конференцій, публікацій робіт, які присвячені проблемам гігієни і токсикології. У 2000 р. на базі лабораторії під егідою МОЗ України проведено семінар "Методи прискореного регламентування шкідливих хімічних сполук". Співробітники беруть активну участь у наукових конференціях, з'їздах не тільки в Україні, але і за кордоном. Результати досліджень, які проводяться у підрозділі, публікуються у фахових виданнях України, Росії, Білорусі, Польщі, Словаччини, Туреччини.

На даний час структуру лабораторії складають 6 секторів: методичний, фізико-хімічних, радіометричних, токсикологічних, біохімічних та мікробіологічних досліджень. До наукового штату лабораторії входять 19 співробітників, з них один доктор медичних наук, 2 кандидати медичних наук, 2 кандидати біологічних наук, 1 кандидат хімічних наук. Постійно поповнюється та оновлюється матеріально-технічна база лабораторії. За останні роки було придбане сучасне аналітичне лабораторне обладнання. Для впровадження новітніх методик імунологічних досліджень з метою вдосконалення та поглиблення токсикологічних досліджень в лабораторії використовується аналізатор імуноферментний мікростриповий GBS-STAT FAX 303 Plus. Також при проведенні експертних робіт застосовується обладнання, що дозволяє розширити спектр досліджень, а саме аналізатор вольтамперометричний АВА-3 з автоматизованим мінералізатором «Темос-експрес». Придбання та освоєння нових приладів з контролю фізичних факторів (анемометр Testo 405, термогігрометр Testo 610) дозволяє всебічно оцінити динаміку та внесок фізичних факторів у формування робочого середовища.

Лабораторія атестована МОЗ України на право проведення токсиколого-гігієнічних, медико-біологічних та інших досліджень щодо безпеки продукції для здоров'я людини, акредитована МОЗ України на право проведення досліджень із гігієнічного регламентування потенційно небезпечних факторів хімічного, біологічного та фізичного походження та акредитована Держстандартом України на технічну компетентність і незалежність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гигиеническое нормирование производных бензимидазола и их биологическая эффективность / Б.П. Кузьминов, Т.К. Никитенко, В.И. Абеленцев, С.С. Кукаленко. – М. :НИИТЭХИМ, 1988. – 39с. – (Обзор инф. сер."Химическая защита растений").
2. Гигиеническая регламентация бис-фосфита в воздухе рабочей зоны / Б.П. Кузьминов, Т.И. Шарова, В.Р. Кокот и др.//Гиг. и сан. – 1986 – № 8 – С. 56-57.

3. Экспериментальные данные к гигиенической регламентации диметилфосфита в воздухе рабочей зоны./ Б.П. Кузьминов, В.Р. Кокот, Т.И. Шарова и др.//Гигиена труда и проф.заболевания – 1992 – №4 – С.22-23.
4. Обоснование предельно допустимой концентрации о-метил-о-этилтиофосфата в воздухе рабочей зоны / М.Й. Гжегоцкий, Б.П. Кузьминов, Т.И. Шарова и др.//Гигиена труда и проф.заболевания – 1987 – №6 – С. 57-58.
5. К токсиколого-гигиенической характеристике о-хлорбензолсульфохлорида / Д.А. Чура, Я.Д. Павлюк, А.Д. Видзиш, Б.П. Кузьминов // Гиг.и сан. – 1989 – №4 – С. 72-73.
6. Токсикологическая характеристика комбинированных пестицидов на основе поликарбацина / Гжегоцкий М.Й., Кузьминов Б.П., Кокот В.Р., Жук С.Ш. // Гигиена труда и про-фессиональные заболевания. – 1987. – №8. – С. 51-52.
7. Итоги токсикологи-ческой оценки новых отечественных синтетических пиретроидов циперметрина и перметрина и их препаративных форм / Галушка А.И., Кокот В.Р., Чура Д.А. // Современные проблемы гигиены, экологии и охраны здоровья. Тезисы докладов V съезда гигиенистов Украины. – Киев, 1991. – С. 25.
8. Кузьминов Б.П. Гігієнічний моніторинг сучасного видавничо-поліграфічного комплексу Український журнал з проблем медицини праці. – 2005. – №2. – С. 23-27.
9. Методические принципы оценки строительных полимерных материалов / Б.П. Кузьминов, В.А. Туркина, О.І. Галушка, Л.М. Шафран и др. // Сб. научн. Трудов к 75-летию НИИ санитарии и гигиены. В 2-х томах. – РУПП барановическая укрупненная типография. – 2002. – Т. 1. – С.491-492.
10. Методичний підхід до оцінки одноразових засобів особистої гігієни / Б.П. Кузьминов, Н. С. Полька, О. І. Галушка та ін. // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. – 2003. – С. 71-72.
11. Кузьминов, Б.П. Корпусні меблі як джерело хімічного забруднення повітряного середовища житла / Б.П. Кузьминов, Ю.Г. Брейдак, Т.С. Зазуляк // Медичні перспективи – 2007 – №4 – С. 103-10.
12. Kuzminov, B. Problem of allergy in ecotoxicology polimeric material / B. Kuzminov, L. Shafran, V. Turkina // Envirinmental International – 2003 - V. 28. – P. 699-702.
13. Гігієнічна регламентація лакофарбових матеріалів, призначених для застосування у будівництві. Методичні вказівки МВ 8.8.2.4-097-02 – МОЗ України Головне санепідуправління МОЗ України, 2003. – 30 с.
14. Рудник М.П. Шкідливі фактори поліграфічного виробництва. Гігієнічні нормативи. Методи контролю: Довідниковий посібник / М.П. Рудник, Б.П. Кузьминов. – Львів: ВАТ «УНДІПП ім.. Т.Г. Шевченка, 2007. – 272 с.

15. Кузьмінов, Б. П. Охорона праці в поліграфічній промисловості: проблеми гігієни праці та виробничої санітарії [Текст] : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / Б. П. Кузьмінов, О. В. Мельников. – Львів : Укр. акад. друкарства, 2008. – 126 с.
16. Кузьмінов, Борис Павлович Гігієнічна характеристика сучасного видавничо-поліграфічного комплексу. – Львів: Українська академія друкарства, 2010. – 287 с.
17. Кузьмінов Б.П. Обґрунтування орієнтовно-безпечного рівня впливу L-лізину есцинату у повітрі робочої зони / Б.П. Кузьмінов, І.О. Грушка, Т.С. Зазуляк // Вестник гигиены и эпидемиологии – 2009.- Т.13.- №1. – С.143-146.
18. Кузьмінов Б.П. Обґрунтування гранично допустимої концентрації ціанкобаламіну в повітрі робочої зони / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, І.О. Грушка // Современные проблемы токсикологи – 2008 – №2. – С. 17-19.
19. Гігієнічна регламентація вісмуту лимоннокислого у повітрі робочої зони виробничих приміщень / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, І.О. Негтегаєв та ін. // Современные проблемы токсикологии – 2010 – №4 – С. 48-50.
20. Галушка, Олександр Іванович Обґрунтування гранично-допустимої концентрації прокаїну гідро хлориду (новокаїну) у повітрі робочої зони // Зб. наук. праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини» – 2011 р. – Вип. 9 – С. 90-96.
21. Кузьмінов Б.П. Фотометрична методика вимірювання концентрації L-лізину есцинату у повітрі робочої зони / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, І.О. Грушка // Довкілля та здоров'я – 2008 – №2 – С. 50-52.
22. Кузьмінов Б.П. Фотометрична методика вимірювання концентрацій вісмуту цитрату у повітрі робочої зони / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, І.О. Негтегаєв // Современные проблемы токсикологи – 2008 – №1 – С. 69-72.
23. Кузьмінов О.Б. Хроматоспектрофотометричний метод визначення лоратадину / О.Б. Кузьмінов, Д.Ю. Роговський, Т.С. Зазуляк // Збірка наукових праць “Актуальні проблеми профілактичної медицини” – 2008 р. – Вип.8 – С.47-49.
24. Зазуляк Т.С. Методика вимірювання масової концентрації гентаміцину сульфату в повітрі робочої зони спектрофотометричним методом // Сучасні проблеми токсикології. – 2011.-№ 4 (54). – С. 94-97.

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КАРТРИДЖІВ
«БАРЬЕР – 4» ТА «БАРЬЕР – 7» ДЛЯ ДООЧИСТКИ ПИТНОЇ ВОДИ
ЦЕНТРАЛІЗОВАНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ ВІД ВАЖКИХ
МЕТАЛІВ**

Т.А. Альохіна

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

В даній роботі наведені результати експериментального дослідження ефективності використання фільтрів «Барьер» для доочищення питної води централізованого водопостачання від важких металів.

Ключові слова: *важкі метали, доочистка питної води, побутові фільтри.*

Забезпечення населення чистою питною водою є однією з найважливіших проблем сьогодення. Питна вода – важливий чинник здоров'я людини. Екологічна ситуація, що склалася сьогодні в Україні, призвела до значного забруднення як поверхневих, так і підземних джерел водопостачання. [1]. Крім того, свій вклад у забруднення вносять порушення в режимах праці гідротехнічних споруд [2].

Якість питної води, яку одержує населення у централізованих системах, залежить від багатьох складових. Перш за все, від наявності водних ресурсів у регіонах, їх санітарного стану, ефективності водоохоронних заходів, технічного рівня та відповідності систем очищення й розподілу води. [3]. Рівень очищення води на сьогодні надзвичайно низький. Існуючі очисні споруди навіть при біологічному очищенні вилучають лише 10-40% неорганічних речовин (40% – азоту, 30% – фосфору, 20% – калію) і практично не вилучають солі важких металів [4].

Окрім того, має місце ще вторинне забруднення води у водопровідній мережі. В Україні з 1990 до 2008 року тривалість перебування води в системі водорозподілу зросла в 2 рази. На окремих ділянках мережі тривалість сягає декількох десятків діб [5].

Всі вищенаведені чинники підтверджують необхідність доочистки питної води.

В сучасному житті все частіше застосовуються засоби, спрямовані на доведення питної води до прийнятної якості. Дія їх базується на різних принципах. Вони здатні очищувати різні обсяги води та застосовуються за різних умов експлуатації [6]. Один із шляхів поліпшення якості водопровідної води у побутових умовах є застосування фільтрів [7]. Найбільше розповсюдження отримали фільтри-геліки. Вони

характеризуються такими перевагами порівняно з іншими системами очищення води:

- не потребують під'єднання до водопроводу;
- компактність;
- універсальність;
- простота в обслуговуванні та легкість заміни картриджа.

На вітчизняному ринку добре зарекомендували себе фільтри-гнечики зі змінним картриджем «Барьер» (Росія). Доведена їхня ефективність при використанні для доочистки води від заліза та зменшення твердості [8, 9].

Мета роботи – експериментально встановити ефективність використання картриджів «Барьер – 4» та «Барьер – 7» для доочистки питної води централізованого водопостачання від важких металів.

Матеріали та методи досліджень. Матеріалами для досліджень були проби води з водогінної мережі по вул. Пекарська, 69 до та після фільтрації. Відбір проб води здійснювали згідно з ГОСТ 24481-80 в поліетиленову тару.

Фільтр-гнечик «Барьер» складається з приймальної лійки, змінного картриджа (ємність з фільтруючим шаром) та ємності для збору фільтрату. Під час проведення експерименту у приймальну лійку гнечика наливали 1,5 дм³ вихідної досліджуваної води. Фільтрат відбирали на аналіз після проходження крізь фільтр 2,0 та 20,0 дм³ досліджуваної води. Вимірювання концентрацій свинцю та міді в відібраних пробах проводили згідно з МВВ № 081/12-4631-00 методом інверсійної вольтамперометрії.

Результати та їх обговорення.

Результати досліджень наведені у вигляді табл.1.

Таблиця 1

Вміст важких металів в водопровідній воді до та після доочищення за допомогою фільтра-гнечика зі змінними картриджами «Барьер – 4» та «Барьер – 7»

№ п/п	Назва об'єкта досліджень	Вміст елементу в досліджуваній пробі, мг/ дм ³	
		Pb	Cu
1.	Вода з водогінної мережі	0,040	0,008
2.	Фільтрат (картридж «Барьер-4», пропущено 2,0 дм ³ досліджуваної води)	< 0,001	< 0,001
3.	Фільтрат (картридж «Барьер-7», пропущено 2,0 дм ³ досліджуваної води)	< 0,001	< 0,001
4.	Фільтрат (картридж «Барьер-4», пропущено 20,0 дм ³ досліджуваної води)	< 0,001	< 0,001
5.	Фільтрат (картридж «Барьер-7», пропущено 20,0 дм ³ досліджуваної води)	< 0,001	< 0,001

Вода з водогінної мережі містить іони свинцю та міді. Згідно ДСанПіН 2.2.4-171-10 “Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною” вміст свинцю в даній воді перевищує норми в 4 рази (ГДК Pb – 0,01 мг/дм³, ГДК Cu – 1,0 мг/дм³). Після фільтрації через картриджі «Барьер – 4» та «Барьер – 7» у досліджуваній пробі води не виявлено іонів свинцю та міді.

Висновок. В даній роботі експериментально доведена ефективність використання фільтрів зі змінними картриджами «Барьер – 4» та «Барьер – 7» для доочистки питної води від важких металів, а саме від міді та свинцю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Л.Л. Грабовська. О.О.Єфремова. Оцінка екологічного ризику у сфері питного водопостачання України.//Збірник наукових праць. Технічні науки.- 2010 р.- № 54. –С. 58-62.
2. Л.Л. Грабовська. О.О. Єфремова. Створення бази даних екологічного стану поверхневих джерел водопостачання.//Вісник Хмельницького національного університету.-2011.-№ 3.- С.259-264.
3. Ю.Ф. Шевчук. Якість питної води м. Чернівці. //Наук. праці УкрНДГМІ.- 2006.- Вип. 255. –С.135-139.
4. А.П. Пашков. Проблеми забруднення поверхневих, підземних і стічних вод та заходи щодо їх ліквідації і запобігання в Україні. //БЖД.-2011.- № 4.- С. 10-16.)
5. Гіроль М.М., Ковальський Д., Хомко В.Є., Гіроль А.М. Проблеми якості води в водопровідних мережах. //Водопостачання та водовідведення. Виробничо-практичний журнал. -2008.- №2.-С. 1-21.
6. Л.Л. Грабовська, І.П. Крайнов. Вплив сегментної конструкції фільтру на доочищення питної води.//Питання біоіндикації та екології. – 2008. – Вип. 13. – № 1. С.-51-53.
7. Загороднюк К.Ю. Стан та перспективи впровадження сучасних технологій очищення та кондиціонування води в Україні (огляд літератури). //Український науково-медичний молодіжний журнал.- 2010 р.- № 3.- С. 48-54.
8. О.О. Мацієвська, Н.В. Долінська, І.З. Шевчук. Експериментальне порівняння роботи фільтрів для пом'якшення води картриджного типу.// Вісник Національного університету "Львівська політехніка" .- № 655. – 2009 р.-С.178-182.
9. Гончаренко Т.П., Гончаренко О.Г.Оцінка можливості доочистки питної води міста Черкаси за допомогою побутового фільтру «Бар'єр – норма». //Вісник КДПУ імені Михайла Остроградського. -2008 (49)- Випуск 2.- Частина 2.- С. 129-132.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАРТРИДЖЕЙ
«БАРЬЕР – 4» И «БАРЬЕР – 7» ДЛЯ ДООЧИСТКИ ПИТЬЕВОЙ
ВОДЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ ОТ
ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ**

Т.А. Альохина

В данной работе приведены результаты экспериментального исследования эффективности использования фильтров «Барьер» для доочистки питьевой воды центрального водоснабжения от тяжелых металлов.

Ключевые слова: *тяжелые металлы, доочистка питьевой воды, бытовые фильтры.*

**ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF USE OF CARTRIDGES «THE
BARRIER – 4» AND «THE BARRIER – 7» ADDITIONAL CLEARING
OF DRINKING WATER OF THE CENTRALIZED WATER SUPPLY
FROM HARD METALS**

T. Alyokhina

In this article the presented results of experimental research of efficiency of domestic filters are for additional clearing of water of hard metals.

Keywords: *hard metals, cleaning of drinking water, domestic filters.*

ДОСЛІДЖЕННЯ СТІЙКОСТІ ЛАКОФАРБОВИХ ПОКРИТТІВ ДО ВПЛИВУ ПЛІСНЯВИХ ГРИБІВ

В.В. Бакланський, Г.В. Призиглей

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

Оцінка якості лакофарбового покриття до дії пліснявих грибів набуває все більшого важливого значення у зв'язку з ростом показників алергічних реакцій на будівельні матеріали та їх компоненти, що використовуються при будівництві та ремонті житла. Тому проведено дослідження стійкості біовогнестійкого лакофарбового покриття на основі карборансилоксанового лаку до впливу пліснявих грибів.

Ключові слова: плісняві гриби, лакофарбові покриття, карборансилоксановий лак, грибостійкість.

Вступ. Проблема ураження лакофарбових покриттів грибковою пліснявою набуває все більшого значення у зв'язку з розробкою та впровадженням нових технологій під час ремонту та модернізації житла та нових рецептурних рішень лакофарбових матеріалів. Ріст плісняви спостерігається при підвищеній вологості та при температурі 18°C на різних будівельних матеріалах: гіпсі, гіпсокартоні, органічних та неорганічних лакофарбових покриттях.

Наявність потенційної небезпеки розвитку мікоміцетів на лакофарбових покриттях тісно пов'язана з проблемою підвищення алергонебезпеки житла та збереження здоров'я людини в цілому. Для вирішення цього завдання необхідним є проведення мікробіологічного контролю за стійкістю лакофарбових матеріалів до росту на їх поверхні пліснявих грибів.

В мікробіологічному секторі ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології проводились дослідження зразків деревини (дубу, сосни) розміром 50×50 мм, покритих біо-вогнестійким лакофарбовим покриттям на основі карборансилоксанового лаку (К-2104), виробництва Запорізького державного підприємства «Кремнійполімер», із наповнювачами на грибостійкість покриття згідно із вимогами ГОСТ 9.050-75 [1].

Мета дослідження: оцінка змін експлуатаційних властивостей лакофарбового покриття або можливого його руйнування під дією грибкового чинника визначеної видової належності в умовах, які максимально сприяють його розвитку.

Матеріали та методи:

Для проведення досліджень була підготовлена культура мікоміцетів, яку отримали шляхом пророщування спор пліснявих грибів з повітря житлових приміщень на чашках Петрі із поживним середовищем Чапека з метою максимального наближення до флори житлових приміщень [2, 3]. Для дослідження використовувались плісняві гриби наступних видів: *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Fusarium* spp. [4, 5].

Кількість зразків кожного виду деревини становило не менше п'яти. Зразки оброблялися водною суспензією спор згідно із ГОСТ 9.048-89 [6] і витримувалися в чашках Петрі в ексикаторах при $t (29 \pm 2) ^\circ\text{C}$ і вологості повітря більше 90%. Через кожних 7 діб ексикатори відкривалися на 3 хв. для притоку повітря.

Дослідження проводилися в терміни відповідно до вимог ГОСТ 9.050-75 [1]. Контрольні зразки витримували в тих же умовах, але без оброблення лакофарбовим покриттям. Дослідження на грибостійкість покриттів проводили в умовах відсутності додаткового поживного середовища та при його наявності. Також визначалась наявність у покритті фунгіцидних властивостей за ступенем руйнування поверхні.

Після випробувань зразки оцінювали на стійкість до дії пліснявих грибів за інтенсивністю їх розвитку. Оцінка грибостійкості та фунгіцидних властивостей проводилася згідно із вимогами ГОСТ 9.048-89 [6] за 6-ти бальною шкалою за такими критеріями:

0 балів – під мікроскопом проростання спор і конідій не виявлено;

1 бал – під мікроскопом видно пророслі спори та незначний розвиток міцелію;

2 бали – під мікроскопом видно розвинутий міцелій, можливе спороношення;

3 бали – неозброєним оком міцелій і спороношення ледве помітні;

4 бали – неозброєним оком чітко видно розвиток грибів, що покривають до 25% досліджуваної поверхні;

5 балів – неозброєним оком чітко видно розвиток грибів, що покривають більше 25% досліджуваної поверхні.

Результати та їх обговорення:

Проведеними дослідженнями встановлено незначні зміни кольору поверхні лакофарбового покриття без підплівкової корозії. Мікроскопічно проростання спор і міцелію пліснявих грибів не виявлено.

Досліджуване лакофарбове покриття під дією грибкового чинника мало незначні зміни поверхні без її руйнування (показник грибостійкості за двома методиками – ПГ₀₁), що говорить про стійкість даного об'єкта до пліснявих грибів, та проявляло фунгіцидні властивості в умовах експлуатації наближених до мікроклімату житлових приміщень та зовнішнього середовища (табл.1)

Таблиця 1

**Критерії та характеристика оцінювання грибостійкості
лакофарбового покриття**

Оцінка грибостійкості покриття за інтенсивністю розвитку грибів за 6-ти бальною шкалою (ГОСТ 9.048-89)			Оцінка ступеня руйнування поверхні покриття за 5-ти бальною шкалою ГОСТ 9.050-75 (у середовищі із додатковим поживним джерелом)		
Назва зразка деревини	Зовнішній вигляд покриття	Бал	Назва зразка деревини	Зовнішній вигляд покриття	Бал
дуб, покритий карборансилок-сановим лаком	під мікроскопом проростання спор і конідій не виявлено	0	дуб, покритий карборансилок-сановим лаком	незначна зміна кольору, підплівкова корозія відсутня	1
сосна, покрита карборансилок-сановим лаком		0	сосна, покрита карборансилок-сановим лаком		1
дуб, без покриття лаком (контроль)	неозброєним оком чітко видно ріст грибів на площі до 25% поверхні	4	дуб, без покриття лаком (контроль)	значні зміни кольору, руйнування у вигляді тріщин, відшаровування, пухирів до 50 % поверхні	4
сосна, без покриття лаком (контроль)	неозброєним оком чітко видно ріст грибів на площі більше 25% поверхні	5	сосна, без покриття лаком (контроль)		4

Висновок.

Біовогнестійке лакофарбове покриття на основі карборансилоксанового лаку під дією грибкового чинника в умовах експлуатації, наближених до мікроклімату житлових приміщень та зовнішнього середовища, знижує небезпеку розвитку плісняви на її поверхні, але не захищає матеріал повністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. ГОСТ 9.050-75 «Покрытия лакокрасочные. Методы лабораторных испытаний на устойчивость к воздействию плесневых грибов».
2. Головин Д.А., Захарова Ю.П. Испытание изделий и материалов на устойчивость к воздействию плесневых грибов.// М.,1971.
3. Каневская И.Г. Биологическое повреждение промышленных материалов.//Л.: наука,1984.
4. Кашкин П.Н. Практическое руководство по медицинской микологии.// Л: Медицина, 1983.
5. Кашкин П.Н., Хохряков М.К., Кашкин А.П. Определитель патогенных, токсигенных и вредных для человека грибов.//Л: Медицина,1979.
6. ГОСТ 9.048-89 «Методы лабораторных испытаний на стойкость к воздействию плесневых грибов»

ИССЛЕДОВАНИЯ СТОЙКОСТИ ЛАКОКРАСОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ

В.В. Бакланский, А.В. Призиглей

Оценка качества лакокрасочного покрытия к воздействию плесневых грибов приобретает всё более важное значение в связи с ростом показателей аллергических реакций на строительные материалы и их компоненты, которые используются при строительстве и ремонте жилья. Проведено исследование стойкости биоогнестойкого лакокрасочного покрытия на основе карборанксилоксанового лака к воздействию плесневых грибов.

Ключевые слова: плесневые грибы, лакокрасочное покрытие, карборанксилоксановый лак, грибостокость.

RESEARCH ON VARNISH AND PAINT COVERS RESISTANCE TO THE INFLUENCE OF MOULDS

V. V. Baklanskyi, G. V. Pryzyglei

Evaluation of varnish and paint covers becomes increasingly important with a rise of the number of human allergic reactions to construction materials and their components used for real estate construction and renovation works. Therefore, a research has been done on carburantsiloxane based varnish and paint covers bio-fire-resistance to the influence of mounds.

Keywords: moulds, varnish and paint cover, carburantsiloxane based varnish, mould resistance.

МІНЕРАЛЬНІ ДОБРИВА НА ОСНОВІ НІТРОГЕНУ, ЇХ ТОКСИЧНІСТЬ, ПОЖЕЖНА НЕБЕЗПЕКА ТА МЕТОДИ ВІЯВЛЕННЯ

А.О. Бедзай¹, О.М. Щербина², І.О. Щербина³

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

² Львівський державний університет безпеки життєдіяльності,

³ Управління охорони здоров'я, м.Львів,

В статті наведені результати досліджень мінеральних добрив на основі Нітрогену, їх токсичність і пожежна небезпека, джерела і шляхи потрапляння в атмосферу. Запропоновані методики виявлення в повітрі і в ґрунті.

Ключові слова: добрива, нітратні, токсичність, пожежна небезпека, методи виявлення в повітрі і в ґрунті.

Вступ. Вміст Нітрогену на Землі не перевищує 0,05% від усієї маси земної оболонки. В природі Нітроген існує в основному у вигляді простої речовини азоту – N_2 . Азот – основний компонент повітря ($\varphi(N_2)$ – 78%; $\omega(N_2)$ – 75,6%). Нітроген входить до складу багатьох неорганічних сполук. Ґрунти також містять невелику кількість Нітрогену у вигляді солей нітратної кислоти. Втім у вигляді органічних сполук (наприклад в білках) Нітроген є основною складовою усього живого — рослин і тварин.

В теперішній час в сільському господарстві застосовується декілька десятків різних видів мінеральних добрив. Їх класифікують на фосфорні, калійні, нітратні і комбіновані. Найбільшу пожежну небезпеку мають нітратні добрива (амоніачна селітра, водний амоніак, карбамід). Щорічний обсяг світового виробництва нітратних добрив становить понад 70 млн. тон (у перерахунку на Нітроген). В Україні нітратні добрива випускають ВАТ «Азот» (м. Черкаси), ВАТ «Концерн Стирол» (м. Горлівка), ВАТ «Одеський припортовий завод», ЗАТ «Северодонецьке об'єднання «Азот», ВАТ «Рівнеазот», ВАТ «Дніпроазот».

В літній час відбувається сильне випаровування амоніаку і загазування території навколо сховищ. Тому любе джерело вогню біля його сховищ може стати причиною загоряння амоніаку або вибуху суміші амоніаку з повітрям [1,2]. Великою небезпекою є розміщення ємностей з хлором поблизу резервуарів з водним амоніаком, тому що хлор (в газоподібному стані) реагує з амоніаком. При дії хлору на насичений розчин амоній хлориду утворюється хлористий азот – важка масляниста рідина, що вибухає з великою силою [3].

Амоніак – реакційно здатна сполука. Для нього характерні типові реакції приєднання. Найбільш важливі з них: реакції взаємодії з водою, кислотами, газоподібними галогеноводнями, що приводять до утворення сполук йону амонію. При взаємодії з нітратною кислотою утворюється

амоній нітрат. Після випаровування і гранулювання плаву отримують амоніачну селітру. З одного боку це азотне добриво, яке використовується як індивідуально, так і в суміші з іншими речовинами, а з другого боку – амоніачна селітра є складовою частиною багатьох вибухових речовин. Світова практика використання амоніачної селітри, на жаль, має численні випадки дуже тяжких аварій, пов'язаних з пожежами та загибеллю людей [4].

Амоніачно-повітряні суміші мають малу теплоту згоряння, низьку швидкість полум'я і температуру згоряння. Цим, зокрема, пояснюється висока нижня межа вибуховості суміші амоніак-повітря. Ділянка займання газоподібного амоніаку в суміші з повітрям складає 15-28%, а в суміші з киснем 15-79%. Такі суміші з великим вмістом кисню схильні до детонації навіть в порівняно коротких трубах, причому швидкість розповсюдження детонаційної хвилі близька до швидкості такої хвилі в сумішах вуглеводень-кисень-азот.

Основним з небезпечних для організму людини факторів, що супроводжують пожежу, є токсичність продуктів горіння. Аналіз загибелі людей на пожежах свідчить про те, що основною (до 80% загиблих) причиною смерті є отруєння токсичними продуктами горіння [3].

Амоніак подразнює органи дихання, викликає розлад дихальних шляхів, набряк легень. При потраплянні в органи дихання він з'єднується з вологою і утворює сполуку, яка руйнує альвеоли легень. При контакті з шкірою скраплений амоніак викликає обмороження і набряк легень [3,5].

Високі концентрації амоніаку в повітрі викликають сльозотечу і біль в очах, задуху, сильні напади кашлю, запаморочення, болі в шлунку, блювоту. При важкому отруєнні різко зменшується вентиляція легень і виникає гостра емфізема. Смерть настає через декілька годин або днів внаслідок набряку або запалення гортані, бронхів або легень. Наслідки перенесеного отруєння: помутніння кришталіка, рогівки ока аж до її проливу і втрати зору, часткова або повна втрата голосу, хронічний бронхіт, емфізема легень. Гранично допустимі концентрації амоніаку (ГДК) в повітрі робочої зони виробничого приміщення 20 мг/м³ [6]. Смертельний наслідок при вдиханні упродовж 5-10 хв 0,5% або 3,5 мг/л [3]. Для токсичних сполук нітрогену встановлені їх гранично допустимі концентрації (ГДК) (табл. 1)

Таблиця 1

Гранично допустимі концентрації та клас небезпеки для деяких нітрогенумісних забруднювачів атмосфери

Речовина	Максимальна разова ГДК, мг/м ³	Середньодобова ГДК, мг/м ³	ГДК робочої зони, мг/м ³	Клас небезпеки
Нітроген (IV) оксид	0,085	0,04	2,0	2
Нітроген (II) оксид	0,6	0,06	-	3
Амоніак	0,2	0,04	5,0	3

Таким чином, потрапляння в атмосферу нітрогенумісних забруднювачів може мати небажані наслідки для здоров'я і життя людини.

Як добрива для сільського господарства використовують також амоніачну селітру і карбамід. Амоніачна селітра – порошок білого кольору добре розчинний у воді. При температурі $145^{\circ} - 146^{\circ}\text{C}$ плавиться, а при $400^{\circ} - 500^{\circ}\text{C}$ вибухає з утворенням полум'я. Швидкість детонації коливається в межах 1500 – 3000 м/с. При збільшенні вологості до 2,5 % детонаційні властивості зникають. Забороняється зберігати селітру з іншими речовинами. Порушення цього правила призводить до пожежі.

Карбамід $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ – це повний амід карбонатної кислоти, розчинний у воді, рідкому амоніаку, нерозчинний в алканах, хлороформі, не вибуховий, має високу температуру самозаймання 715°C . Використовується для знезараження ґрунту при виявленні раку картоплі, для цієї цілі використовується також рідкий безводний амоніак.

Мета роботи: враховуючи токсикологічне значення, негативний вплив на довкілля і здоров'я людини, а також пожежну небезпеку добрив на основі Нітрогену, постає актуальна проблема пошуку методів контролю за вмістом забруднювачів атмосфери. В роботі проведений аналіз існуючих методів і запропонована методики виявлення добрив на основі Нітрогену в повітрі і в ґрунті.

Матеріали та методи досліджень. Останнім часом для вимірювання вмісту нітроген(II) і нітроген(IV) оксидів в атмосферному повітрі, у відпрацьованих газах автомобілів, викидах промислових підприємств використовується хемілюмінесцентний (ХЛ) метод газового аналізу. Метод високочутливий і селективний, але не доступний для будь-якої лабораторії [7,8].

Хімічними методами аналізу оксиди нітрогену визначають у формі нітратів і нітритів. Взаємодіючи в атмосфері з водяною парою, оксиди нітрогену утворюють кислоти. Наявність нітратної кислоти в атмосферних опадах і амоніак можна виявити за допомогою аналітичних реакцій [9].

З даних літератури йон амонію можна виявити дією лугів – виділяється амоніак, з натрій гексанітрокобальтатом $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ – жовтий осад, з платино хлористоводневою кислотою $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ – жовтий осад, з винною кислотою $\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$ – білий осад, з реактивом Несслера $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$ – червоно-бурий осад, з розчинами силікатів – білий студенистий осад [10].

Для виявлення карбаміду описані такі реакції: при сплавленні кристалічного карбаміду утворюється біурет, для виявлення якого діють лугом і розчином купрум (II) сульфату. При наявності біурету з'являється фіолетове забарвлення [10]. Карбамід можна визначити по реакції з п-диметилбензальдегідом в присутності хлоридної кислоти (жовто-зелене забарвлення), границя відкриття 2 мг/л [11].

Результати та їх обговорення. Описані реакції є аналітичними. Ми пропонуємо застосувати фізико-хімічний метод аналізу (з використанням газоаналізатора у поєднанні з найбільш характерними хімічними реакціями аналітичної хімії) для виявлення цих речовин у повітрі і в ґрунті. Раніше нами опрацьована методика виявлення нітроген (II) та нітроген (IV) оксидів безпосередньо в атмосфері за допомогою автоматичного газоаналізатора «Терміт – 5000» [12]. Так як за допомогою газоаналізатора «Терміт 5000» не можна визначити амоніак в повітрі, ми використали для цієї мети «Дозатор СМ-5». Запропонована нами методика виявлення амоніаку в повітрі полягає в наступному: аспіратор сполучали з трубкою, заповненою ватою, і протягували 20 дм³ досліджуваного повітря (1 дм³/хв). Вату виймали, промивали водою (3 рази по 5 мл). Об'єднані водні витяжки випаровували до об'єму 1 см³. Одержаний розчин використовували для виявлення амоніаку описаними нами методиками [12].

Для виявлення амоній нітрату і карбаміду в ґрунті нами зроблені зрізи шару ґрунту глибиною 20, 30, 50 см (в місцях де відбулася пожежа). Під час пожежі ґрунт прогривається і з нього виділяються леткі компоненти. Залишки джерел вогню, як правило, заливають водою, або розчинами хімікатів, засипають землею. На ґрунт стікає вода з поверхонь що горять, серед яких можуть бути різні речовини і продукти їх розкладу.

Оскільки температури займання і вибуху у амонійній селітрі і карбаміді високі, то, ймовірно, в ґрунті вони не встигають розкластись повністю. Для виявлення йонів амонію і нітрат-йонів в ґрунті ми пропонуємо таку методику: різні наважки ґрунту, взяті на глибині 20, 30, 50 см на місці вогнища пожежі заливали водою і залишали на 3 години. Якщо в ґрунті були також і нітрити, то вони переходять в розчин при настоюванні з водою, так як добре розчинні у воді. Для очистки отриманих водних витяжок застосували центрифугування (5 хв при 3000 об/хв). Для видалення з розчину нітритів (при можливій їх присутності) фільтрат нагрівали з твердим амоній хлоридом. При цьому нітрити розкладаються з виділенням азоту. Подібно діє і карбамід. Для контролю наявності нітритів додатково проводили реакцію з йодно-крохмальним папірцем. Якщо папірець не набував синього забарвлення, то нітрити відсутні. Фільтрат упарювали до 10 мл і використовували для виявлення нітратів і амоніаку описаними нами методами [12].

Висновки. Таким чином, так як мінеральні добрива на основі Нітрогену відносяться до речовин, які мають токсичні властивості, а також можуть призвести до пожежонебезпечних та надзвичайних ситуацій техногенного характеру, для їх виявлення в атмосфері і ґрунті пропонується використати наведені методики, поєднання фізико-хімічного методу аналізу з використанням газоаналізатора і найбільш характерних якісних реакцій аналітичної хімії.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Людевіг Р. Острые отравления / Людевиг Р., Лос К.-М.: Медицина, 1983. – 560 с.
- 2 Лужников Е.А. Клиническая токсикология / Лужников Е.А.-М.: Медицина, 2000. – 416 с.
- 3 Чернов С.М. Ізолюючі апарати. Обслуговування та використання. Навчальний посібник / Чернов С.М., Ковалишин В.В. – Львів: Сполом, 2002. – 194 с.
- 4 Экологическая безопасность воздушной среды. Учебно-методическое пособие / [Казаченко В.И., Колобашкина Т.В., Пожарова Т.А. и др.].–СП ГУАП, СПб, 2003. – 44 с.
- 5 Урбанізоване навколишнє середовище: охорона природи та здоров'я людини / [Рада Європи. Нац. Екол. центр]. – К.: 1996. – 234 с.
- 6 Кучерявий В.П. Урбоекологія / Кучерявий В.П. – Львів: Світ, 1999. – 345 с.
- 7 Анализ измерительных схем автоматических хемилюминисцентных газоанализаторов оксидов азота и озона. Технология и конструирование в электронной аппаратуре [Михеева И.Л., Куринный В.К., Таякин В.Ю., Мазыра Л.Д.]. – М.: Наука, 2000 – № 2. – С.24-27.
- 8 Примиский В.Ф. Хемилюминисцентные газоанализаторы оксидов азота / Примиский В.Ф. – ИКА Э., 1989 – №1. – С.22-30.
- 9 Шемякин Ф.М. Аналитическая химия / Шемякин Ф.М., Карпов А.М., Брусенцов А.Н. – М.: Высшая школа, 1973. – С.164-165
- 10 Пономарев В.Д. Аналитическая химия / Пономарев В.Д. / М.: Высшая школа, 1982. – С.204-206.
- 11 Швайкова М.Д. Токсикологическая химия / Швайкова М.Д. / М.: Медицина, 1975. – 376 с.
- 12 Аналітичні методи виявлення у довкіллі токсичних сполук нітрогену антропогенного походження / [Бедзай А.О., Щербина О.М., Михалічко Б.М., Щербина І.О.].- Зб. наук. Праць «Вісник» ЛДУ БЖД, Львів, 2010 – №4. – Ч1. – С.89-94.

МИНЕРАЛЬНЫЕ УДОБРЕНИЯ НА ОСНОВЕ НИТРОГЕНА, ИХ ТОКСИЧНОСТЬ, ПОЖАРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ

А.А. Бедзай, О.Н. Щербина, И.А. Щербина

В статье приведены результаты исследований минеральных удобрений на основе Нитрогена, их токсичность и пожарная безопасность, пути попадания в атмосферу. Предложена методика обнаружения в воздухе и в почве.

Ключевые слова: удобрения, азотные, токсичность, пожарная безопасность, методики обнаружения в воздухе и в почве.

MINERAL FERTILIZERS ON THE BASIS OF NITROGEN THEIR TOXICITY, FIRE SAFETY AND METHODS OF DETECTION

A. Bedzay, O. Shtcherbyna, I. Shtcherbyna

Summary. The results of investigations of mineral fertilizers on the basis of Nitrogen, their toxicity and safety of fire, the way into the atmosphere. Proposed method of detection in air and soil.

Keywords: fertilizer, nitrogen, toxicity, fire safety, detection techniques in air and soil.

ЯКІСНИЙ АНАЛІЗ ДЕЯКИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ МЕТОДОМ ОБЕРНЕНО-ФАЗОВОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

А.О. Бедзай¹, О.М. Щербина², І.О. Щербина³, Б.М. Михалічко²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м.Львів

² Львівський державний університет безпеки життєдіяльності, м.Львів

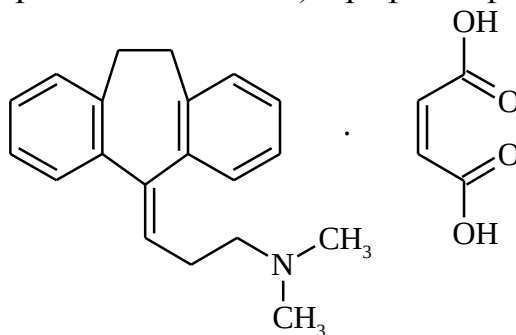
³ Управління охорони здоров'я, м.Львів

Запропонована методика розділення і якісного аналізу антидепресантів (дамілен малеінату і піразидолу) методом обернено-фазової рідинної хроматографії, методика придатна для виявлення цих препаратів в розчинах, лікарських формах, біологічних рідинах організмів і біологічному матеріалі. Перевагою методу є висока ефективність, низька температура розділення, висока чутливість.

Ключові слова: аналіз, антидепресанти, якісний аналіз, рідинна хроматографія

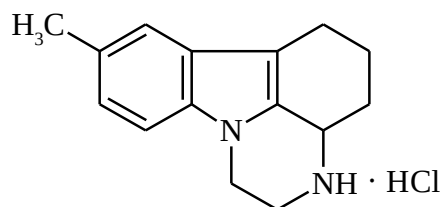
Вступ. Лікарські препарати антидепресивної дії, окрім лікувальних властивостей, проявляють також токсичну дію і часто є об'єктами судово-хімічного аналізу. В медичній практиці як стимулятори центральної нервової системи використовуються дамілен малеінат і піразидол [1]. Загальна властивість всіх антидепресантів – їх позитивний вплив на покращення настрою і загального психічного стану. Піразидол впливає не тільки на симптоми депресії, а має також неотропну дію, покращує функції центральної нервової системи.

Нижче наводимо деякі фізико-хімічні характеристики цих антидепресантів [2]. Дамілен малеінат за номенклатурою IUPAC має назву 5-(3-Диметиламінопропіліден)-10, 11-дигідродибензоциклопептена малеінат (синонім – амітріптилін малеінат), графічна формула:



Дамілен малеінат – білий або жовтуватий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, розчинний в спирті.

Піразидол або 1, 10-триметилен-8-метил-1, 2, 3, 4-тетрагідропіразіно[1, 2a]-індола гідрохлорид (міжнародна назва – пірліндол) має таку графічну формулу:



Піразидол – це білий, малорозчинний у воді порошок.

В експертних аналізах трапляються суміші, до складу яких входять 2 і більше лікарських препарати. Аналіз таких сумішей вимагає їх попереднього розділення на окремі складові фракції і визначення вмісту кожного препарату у суміші. Для цього необхідно використовувати чутливі методи аналізу, щоб можна було виявляти мізерні кількості досліджуваних речовин. Ці вимоги здатні забезпечити хроматографічні методи аналізу, найбільш ефективним серед яких є метод рідинної хроматографії. Це високочутливий, швидкий, точний (похибка не перевищує $\pm 1,5\%$), зручний для розділення сумішей дуже близьких за будовою речовин, він також дає змогу розділяти речовини при низьких температурах [3, 4, 5].

В основу методу рідинної хроматографії покладено принцип вимивання речовини спеціально підібраним розчинником з нерухомої фази (сорбенту), яку поміщено в колонку і в яку заздалегідь внесено досліджувану суміш. При цьому міцність утримування компонентів суміші сорбентом залежить від їх фізико-хімічних властивостей, через що швидкість вимивання з колонки кожного компонента буде різною.

Мірою ефективності колонки є число теоретичних тарілок N . Чим менше значення N , тим вищою буде ефективність колонки. Колонки для вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) можуть мати 10 000÷40 000 теоретичних тарілок, а колонки для хроматографії низького тиску – декілька сотень [1, 3, 4].

Розділення можна проводити в прямому і обернено-фазовому варіантах. Обернено-фазовий варіант використовується при розділенні полярних речовин, гомологів. Беручи це до уваги ми обрали для розділення і виявлення дамілен малеінату і піразидолу метод рідинної хроматографії в обернено-фазовому варіанті.

Мета досліджень – опрацювати методику розділення і ідентифікації дамілен малеінату і піразидолу методом обернено-фазової рідинної хроматографії, придатну для виявлення цих препаратів в розчинах, лікарських формах, біологічних рідинах організмів і в біологічному матеріалі.

Матеріали і методи досліджень. В рідинній хроматографії розділення залежить від багатьох чинників. Один з важливих чинників це вибір розміру часток сорбенту. Використання сорбентів з розміром часток менше 15 мкм приводить до збільшення тиску при збереженні сталої швидкості подачі елюенту.

Раніше нами були здійснені експериментальні дослідження, пов'язані з розробкою умов розділення ряду лікарських препаратів антидепресивної дії методом рідинної хроматографії [6]. В цій роботі деякі з цих умов (вибір сорбенту, елюенту, температури, швидкості елюювання) нами були

використані для проведення якісного аналізу дамілен малеінату і піразидолу. За обраних нами умов аналізу названі речовини добре розділяються і виходять з колонки в послідовності дамілен малеінат – піразидол. Це дало нам змогу запропонувати наступні умови розділення компонентів у суміші дамілен малеінат – піразидол.

Експериментальні дослідження проводили на рідинному хроматографі 1220 фірми «Перкін-Елмер» США, детектор поглинання світла в УФ ділянці спектра (254 нм), колонка 10×0,4 см з нержавіючої сталі. Як сорбент був використаний силікагель G-3 з хімічно нащепленим силоксаном (питома поверхня 260 м²/г, фракція 20 мкм), елюент – вода, 30% ізопропіловий спирт та 0,4% амоніак, швидкість елюювання 0,75 мл/хв, температура колонки 50°C, тиск 40 атм.

Досліджувані препарати розчиняли в етанолі і цей розчин в кількості 2 мкл, який містив по 2 мкг кожного з препаратів, вводили в хроматограф, дотримуючись при цьому вище наведених умов хроматографування. Записували хроматограму, реєструючи час утримування досліджуваних речовин. Хроматограма розділення суміші дамілен малеінату і піразидолу наведена на рисунку 1.

На зображеній хроматограмі (рисунк 1) чітко видно, що два сусідні піки є цілковито розділеними, а отже селективність досліджуваної системи при запропонованих нами умовах аналізу суміші дамілен малеінату і піразидолу є високою.

Якісний аналіз досліджуваних речовин проводили за відносним часом утримування. Спираючись на отримані нами експериментальні відомості, були визначені параметри утримування, а також обчислені коефіцієнти ємності і селективності за формулами описаними в літературі [7, 8, 9]. Одержані параметри утримування і відповідні коефіцієнти наведені в таблиці 1.

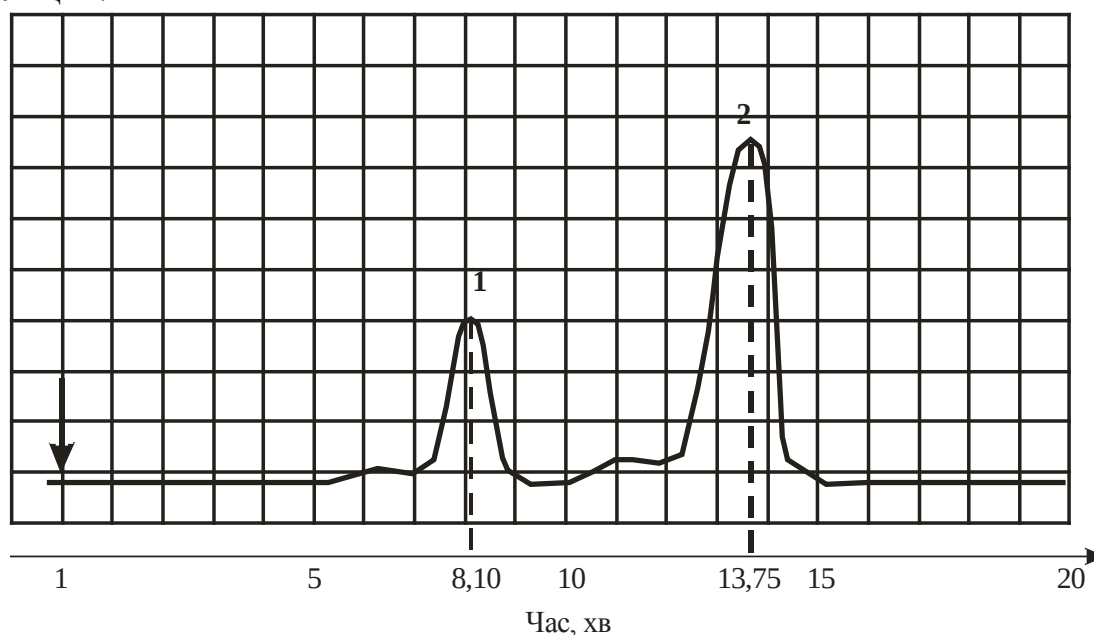


Рис. 1. Хроматограма розділення суміші дамілен малеінат – піразидол:
1 – дамілен малеінат; 2– піразидол

Результати та їх обговорення. Наведені на рис. 1 і в табл. 1 дані показують, що метод рідинної хроматографії в обернено-фазовому варіанті дає змогу розділити і ідентифікувати дамілен малеїнат і піразидол. Аналіз можна провести за 14 хв. Час утримування дамілен малеїнату становить 8,10 хв, піразидолу – 13,57 хв.

Таблиця 1.

Параметри утримування дамілен малеїнату і піразидолу

Препарат	Час утримування (t_R), хв	Коефіцієнт	
		ємності	селективності
Несорбований компонент (бензойна кислота)	0,68	1	—
Дамілен малеїнат	8,10	7,1	} 1,46
Піразидол	13,57	12,4	

Висновки. Запропоновано методику розділення і якісного аналізу лікарських препаратів антидепресивної дії дамілен малеїнату і піразидолу методом обернено-фазової рідинної хроматографії. Встановлено параметри утримування досліджуваних речовин, обчислено коефіцієнти ємності і селективності.

Отримані результати можуть бути використані для виявлення цих речовин в розчинах, лікарських формах, біологічних рідинах організмів і біологічному матеріалі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Токсикологическая химия / [Плетенева Т.В., Саломатин Е.М., Сыроешкин А.В. и др.]; под ред. Плетеневой Т.В. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2005. – 512 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский Михаил Давыдович – [15-е изд.] – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
3. Дементьева Н.Н. Использование высокoeffективной жидкостной хроматографии в фармацевтическом анализе / Дементьева Н.Н. // Фармация. – 1979. – №2. – С.60-68.
4. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Пер. с англ. – под ред. К.Хайвера. – М.: Мир, 1993. – 288 с.
5. Гольберт К.А. Введение в газовую хроматографию / Гольберт К.А., Вигдергауз М.С. – М.: Химия, 1990. – 352 с.
6. Щербина О.М. Розподіл антидепресантів методом молекулярної рідинної хроматографії / Щербина О.М. // Фармацевтичний журнал. – 1980. – №4. – С.69-70.
7. Супина В. Насадочные колонки в газовой хроматографии / Супина В. – М.: Мир, 1977. – С.17-29.
8. Вигдергауз М.С. Расчеты в газовой хроматографии / Вигдергауз М.С. – М.: Химия, 1973. – 248 с.
9. Количественный анализ хроматографическими методами: Пер. с англ./ под. ред. Э.Кэц. – М.: Мир, 1990. – 336 с.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ МЕТОДОМ ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

А.А. Бедзай, О.Н. Щербина, И.А. Щербина, Б.М. Мыхаличко

Предложена методика разделения и качественного анализа антидепрессантов (дамилен малеината и пиразидола) методом обращенно-фазовой жидкостной хроматографии. Методика может быть использована для обнаружения этих препаратов в растворах, лекарственных формах, биологических жидкостях организмов и биологическом материале. Преимуществом этого метода является высокая эффективность, низкая температура разделения, высокая чувствительность.

Ключевые слова: *анализ, антидепрессанты, качественный анализ, жидкостная хроматография*

QUALITATIVE ANALYSIS SOME ENERGIZERS BY A METHOD OF A CONVERSION-PHASE FLUID CHROMATOGRAPHY

A. Bedzaj, O. Shtcherbyna, I. Shtcherbyna, B. Mykhalitchko

The technique of sharing and qualitative analysis of a energizers (Damilenum maleate and Pyrazidolum) method обaщенно-phase fluid chromatography is offered. The technique can be utilised for detection of these drugs in solutions, medicinal forms, biological fluids of organisms and biological material. Advantage of this method is high effective, low temperature of sharing, high sensitivity.

Keywords: *analysis, antidepressants, qualitative analysis, liquid chromatography*

ВИВЧЕННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ БАДАНУ ТОВСТОЛИСТОГО, СКУМПІЇ ЗВИЧАЙНОЇ ТА ГЕРАНІ БОЛОТНОЇ

І.Л. Бензель

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

*Встановлено якісний склад та кількісний вміст мікроелементів у
рослинній сировині бадану товстолистого, скумпії звичайної та герані
болотної, зібраний в західному регіоні України.*

Ключові слова: *бадан товстолистий, скумпія звичайна, герань
болотна, мікроелементи.*

Вступ. Останнім часом велика увага приділяється вивченню біологічної ролі мікроелементів і, зокрема, їхньому впливу на проходження фізіологічних процесів, оскільки відомо, що мікроелементи тісно пов'язані з гормонами, вітамінами, ферментами і можуть відігравати значну роль у фармакологічній дії лікарських засобів [1-3].

Основним джерелом надходження мікроелементів в організм людини, поряд з медичними засобами, є продукти харчування, зокрема рослинного походження. Мінеральні речовини рослин – фізіологічно близькі організму людини, являють собою природний, добре збалансований комплекс макро- і мікроелементів, тому вони засвоюються повніше, ніж штучні суміші мікроелементів [4,5].

Бадан товстолистий, скумпія звичайна та герань болотна є перспективними джерелами лікарської рослинної сировини для створення нових лікарських засобів різної спрямованості дії. Попередніми нашими дослідженнями була встановлена значна інтерфероніндукуюча активність екстрактів із рослинної сировини вказаних видів [6-8]. З огляду на це, важливо було провести їх комплексне фармакогностичне дослідження.

Тому, **метою** нашої роботи було встановлення мікроелементного складу сировинних органів бадану товстолистого, скумпії звичайної та герані болотної.

Матеріали та методи досліджень. Уся досліджувана рослинна сировина була зібрана у західному регіоні України: листки та кореневища бадану товстолистого – в ботанічному саду Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького у 2007 році в фазі цвітіння та завершення вегетації відповідно; листки скумпії звичайної – в околицях с. Деревач у 2010 році під час цвітіння; трава герані болотної – в період масового цвітіння, а кореневище – наприкінці вегетації у Волинській області (околиці м. Володимир-Волинський) у 2010 році.

Якісний склад та кількісний вміст мінеральних сполук в досліджуваних зразках визначали за методом атомної абсорбції на атомно-

абсорбційному спектрофотометрі Varian AA240Z (США) з електротермічною атомізацією.

Для цього наважку подрібненої до діаметру часток 1-3 мм і доведеної до постійної ваги сировини озолляли в муфельній печі при температурі 250-300°C упродовж 40 хвилин, після чого витримували 2,5 години при 550°C. Тиглі охолоджували в ексикаторі. Після охолодження до золи додавали 1 мл концентрованої хлористоводневої кислоти, 1 мл води та вимивали 0,4 н розчином хлористоводневої кислоти в мірну колбу об'ємом 25 мл. Одержані розчини фільтрували та аналізували на спектрофотометрі при відповідній для кожного металу аналітичній смузі. Концентрацію елементів знаходили за градувальним графіком, який будували для кожної серії вимірів в координатах С (концентрація досліджуваного металу, мг/кг) – МА (покази приладу). Калібрувальні графіки в інтервалі вимірювання концентрацій елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів [9,10].

Результати та їх обговорення. Результати досліджень мікроелементного складу наведені в таблиці 1. З її даних видно, що у досліджуваній сировині містяться 18 мікроелементів (Fe, Mn, Cu, Zn, Pb, Ni, Co, Mo, Ag, Al, Cr, Sb, Cd, Ba, Sr, Sn, Hg, Bi). Серед них в листках бадану товстолістого виявлено 15, листках скупії звичайної – 16, траві та кореневищах герані болотної, а також кореневищах бадану товстолістого – по 17 мікроелементів.

Таблиця 1

Вміст мікроелементів у рослинній сировині бадану товстолістого, скупії звичайної та герані болотної (мг/кг)

Назва елементів	Листки бадану товстолістого	Кореневища бадану товстолістого	Листки скупії звичайної	Трава герані болотної	Кореневища герані болотної
Fe	68,8	64,0	75,0	25,0	145,0
Mn	4,0	70,0	18,0	14,9	18,3
Cu	4,4	7,6	1,1	4,8	18,8
Zn	2,3	16,5	3,3	6,6	12,8
Pb	0,4	1,1	-	0,8	1,5
Ni	1,4	1,8	1,1	1,5	1,9
Co	0,2	0,4	0,2	0,2	1,1
Mo	-	-	4,3	1,3	0,7
Ag	1,5	2,1	11,8	23,7	28,5
Al	52,7	74,3	34,2	68,1	84,0
Cr	4,3	11,2	4,0	3,5	14,2
Sb	0,5	0,6	-	0,3	0,3
Cd	-	0,3	0,1	0,8	1,2
Ba	14,7	21,9	10,5	5,4	12,2
Sr	1,7	1,5	1,0	-	-
Sn	1,3	1,5	2,4	0,2	0,3
Hg	-	0,2	0,3	0,5	1,1
Bi	0,3	0,3	0,7	0,7	3,4

Високим вмістом в усіх видах сировини характеризувалися Ферум, що входить до складу гемоглобіну, міоглобіну та ферментів, бере участь в окисно-відновних процесах, та Алюміній, який впливає на формування кісткової тканини і епітелію. Варто відзначити присутність значної кількості (70,0 мг/кг) Мангану (бере участь у процесах кровотворення, входить до складу ферментів та впливає на вуглеводний та мінеральний обмін) в кореневищах бадану. Всі інші елементи були виявлені в незначних кількостях. У міру зменшення вмісту їх можна розташувати наступним чином: в листках бадану товстолистого – $Ba > Cu > Cr > Zn > Sr > Ag > Ni > Sn > Sb > Pb > Bi > Co$; в кореневищах бадану товстолистого – $Ba > Zn > Cr > Cu > Ag > Ni > Sr > Sn > Pb > Sb > Co > Bi > Cd > Hg$; в листках скумпії звичайної – $Ag > Ba > Mo > Cr > Zn > Sn > Cu > Ni > Sr > Bi > Hg > Co > Cd$; в траві герані болотної $Ag > Zn > Ba > Cu > Cr > Ni > Mo > Cd > Pb > Bi > Hg > Sb > Sn > Co$; в кореневищах герані болотної $Ag > Cu > Cr > Zn > Ba > Bi > Ni > Pb > Cd > Hg > Co > Mo > Sn > Sb$.

Важливими показниками доброякісності рослинної сировини, що часто застосовуються для її стандартизації та входять до аналітичної нормативної документації є вміст загальної золи та золи нерозчинної в хлористоводневій кислоті. З огляду на це, нами були проведено їх вивчення згідно фармакопейних методик [11,12]. Результати кількісного визначення наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення вмісту загальної золи та золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті у рослинній сировині

Назва рослинної сировини	Кількісний вміст в %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n=5	
	загальної золи	золи нерозчинної в HCl
Листки бадану товстолистого	8,34±0,15	0,36±0,02
Листки скумпії звичайної	6,75±0,12	1,57±0,03
Трава герані болотної	8,67±0,18	0,29±0,02
Кореневища герані болотної	10,81±0,19	2,32±0,05

З даних таблиці 2 видно, що вміст загальної золи в досліджуваній сировині становить 6,75-10,81%, а золи нерозчинної в хлористоводневій кислоті – 0,29-2,32%.

Висновки. 1. Досліджено якісний склад та кількісний вміст мікроелементів у листках та кореневищах бадану товстолистого, листках скумпії звичайної, траві та кореневищах герані болотної.

2. Серед виявлених мікроелементів найбільшим вмістом характеризувались Ферум (25,0-145,0 мг/кг), Алюміній (34,2-84,0 мг/кг) та Манган (4,0-70,0 мг/кг).

3. Встановлено вміст загальної золи та золи нерозчинної в хлористоводневій кислоті у досліджуваних видах сировини, що може бути використано для їх стандартизації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Войнар А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / А.И. Войнар. – М.: Наука, 1960. – 312 с.
2. Ноздрюхина Л.Р. Нарушения микроэлементного обмена и пути его корреляции / Л.Р. Ноздрюхина, Н.И.Гринкевич. – М: Наука, 1980. – 280 с.
3. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы / В.И.Смоляр. – К.: Здоров'я, 1989. – 152 с.
4. Исаев Ю.А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами / Ю.А. Исаев. – К.: Здоров'я, 1992. – 119 с.
5. Почему растения лечат / М.Я. Ловкова, А.М. Рабинович, С.М. Пономарьова [и др.]. – М.: Наука, 1989. – 256 с.
6. Дослідження інтерфероніндукуючих властивостей біологічно активних речовин, отриманих із *Cotinus coggygia* Scop. / І.Л. Бензель, М.М. Козловський, Г.В. Крамаренко, Л.В. Бензель // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 3(7). – С. 62-68.
7. Одержання фітосубстанцій із бадану товстолистого та вивчення їх інтерфероніндукуючих властивостей / І.Л. Бензель, М.М. Козловський, Р.Є. Дармограй, Л.В. Бензель // Фармацевтичний журнал. – 2009. – №6. – С. 84-89.
8. Інтерфероніндукуючі властивості фітосубстанцій рослин роду *Geranium* / М.М. Козловський, І.Л. Бензель, І.М. Лозинський, Л.В. Бензель, О.С. Друль, В.І. Федорук // Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів: Матеріали XXVI науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків: Вид.НФаУ, 2009. – С. 213-216.
9. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия / В. Прайс. – М., 1976. – 341с.
10. Зырин Н.Г. Спектральный анализ почв, растений и других биологических объектов / Н.Г. Зырин, А.И. Обухов. – М., 1977. – 333с.
11. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РИРЕГ, 2001. – 532с.
12. Цуркан О.О. Кульбаба лікарська: розробка методик аналізу лікарської сировини / О.О. Цуркан, Т.В. Ковальчук, А.В. Гудзенко // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 6. – С. 84-87.

**ИЗУЧЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА БАДАНА
ТОЛСТОЛИСТНОГО, СКУМПИИ ОБЫКНОВЕННОЙ И ГЕРАНИ
БОЛОТНОЙ**

И.Л. Бензель

Установлено качественный состав и количественное содержание микроэлементов в растительном сырье бадана толстолистного, скумпии обыкновенной и герани болотной, собранных в западном регионе Украины.

Ключевые слова: *бадан толстолистный, скумпия обыкновенная, герань болотная, микроэлементы.*

**DETERMINATION OF MICROELEMENT CONTENT OF BERGENIA
CRASSIFOLIA (L.) FRITCH, COTINUS COGGYGRYA SCOP. AND
GERANIUM PALUSTRE L.**

I.L.Benzel

*There was investigated qualitative composition and quantitative content of microelements in vegetable raw materials of *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch, *Cotinus coggygria* Scop. and *Geranium palustre* L. collected in the western region of Ukraine*

Keywords: *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch, *Cotinus coggygria* Scop., *Geranium palustre* L., microelements.

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛІВ

О.В. Вельчинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Описано нові препаративні методи синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу та фторовмісних синтонів – загального анестетика фторотану та 1,1-диетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену. Встановлено, що синтезовані сполуки – моно- та біс-похідні 6-метилурацилу відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходяться в межах від 580 мг/кг до 465 мг/кг. Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 30,41% (критерій значущості $\geq 25\%$).

Ключові слова: 6-метилурацил, фторотан, пухлина, гліома, токсичність.

Вступ. Пошук шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю є на сьогоднішній день цілком закономірним. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту.

Важливою є розробка сучасних лікарських засобів, що сприяють захисту організму людини від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища.

Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини і обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму [1-5]. Експериментально встановлено, що ряд сполук – похідних піримідину (метилурацил, пентоксил та інші) проявляють анаболічну та антикатаболічну активність. Ці препарати прискорюють процеси клітинної регенерації, сприяють загоєнню ран, стимулюють клітинні та гуморальні фактори імунітету. Так, відомий лікарський засіб “Метилурацил” проявляє протизапальну дію, є стимулятором лейкопоезу [6].

Модифікація молекул 6-заміщених урацилів за допомогою введення галогено(фторо)вмісних фармакофорів призводить до підвищення їх розчинності в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі, а також наближає їх за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу [7].

Мета дослідження. Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекули 6-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 6-метилурацилу, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу, а також фторовмісних синтонів – загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджена протипухлинна активність та токсичність деяких із синтезованих похідних 6-метилурацилу.

Матеріали та методи досліджень. Об'єкти дослідження: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 6-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену в якості фторвмісних синтонів. Абсолютні розчинники одержують в такий спосіб: ацетонітрил переганяють над P_2O_5 , діетиловий ефір – над металевим натрієм. Диметилформамід (ДМФА), бензен, дихлоретан переганяють у вакуумі. Гексан, метанол, ацетон переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним. Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. Газо-рідинну хроматографію проводять на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри 1H ЯМР записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц в $DMSO-d_6$ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бромо-2"-хлороетеніл)-біс-(6-метилурацил) (**I**). Приготування розчину № 1. 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль); 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензену перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру. Приготування розчину № 2. 1,11 г (0,0089 моль) 6-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60°C 6 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок – осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір – гексан (1:1) та сушать у вакуумі водострунного насосу. Сполука **I** – кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,05 г (43%). Т пл. 286-289°C. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8. $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$.

Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr), см^{-1} : 515, 550, 690, 850 (C-C1, C-Br); 960-970 (trans -C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800-3000 (CH_3). ^1H ЯМР: 2,004(6H, с., 2CH_3); 5,313 (2H,с., $2\text{C}_{(5)}\text{H}$); 10,832 (2H, д., $2\text{N}_{(3)}\text{H}$, J_{нн} 4 9.6 Гц). Аналогічно синтезують сполуки: $N_{(1)}\text{-(1',1'-дифторо-2'-бromo-2'-хлороетил)-6-метилурацил (II)}$, $N_{(1)}\text{-(2'-бromo-1'-гідрокси-2'-хлороетеніл)-6-метилурацил (III)}$ із 1,54 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу. Сполука **II** – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %). Т пл. 280-283°C. Знайдено, %: С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ спектр (KBr), см^{-1} : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH_3). ^1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 10,620 (H, с., $2\text{N}_{(3)}\text{H}$). Сполука **III** – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %). Тпл. 274-277°C. Знайдено, %: С 30,12; Н 2,08; N 9,87. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. ІЧ спектр (KBr), см^{-1} : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH_3); 3200-3400 (OH). ^1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 10,62 (H, с., $2\text{N}_{(3)}\text{H}$); 11,03 (H, с., OH). **1,1-діетилкарбокси-2-трифторометил-2-(6'-метилуридил- $N_{(1)}$ -)етилен (IV)**. Приготування розчину № 1. 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл; 0,268 моль) та 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл; 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок – скловидну масу білого кольору заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровують та використовують на наступній стадії реакції. Приготування розчину № 2. 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють в 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують з кип'ятінням 5 годин, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують та промивають дихлоретаном, відганяють розчинник простою перегонкою. Залишок – маслянисту речовину очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Вихід 6,31 г (80%). Т. кип. 56-59°C (25 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,3010. Знайдено, %: С 39,36; Н 3,67; F 20,75. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 39,37; Н 3,64; F 20,76. Приготування розчину № 3. До суміші 0,87 г (0,0069 моль) 6-метилурацилу в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,71 г (0,94 мл; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додають по краплям 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60–70°C. Кип'ятять суміш протягом 2-х годин, фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \times \text{HCl}$, розчинники відганяють у вакуумі. Залишок – масляниста рідина жовтого

забарвлення заливають гексаном та кип'ять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад блідо-кремового забарвлення випадав із ацетону (продукт С – **IV**). Вихід 0,80 г (33%). Т пл. 270-273°C. Знайдено, %: С 46,13; Н 4,08; N 7,59. $C_{14}H_{15}N_2F_3O_6$. Обчислено, %: С 46,18; Н 4,15; N 7,68. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 400, 415, 470, 560 (CF_3); 600-800 (Heterocycl.); 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3); 1050–1150 (OCH_3 , OC_2H_5); 1300–1600 (Heterocycl.); 1315, 1600 ($C=C$); 1710, 1715, 1735 ($C=O$); 3010–3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 1,18 (6H, т., $J_{H,H}^3$ 7,0 Гц, $2CH_3$); 1,87 (3H, с., CH_3 при $C_{(6)}H$); 3,737–4,315 (4H, м., $J_{H,H}^3$ 7,0 Гц, $2OCH_2$); 6,26 (1H, д., $J_{H,H}^2$ 10,0 Гц, $C_{(5)}H$); 8,59 (1H, с., $N_{(3)}H$).

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 6-метилурацилу проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози LD_{50} синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [8]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою $22,0 \pm 2,0$ г; шлях введення – підшкірний. Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14 добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного 6-метилурацилу як модель використовували злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [9]. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату гліоми понад 25%. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, в інтервалі доз $1/4$ – $1/5$ LD_{50} . Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 6-метилурацилу його розчиняли у фізіологічному розчині.

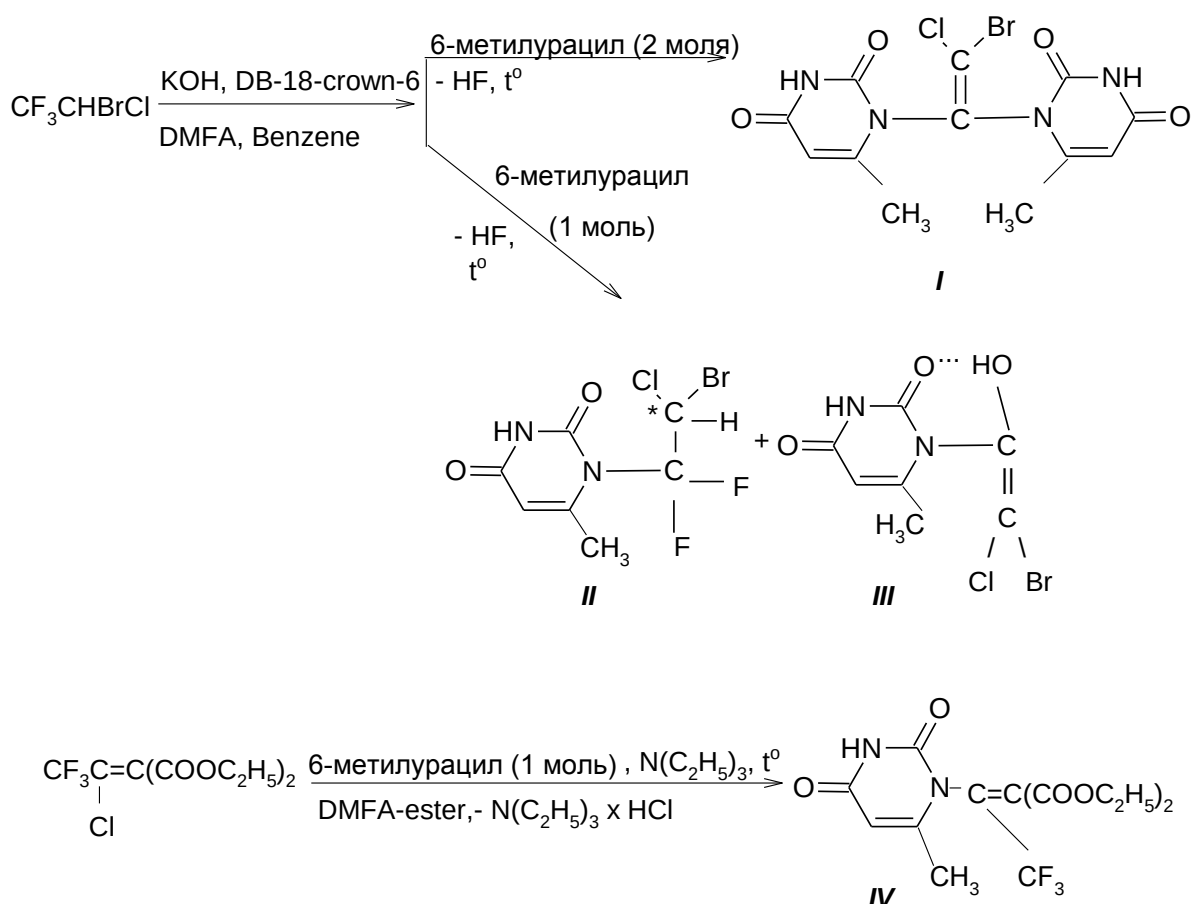
Результати та їх обговорення. За новими, розробленими нами методами синтезу, взаємодією фторотану у якості фторовмісного синтону з 6-метилурацилом у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензен–ДМФА–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакоформними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$ (**I-III**), а при взаємодії іншого фторвмісткого синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 6-метилурацилом в еквімолярних кількостях в системі розчинників (діетиловий ефір–ДМФА–гексан–ацетон) синтезовано оригінальне похідне **IV** (схема 1).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук **I-IV** – гострої токсичності показало, що сполука **I** відноситься до малотоксичних: значення ЛД₅₀ її складає 495 мг/кг. У лабораторних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 годин, блювота. Монопохідні **II-IV** відносяться також до малотоксичних сполук, значення ЛД₅₀ їх дорівнює 480 мг/кг, 465 мг/кг та 580 мг/кг, відповідно. Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 6-метилурацилу **I**, як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-фторурацилу. Крім того, згідно з зауваженням клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [10, 11].

Схема 1

Моно- та біс-похідні 6-метилурацилу



Біс-похідне **I** було досліджено нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом

Богдана. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного **I** зменшилася до $1,89 \pm 0,091$ мг, що відповідає за результатами морфологічного контролю 30,41% гальмування росту пухлини.

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканевих реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою – біс-похідним **I** в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженням щодо подальшого вивчення біс-похідного **I** при пухлинах головного мозку.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне **I** має високу протипухлинну активність на злоякісній гліобластомі людини, що дозволяє розглядати його як фізіологічно активну сполуку з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Монопохідні 6-метилурацилу **II-IV** відносяться до малотоксичних сполук, але можуть бути перспективними в подальших біологічних дослідженнях завдяки наявності в молекулах подібних за хімічною будовою до біс-похідного **I** фрагментів.

Висновки.

1. За новими, розробленими нами методами синтезу, взаємодією фторотану або іншого фторовмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 6-метилурацилом в молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярних кількостях, в системах розчинників (бензен–ДМФА–діетиловий ефір) або (діетиловий ефір–ДМФА–гексан–ацетон) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром, синтезовано нові моно- та біс-похідні 6-метилурацилу з фармакофорними групами.
2. Будову та склад синтезованих сполук – моно- та біс-похідних 6-метилурацилу підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ^1H ЯМР-спектроскопії.
3. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 6-метилурацилу відносяться до малотоксичних препаратів: значення LD_{50} їх знаходяться в інтервалі від 580 мг/кг до 465 мг/кг.
4. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 30,41% (критерій значущості $\geq 25\%$).
5. Біс-похідне 6-метилурацилу має високу протипухлинну активність на злоякісній гліобластомі людини, що дозволяє розглядати його як фізіологічно активну сполуку з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals. of oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1025-1032.
2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 48. – P. 265-277.
3. Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B. Longley, D.P. Harkin // *Nature Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 230-238.
4. Orjales A. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40, N 4. – P. 586-593.
5. Мнджоян А.Л., Тер-Захарян Ю.З. Биологические свойства химических соединений / А.Л. Мнджоян, Ю.З. Тер-Захарян. – Ереван: Изд. АН Арм.ССР, 1962. – Вып. 1. – 246 с.
6. Машковський Д.С. Засоби, які впливають на центральну нервову систему / Д.С. Машковський. – Київ: Наукова думка, 1991. – С. 43-44.
7. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягупольский. – Киев: Наукова думка, 1988. – С. 90-105.
8. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // *Фармакол. и токсикол.* – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407-509.
9. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / [под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна]. – М.: Медицина, 1979. – 296 с.
10. Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L. Brody, R.B. Sweet // *Anesthesiol.* – 1963. – Vol. 24. – P. 29-37.
11. Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R. Brown, I.G. Sipes // *Biochem. Pharmacol.* – 1977. – Vol. 26. – P. 2091-2094.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

Е.В. Вельчинская

Описаны новые препаративные методы синтеза в условиях катализа 18-краун-6-комплексом оригинальных гетероциклов на основе 6-метилурацила и фторосодержащих синтонов – общего анестетика фторотана и 1,1-диэтилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилэтилена. Установлено, что синтезированные соединения – моно- и бис-производные 6-метилурацила относятся к малотоксичным: значения ЛД₅₀ их находятся в интервале от 580 мг/кг до 465 мг/кг. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного 6-метилурацила на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с процентом торможения роста опухоли 30,41% (критерий значимости $\geq 25\%$).

Ключевые слова: 6-метилурацил, фторотан, опухоль, глиома, токсичность.

ANTITUMOUR ACTIVITY OF THE MODIFIED DERIVATIVES OF URACILE

E.V. Welchinska

A new convenient methods for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of 6-methyluracile and fluoric containing sintones – common anesthetic ftorotan and 1,1-diethylcarboxy-2-chloro-2-threefluoromethylethylene were described. It was discovered that compounds which synthesized – mono- and bis-derivatives of 6-methyluracile applies to a little toxic preparations: its LD₅₀ are at the interval from 580 mg/kg to 465 mg/kg. A strongly antitumour effect of bis derivative of 6-methyluracile on the heterotransplantates of mans glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 30,41% has been discovered (the criteria of considerable are $\geq 25\%$).

Keywords: 6-methyluracile, ftorotan, tumour, glioma, toxicity.

ОБГРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО-БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ (ОБРВ) ДИФЕНГІДРАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ (ДИМЕДРОЛУ) У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

О.І. Галушка, О.Б. Кузьмінов

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

З метою обґрунтування ОБРВ дифенгідраміну гідрохлориду у повітрі робочої зони проведені токсикологічні експерименти на лабораторних тваринах. Встановлено, що дифенгідраміну гідрохлорид за показником гостра пероральна токсичність відноситься до 2 класа небезпеки. Препарат при потраплянні на шкіру спричиняє резорбтивно-токсичну та слабку місцево-подразнювальну дію, при нанесенні на слизові оболонки – виявляє виражену пошкоджуючу дію. Кумулятивні властивості слабовиражені. При застосуванні дифенгідраміну гідрохлориду є ймовірність формування алергенних реакцій.

За результатами експериментальних даних і проведених розрахунків ОБРВ дифенгідраміну гідрохлориду в повітрі робочої зони затверджено МОЗ України на рівні 0,2 мг/м³.

Ключові слова: *дифенгідрамін гідрохлорид(димедрол), токсикологічний експеримент, біологічна та специфічна дія, повітря робочої зони.*

Серед пріоритетних проблем в галузі профілактичної медицини центральне місце належить проблемі збереження здоров'я працюючого населення, попередження несприятливого впливу на організм антропогенних факторів хімічної природи та практиці реалізації ефективних мір профілактики.

Основу останньої складає гігієнічне регламентування рівнів і тривалості впливу потенційно небезпечних факторів трудового процесу.

Для хіміко-фармацевтичних підприємств характерний невеликий обсяг випуску кінцевих продуктів, переривчастість та багатостадійність характеру технологічних процесів, періодичність річного виробництва, невелика тривалість кінцевих стадій отримання лікарських засобів. Тому, промислового виробництва лікарських засобів повинно передувати дослідження їх біологічної активності і токсичних властивостей в експериментах на тваринах. При цьому повинні враховуватися особливості лікарських засобів як специфічного фактора забруднення виробничого середовища. Саме цій проблемі, тобто розробці ОБРВ дифенгідраміну гідрохлориду (димедролу), була присвячена ця робота.

Мета роботи: Проведення токсикологічних експериментів на тваринах та обґрунтування гігієнічного нормативу дифенгідраміну гідрохлориду у повітрі робочої зони виробничих приміщень.

Матеріали та методи досліджень.

Об'єктом досліджень був дифенгідрамін гідрохлорид, що виробляється АТ «Галичфарм» (м. Львів), який відноситься до класу етерів бензгідролу та використовується в якості антигістамінного засобу, що блокує H_1 -рецептори. Препарат використовують при анафілактичному шоці, кропив'янці, сінній пропасниці, сироватковій хворобі, геморагічному васкуліті (капіляротоксикозі), поліморфній ексудативній еритемі, ангіоневротичному набряку Квінке, сверблячих дерматозах, свербіжі, алергічному кон'юнктивіті та алергічних захворюваннях очей, алергічних реакціях, що пов'язані з прийманням ліків, хореї, хворобі Мен'єра, післяопераційному блюванні. Дифенгідраміну гідрохлорид застосовують також при променевій хворобі, бронхіальній астмі (у сполученні з іншим засобами), іноді – при виразковій хворобі шлунка, 12-палої кишки і гіперацидному гастриті, морській і повітряній хворобі, струсу мозку, опіках, обмороженнях, безсонні, неврозах, неврастенії. Як седативний та снодійний засіб дифенгідраміну гідрохлорид застосовують самотійно або в комплексі з іншими снодійними. Використовують для послаблення побічних ефектів при трансфузії крові і кровозамінників, при застосуванні ферментних препаратів [1].

За зовнішнім виглядом це кристалічний порошок білого кольору, який може поступати в повітря робочої зони у вигляді аерозолі дезінтеграції.

Дослідження проведені у відповідності з “Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны” [2], МУ 1.1.726-98 “Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов» [3], МВ “Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць” (затв. наказом МОЗ України № 544 від 21.10.2005 р.) [4].

Вивчення токсичних властивостей дифенгідраміну гідрохлориду в гострих дослідах проводилось на білих щурах (200-220 г), білих мишах (20-25 г), кролях (3,0-3,5 кг).

Середньосмертельні дози (DL_{50}) визначали при пероральному введенні. Речовину вводили у вигляді водних розчинів. Експериментальні групи складались з 6-10 особин. Реєстрацію загибелі тварин проводили упродовж 14 діб. Під час спостереження реєструвалась клінічна картина гострого отруєння, зміна ваги тіла. Середньосмертельні дози розраховували за методом Litchfield і Wilcoxon [5] і Van der Waerden [6].

Місцево-подразнювальну та шкірно-резорбтивну дію вивчали “пробірочним методом” шляхом занурювання 2/3 хвоста білих мишей у водний розчин речовини згідно з “Методическими указаниями по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи” [7].

Вивчення місцевого впливу дифенгідраміну гідрохлориду на слизові оболонки проводили на кролях шляхом внесення 50 мг препарату в

кон'юнктивальний мішок ока. Оцінку пошкоджуючої дії здійснювали за методом A. Majda i K. Chrusaielska [8].

Кумулятивну активність димедролу вивчали за методом Lim et all [9].

Інгаляційну токсичність вивчали на білих щурах шляхом інтраназального введення розчинів дифенгідраміну гідрохлориду.

Для визначення порогу гострої інгаляційної дії вивчали вплив дифенгідраміну гідрохлориду на білих щурів при інтраназальному поступленні в організм у концентраціях $150,0 \text{ мг/м}^3$, $30,0 \text{ мг/м}^3$ та $6,0 \text{ мг/м}^3$. Вибір критеріїв оцінки токсичної дії препарату проводили з врахуванням літературних даних. Критеріями для визначення токсичної дії на організм тварин були: загальний стан тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів у крові, лейкоцитарна формула, активність креатинкінази (в сироватці крові), циркулюючі імунотоксини (в сироватці крові), поведінкові реакції, СПП, кардіограма (ЧСС, інтервали PQ та QT, вольтаж зубця R), морфологічні зміни у внутрішніх органах, тощо [10].

При морфологічному дослідженні шматочки органів фіксували в 10 % р-ні формаліну та заливали у парафін. Зрізи товщиною 6-8 мкм фарбували гематоксилін-еозином.

Отримані під час дослідів дані піддавались математичній обробці за допомогою методів варіаційної статистики [11].

При інтерпретації даних токсикологічних досліджень їх співвідносили з фоновими показниками та показниками норми лабораторних тварин [12].

Результати та їх обговорення:

Одноразове пероральне введення дифенгідраміну гідрохлориду білим щурам-самкам в дозах 200-800 мг/кг викликало загибель тварин на 1-2 добу. Стан тварин, що вижили, нормалізувався на 2-3 добу. В клінічній картині гострої інтоксикації після введення спостерігались симптоми ураження центральної нервової системи. Середньо ефективний час загибелі тварин ($ET_{50(1)}$) для білих щурів – 32 години.

DL_{50} при пероральному введенні для білих щурів-самок встановлена на рівні 400 мг/кг, для білих щурів-самців – 850 мг/кг.

Клінічна картина гострого отруєння у білих мишей була аналогічною як у білих щурів. DL_{50} для білих мишей-самок – 120 мг/кг (II клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76).

Коефіцієнт видової чутливості (КВЧ) становить 6,8, що свідчить про виражені розбіжності видової чутливості до препарату. Статева чутливість не виражена.

Середньосмертельні дози дифенгідраміну гідрохлориду за літературними даними [13] становлять: при внутрішньошлунковому введенні для білих щурів 500,0 мг/кг, при внутрішньочеревному – 82,0 мг/кг, при внутрішньовенному – 35,0 мг/кг, при підшкірному – 201,0 мг/кг.

20-кратне занурювання хвостів білих мишей у водний 50% розчин препарату (час експозиції 4 години, 5 разів на тиждень) не викликало загибелі тварин. В клінічній картині після 7-8 експозицій спостерігались

збуджений стан та симптоми подразнювальної дії. На хвостах після 16-20 експозицій відмічалась гіперемія шкіри інтенсивністю 2 бали та її сухість.

Внесення 50 мг препарату у кон'юнктивальний мішок ока кролів викликало різко виражену пошкоджуючу дію: серозні виділення – 3 бали, гіперемія – 2-3 бали, набряк – 2-3 бали (за класифікацією А. Mayda і К. Chrusaielska). Відновлення офтальмоостатусу спостерігалось на 30-35 добу без проведення медикаментозного лікування.

Однократну інгаляційну дію дифенгідраміну гідрохлориду вивчали шляхом інтраназального введення препарату білим щурам в дозах, які відповідали концентраціям 200-1500 мг/м³. Після введення речовини у тварин спостерігалась клінічна картина гострої інтоксикації, симптоми якої були аналогічними як при пероральному введенні. Загибель тварин відмічалась упродовж першої доби. CL_{50} для білих щурів встановлена на рівні 1050 мг/м³ (II клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-78).

Враховуючи, що $DL_{50(B/C)}$ дифенгідраміну гідрохлориду для білих щурів становить 82 мг/кг, препарат згідно класифікації пилу за ступенем вираженості токсичного ефекту у гострому досліді можна віднести до речовин з вираженою токсичною дією.

Для планування досліджень по вивченню інгаляційної токсичності дифенгідраміну гідрохлориду було використано рівняння кореляційної залежності № 48,49,51 згідно МУ №1943-78 “Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов” [14].

Середня величина Lim_{ac} за розрахунками знаходиться на рівні 30,74 мг/м³.

З метою визначення порогу гострої інгаляційної дії вивчали вплив дифенгідраміну гідрохлориду на організм білих щурів при інтраназальному введенні у концентраціях 6,0 мг/м³, 30,0 мг/м³ та 150,0 мг/м³. За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив дифенгідраміну гідрохлориду не викликав загибелі піддослідних тварин та клінічних симптомів інтоксикації за виключенням незначного зниження рухової активності упродовж 5-6 годин від початку експерименту.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 150,0 мг/м³, на 2 добу статистично достовірно збільшувалась кількість лейкоцитів на 34,7%, середній вміст нейтрофілів – на 61,7%, кількість лімфоцитів зменшувалась на 7,8%, активність креатинкінази при цьому збільшувалась на 33,1 %. За результатами аналізу кардіограм відмічено зменшення частоти серцевих скорочень на 11 % та збільшення інтервалу PQ на 14,6 %. Крім того, спостерігалась тенденція до зниження гемоглобіну та середнього вмісту еритроцитів у крові, зменшення вертикальної активності щурів (при вивченні поведінкових реакцій), але ці зміни були статистично недостовірні. У тварин, які отримували препарат в концентрації 30,0 мг/м³, кількість нейтрофілів збільшувалась на 38,3 %, кількість лімфоцитів зменшувалась на 19,4 %, активність креатинкінази

сироватки крові збільшувалась на 19,4 %. Відмічена тенденція до збільшення кількості лейкоцитів у крові.

Вплив дифенгідраміну гідрохлориду на піддослідних тварин в концентрації $6,0 \text{ мг/м}^3$ не викликав статистично достовірних змін досліджуваних показників.

В якості порогової концентрації дифенгідраміну гідрохлориду (Lim_{ac}) при однократному інгаляційному впливові прийнята концентрація $30,0 \text{ мг/м}^3$.

Для визначення кумулятивної активності був проведений експеримент за методикою Lim et al. Препарат вводили білим щурам у вигляді водного розчину в дозах від $0,1 \text{ ЛД}_{50}$ (122 мг/кг) і вище шляхом збільшення дози в 1,5 рази кожні 4 доби. Експеримент тривав 24 доби.

Проведеними дослідженнями встановлено, що упродовж експерименту препарат викликав загибель 4 піддослідних тварин на 23-24 добу. Коефіцієнт кумуляції $> 8,2$ (речовина малокумулятивна).

Сенсибілізацію мурчаків світлої масті проводили шляхом інтраназального введення препарату упродовж 30 діб (5 разів на тиждень) в концентраціях (в перерахунку на дози) $2,0 \text{ мг/м}^3$ (розр. Lim_{ch}) та $0,2 \text{ мг/м}^3$. Тестування проводили шляхом здійснення кон'юнктивальної проби, реакції РСЛЛ, визначення ряду неспецифічних показників крові.

Кон'юнктивальні проби були від'ємні, але дія дифенгідраміну гідрохлориду в концентрації $2,0 \text{ мг/м}^3$ проявлялась в достовірному збільшенні реакції специфічного лізису лейкоцитів, а також в підсиленні (імуностимуляції) функції імунної системи, результатом якої може бути формування алергійних та аутоімунних реакцій. В літературі описані випадки анафілактичного шоку при використанні дифенгідраміну гідрохлориду [15].

Розрахунок величини ОБРВ дифенгідраміну гідрохлориду проведений за МВ "Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць" (затв. наказом МОЗ України № 544 від 21.10.2005 р.). Для розрахунку величини ОБРВ використані формули кореляційної регресії № 21, 22, 23, 24, 30 [4].

Середня величина ОБРВ дифенгідраміну гідрохлориду за розрахунковими формулами становить $0,44 \text{ мг/м}^3$.

Висновки.

Дифенгідраміну гідрохлорид за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 2 класу небезпеки у відповідності до ГОСТ 12.1.007-76. Видова чутливість виражена сильно, статеві – слабо. Препарат при потрапленні на шкіру спричиняє резорбтивно-токсичну та слабку місцево-подразнювальну дію, при нанесенні на слизові оболонки – виражену пошкоджуючу дію. Кумулятивні властивості при багаторазовому внутрішньошлунковому введенні слабовиражені.

Поріг гострої дії препарату (Lim_{ac}) для білих щурів при інгаляційному шляху надходження становить $30,0 \text{ мг/м}^3$.

Алергенна дія дифенгідраміну гідрохлориду в дослідах на тваринах не виявлена, але є ймовірність формування алергенних та аутоімунних реакцій (враховуючи результати досліджень та літературні дані).

ОБРВ дифенгідраміну гідрохлориду в повітрі робочої зони затверджено МОЗ України на рівні 0,2 мг/м³, аерозоль (Постанова Головного державного санітарного лікаря України № 1 від 12.01.2009 р.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский. М.Д. Лекарственные средства. Изд. 8-е перераб. и доп.. М, «Медицина», 1977. – С. 42-44.
2. Методические указания по обоснованию санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – М., 1980. – 120 с.
3. Методические указания по гигиеническому нормированию лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов. МУ №1.1.726-98 от 28.12.98 г. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 1999. – 70 с.
4. Методичні вказівки по обґрунтуванню гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць” (затв. наказом МОЗ України № 544 від 21.10.2005 р.). – К., 2005. – 19 с.
5. Беленький М.П. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л., 1963. – 149 с.
6. Van der Waerder B.Z. Wirksankeits und Konzetrations. Bestimmungdurch tierversuche / – Arch exp Path, 1940 Bd., Vol. 195. – P. 389-412.
7. Методические указания по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи. – М., 1979. – 12 с.
8. Maida A., Chrusaielska K. // Medicine Pracy. – 1965. – Vol.XXXIV. – P. 321-396.
9. Lim K.S., and all. Ametod for the watnation of comulation and tolerance Bei the determination of acute and subschiranie median effective doses //Archives Intern. Pharmacodynam.-1963 – Vol.130. – P. 336-353.
10. Методичні вказівки до виконання лабораторних робіт з великого практикуму /біохімічні методи дослідження/. – Львів, 1994. – 24 с.
11. Деркач М.П. Елементи статистичної обробки біологічного експерименту.- Львів, 1963, с. 68.
12. Трахтенберг. И.М., Сова Р.Е., Шефтель О.В., Оникиенко Ф.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы).- М., Медицина, 1978. – 176с.
13. Карта данных безпеки фірми INDUKERN Chemie AG від 12.01.2007Б.Б. Сандлер. Два случая анафилактического шока после применения димедрола. Современная медицина, 1980, № 9, с. 119-120.
14. Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов: МУ №1943-78 от 08.12.78 г. – М., 1992 р. – 25 с.
15. Б.Б. Сандлер. Два случая анафилактического шока после применения димедрола. Современная медицина, 1980, № 9, с. 119-120.

ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИДА (ДИМЕДРОЛА)

О.И. Галушка, А.Б. Кузьминов

С целью обоснования ОБРВ дифенгидрамина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны проведены токсикологические эксперименты на лабораторных животных. Установлено, что дифенгидрамин гидрохлорид за показателем острая пероральная токсичность относится к 2 классу опасности. Препарат при попадании на кожу оказывает резорбтивно-токсическое и слабое местно-раздражающее действие, при нанесении на слизистые оболочки – выраженное повреждающее действие. Кумулятивные свойства слабо выражены. При применении дифенгидрамина гидрохлорида есть вероятность формирования аллергических реакций.

За результатами экспериментальных данных и проведенных расчетов ОБУВ дифенгидрамина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны утвержден МОЗ Украины на уровне 0,2 мг/м³.

Ключевые слова: *дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол), токсикологический эксперимент, биологическое и специфическое действие, воздух рабочей зоны.*

SUBSTANTIATION OF MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATION DIFENHYDRAMINI OF THE HYDROCHLORIDE (DIMEDROL) IN AIR OF WORKING ZONE

O.I. Galushka, A.B. Ruzminov

The topic of this investigation is evaluation of maximum concentration limit difenhydramini of the hydrochloride in air of a working zone. In order to this toxicological experiments have been executed on laboratory animals. It is established that according to indicator of acute oral toxicity of the difenilhydramini of the hydrochloride concerns to 2nd danger class. The substance have resorbtive-toxical and weak irritating activity in the skin and heave alternative influence on the mucous membranes.. Al the use of the difenilhydramini of the hydrochloride development of allergic reaction is quite possible. Cumulative properties are poorly expressed

According to the results of experimental data and the executed calculations rough safe level of influence difenilhydramini of the hydrochloride in air of a working zone is confirmed by Ministry of Health of Ukraine at level of 0,2 mg/m³.

Keywords: *difenilhydramini of the hydrochloride, toxicological experiment, biological and specific action air of a working zone*

ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З КРОВОЗУПИННОЮ ДІЄЮ

Л.М. Грицик¹, І.Л. Бензель², Н.І. Легін¹, Н.І. Тучак¹, О.В. Нейко¹, І.А. Сас¹,
А.Р. Грицик¹

¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
м. Івано-Франківськ

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

У статті наведено ботанічну характеристику, поширення, хімічний склад та фармакологічну дію деревію звичайного, рослин роду Приворотень, підлісника європейського, буквиці лікарської. Досліджувані об'єкти є перспективними для створення лікарських засобів з кровозупинною дією.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, ліофілізовані екстракти, кровозупинна дія.

Вступ. Лікарські засоби рослинного походження займають значну частку на фармацевтичному ринку. Замінити їх синтетичними лікарськими речовинами практично неможливо, оскільки рослини містять складний комплекс біологічно активних сполук, що не відтворюється хімічним шляхом.

Захворювання, які характеризуються порушенням рівноваги систем згортання крові, вимагають своєчасного застосування засобів, які регулюють процеси коагуляції та фібринолізу. Препарати, які використовують для зупинки гострих та масивних кровотеч, характеризуються високою собівартістю, що обмежує їх використання. Фітозасоби застосовують для зупинки та профілактики помірних і тривалих кровотеч, а в поєднанні з хіміотерапевтичними препаратами гемостатичної дії призначають при масових кровотечах.

Метою дослідження був пошук перспективних лікарських рослин для створення нових фітозасобів з кровозупинною дією.

Результати та їх обговорення.

Кровозупинну дію проявляє значна кількість рослин, серед яких деревій звичайний, види приворотню, підлісник європейський, буквиця лікарська.

Рід Деревій (д.) – *Achillea* (L.) належить до родини Айстрові – Asteraceae. Він налічує більше 100 видів рослин, з яких на території України зустрічається 20 видів [1].

Рослини роду Деревій мають північно-євразійський тип ареалу. Рід *Achillea* розповсюджений і зростає на значній території – від Ісландії і півночі Скандинавії до Гімалаїв і Монголії. Занесений як бур'ян до Північної Америки, Африки, Південної Австралії і Нової Зеландії.

Культивується в Англії, Австрії. Зустрічаються рослини на всій території України [1, 2, 3].

В офіційній медицині використовується д. звичайний – *Achillea millefolium* L. Це багаторічна рослина заввишки 20 – 80 см з своєрідним запахом, з тонким повзучим галузистим кореневищем, з майже нерозгалуженим тонким корінням і підземними пагонами, на верхівці яких розвиваються крупні черешкові прикореневі листки з ланцетоподібним контуром, опушені, двічі-, тричіперисторозсічені, мають два-, три надрізані сегменти і майже лінійні кінцеві лопаті. З кореневища зростає пряме стебло, просте або у верхній частині небагато гіллясте, ребристе, з невеликими черговими сидячими листками, також дрібно розітнутими. Суцвіття – дрібні численні довгасто-яйцевидні кошики з обгортками, зібрані в верхівкові щитки. Крайові несправжньоязичкові квітки маточкові (жіночі), білі, рідше рожеві, внутрішні трубчасті, двостатеві, жовті. Плід – довгаста або оберненояйцевидна, сплюснута сріблясто-сіра сім'янка [1, 2, 3].

Сировина офіційна в Україні і багатьох інших країнах. Деревій включено до Фармакопей Нідерландів, Швейцарії, Швеції, Фінляндії, Румунії, Австралії.

У траві деревію міститься до 1,4 % ефірної олії, вміст якої залежить від періоду вегетації рослини. Ефірної олії в квітках більше, ніж в листках. Сесквітерпенові лактони, що містяться в ефірній олії, обумовлюють гіркий смак рослини [4].

У траві д. звичайного міститься до 3 % флавоноїдів – в основному лютеолін, лютеолін-7-глюкопіранозид, апігенін-7-глюкопіранозид (космосин), а також рутин, 5-гідрокси-3,6,7,4-тетраметоксифлавіон, артеметин, кастіцин, глікозиди кверцетину, кемпферолу, ізорамнетину [2, 5].

Трава деревію виявляє багатогранні фармакологічні властивості, які обумовлені наявністю в лікарській сировині різних біологічно активних сполук.

Деревій широко застосовують в народній медицині багатьох країн. Відвар трави деревію звичайного вживають при внутрішніх і зовнішніх кровотечах, ранах, що кровоточать, геморої, його рекомендують породіллям при важких післяродових кровотечах. У народній медицині деревій відомий як зміцнюючий і заспокійливий засіб. Його використовують при лікуванні диспепсії, проносів, захворювань шлунку і кишечника, запальних процесів в нирках і сечовивідних шляхах, нирковокам'яної хвороби. Свіжий сік деревію звичайного з медом приймають для поліпшення апетиту, при туберкульозі, анемії, захворюваннях печінки, які супроводжуються жовтяницею. У деяких місцевостях України відвар або настій деревію вважають засобом, який лікує лихоманку [2, 6, 7].

Найвідомішими є кровозупинні властивості деревію. Його настій (1:10) при пероральному введенні собакам підвищує на 27 % згортання крові, що виявляється зменшенням періоду рекальцифікації оксалатної плазми на 33 %, підвищенням толерантності плазми до гепарину, зменшенням на 45 % гепаринового і на 39 % – протромбінового часу. При

цьому спостерігалось зменшення вмісту вільного гепарину, підвищення активності гепаринази, збільшення числа тромбоцитів і ретикулоцитів в периферичній крові [6, 7].

Кровозупинні властивості і здатність підсилювати скорочення мускулатури матки визначає ефективність деревію при маткових кровотечах.

У народній медицині багатьох народів світу широко застосовують також інші види деревію. Зокрема, траву д. тонколистого (*Achillea leptophylla* Bieb.) рекомендують при гострих респіраторних захворюваннях, д. щетинистого (*Achillea setacea* Waldst) et. Kit.) – при хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів і кон'юнктивітах; деревію малоквіткового (*Achillea micrantha* Willd.) – при гонорей, хронічній діареї, гострих респіраторних захворюваннях, ранах, що кровоточать, опіках, анемії, для збільшення лактації у годуючих матерів [6, 7].

Рід Приворотень (п.) – *Alchemilla* L. належить до родини Розові – Rosaceae. Він налічує декілька сотень видів, поширених в Європі, Азії та Африці. На території України зростає близько 30 видів роду Приворотень, найпоширенішими серед яких є п. блискучий, п. віяловидний, п. пастушачий, п. звичайний, п. гострокутний, п. зарубчастий, п. світлолюбивий та ін. [8, 9].

Рослини роду Приворотень – це багаторічні трави з товстим горизонтальним, здебільшого повзучим кореневищем, густо вкритим рештками прилистків та черешків. Листки нирковидні, довгочерешкові, пальчасто-лопатові, пальчасто-роздільні або пальчасто-розсічені, зібрані в розетку, по краю зубчасті, з прирослими до черешка великими прилистками. Стеблові листки набагато дрібніші за прикореневі. Квіти на ніжках, невеликі, маточково-тичинкові, зібрані в щільні клубочки, розміщені на кінцях гілочок у вигляді складного щитковидно-волотевого суцвіття. Квіти з півкулястим, дзвоникovidним або кулястим гіпантієм і простою чашечковидною оцвітиною з чотирьох зовнішніх і внутрішніх листочків; пелюстки нерозвинені. По краю гіпантія розвинуте залозисте кільце (диск). Тичинок чотири. Маточка одна, захована в глибині гіпантія, з нитковидним стовпчиком, який відходить від основи зав'язі. На стовпчику є головчаста приймочка. Плід – горішковидний, яйцевидний, сплюснутий, захований в гіпантії. Насіння утворюється здебільшого без запліднення (облігатна апогамія) [2, 10, 11].

Трава приворотня є самостійним лікарським рослинним засобом, який включено до фармакопеї України, Німеччини, Франції, Болгарії та інших країн [10, 12].

Рослини роду Приворотень містять таніни (близько 10 %), флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, ліпіди, кумарини, гіркоти, смоли, мікроелементи, вітаміни К та С [2, 13].

Рослини роду Приворотень використовують в медицині як протизапальні, антисептичні, заспокійливі, кровозупинні, ранозагоювальні, відхаркуючі, діуретичні та в'язучі засоби. Рослини застосовують у лікувальному раціоні при атеросклерозі, цукровому діабеті, ожирінні, а також з профілактичною метою для харчування здорових людей [10, 13 – 16].

У Болгарії настій застосовують при розладах менструального циклу, болях в області малого тазу, а також для промивання гнійних ран і носа, при сильному нежиті і носових кровотечах. У складі зборів застосовують при захворюваннях легень, туберкульозних кавернах, що супроводжуються кровохарканням, гемофілії (зовнішніх кровотечах або крововиливах у суглоби, під шкіру та м'які тканини), маткових кровотечах, міомі та фіброміомі [2, 10].

До роду Підлісник (пд.) належить близько 50 видів, які поширені майже по всій земній кулі. На території країн СНД зростає 3 види роду Підлісник – пд. червоноквітковий (*Sanicula rubrifolia* Fr. Schmidt.), пд. європейський (*Sanicula europaea* L.), пд. китайський (*Sanicula chinensis* Vge.); в Україні зростає лише підлісник європейський [2, 17, 18].

Підлісник європейський поширений у Карпатах і на Правобережжі (східна межа проходить через Київ — Житомир — Вінницю — Гайсин — Ольгопіль — Ямпіль), на лівобережному Поліссі (на вододілі Дніпра та Десни) і в Криму, де зростає поодиноким в тінистих лісах [2, 3, 17].

Підлісник європейський – багаторічна трав'яниста рослина з повзучим коротким кореневищем і придатковими коренями. Стебло прямостояче, просте, 20–50 см заввишки. Прикореневі листки довгочерешкові, пальчастороздільні, з 3 – 5 оберненояйцевидними дво-, тринадрізними пилчастими частками з зубцями, що закінчуються щетинкою; стеблові – трироздільні короткочерешкові або сидячі, дрібні. Квітки дрібні, 5-пелюсткові, двостатеві (сидячі) і тичинкові (на квітконіжках), у головчастих суцвіттях, зібраних у 3 – 5-променевиї зонтик, оточений обгорткою з ланцетних, зубчастих або перистороздільних листочків; пелюстки білі до блідо-рожевих, виїмчасті, з довгою увігнутою всередину верхівкою. Плід – двосім'янка [2, 3, 17, 18, 19].

В Україні підлісник європейський є неофіційною рослиною. Підземні та надземні органи підлісника європейського вміщують різноманітні за хімічною будовою біологічно активні речовини: органічні кислоти (яблучна, лимонна, малінова, щавлева); тритерпенові сапоніни; азотовмісні сполуки (алантоїн); гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, розмаринова); кислоту аскорбінову; флавоноїди; дубильні та гіркі речовини; ефірну олію [2, 20].

У народній медицині використовують траву та кореневище з коренями підлісника європейського у вигляді відварів, настоїв, чаїв та зборів. Настій трави або відвар кореневищ з коренями вживають при легеневих, шлункових, кишкових та ниркових кровотечах, при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту та як відхаркувальний засіб. Настойка кореневищ з коренями вважається засобом, який посилює статеву функцію у чоловіків. В даний час підлісник європейський застосовують для полоскань і промивань при запаленні ясен, слизової рота і горла, для примочок і компресів при шкірних висипах, при заболях та гнійних ранах [2, 14, 20].

У Чехії *Sanicula europaea* L. використовують для лікування ран, які погано загоюються; на Кавказі – при респіраторних захворюваннях та як ранозагоювальний засіб; в Болгарії – при шкірних захворюваннях [20].

Рід Буквиця (б.) – *Betonica* L. (В.) належить до родини Ясноткові – *Lamiaceae* і налічує до 15 видів, з яких на території України зростає *B. перауста* Klok., *B. fusca* Klok., *B. brachyodontha* Klok., які об'єднані в ряд б. лікарська. *Betonica officinalis* L. зростає на сухих луках, між чагарниками, на галявинах, у розріджених лісах, на трав'янистих схилах [2, 21].

Буквиця лікарська – це багаторічна трав'яниста рослина до 1 м заввишки, стебло прямостояче, чотиригранне, покрите волосками, загнутими донизу, закінчується шишкоподібним колоском, несе тільки 2 пари супротивних листків, прикореневі зібрані в розетку; листки довгастосерцеподібні, з городчастим краєм, опушені з обох боків шорсткими волосками; квітки червонувато-пурпурні, великі, неправильні, двостатеві, зібрані на кінцях стебел у колосоподібний тирс; плід — темно-коричневий, складається з 4 горішків; запах рослини досить сильний, своєрідний, смак солонувато-гіркий [2, 3, 21].

В Україні б. лікарська є неофіційною рослиною; в Франції та Німеччині – офіційна. Трава буквиці лікарської вміщує різноманітні біологічно активні речовини: фенольні й терпеноїдні сполуки; гідроксикоричні кислоти та їх похідні (хлорогенова, неохлорогенова, ізохлорогенова, *n*-кумарова); флавоноїди (апигенін, 7-метокситрицин, 7-глюкозид скутелареїну); дубильні речовини (10 – 25 %); вітаміни С і К; тритерпенові сапоніни; стероїди (0,01 %); азотовмісні сполуки (бетаїн 0,5 %, бетоніцин, турицин); алкалоїд стахидрин; ефірну олію [2, 22].

В народній медицині використовують настій і відвар буквиці, які проявляють гіпотензивну, седативну, протизапальну, кровозупинну, відхаркувальну, обволікаючу, сечогінну та жовчогінну дію. Використовують при серцево-судинних захворюваннях, туберкульозі легень, бронхіальній астмі, трахеїті, гострих респіраторних інфекціях, легеневих кровотечах, захворюваннях печінки, гіперацидному гастриті, нефриті, пієлонефриті, запальних процесах сечових шляхів, подагрі; зовнішньо – при ангінах, гаймориті і хронічному риніті, як ранозагоюючий та протисудомний засіб, а також при ревматизмі та ревматоїдному артриті [2, 22].

Спиртовий екстракт (1 : 1) застосовують при субінволюції матки після пологів та абортів, функціональних маткових кровотечах запальної природи, кровотечах, спричинених міомою та радіацією. Протипоказано застосовувати екстракт буквиці лікарської при вагітності [2, 22, 23].

Нами одержано водні та водно-спиртові ліофілізовані екстракти з листків та кореневищ з коренями підлісника європейського, трави приворотня та деревію звичайного.

Для одержання водних екстрактів з досліджуваних об'єктів по 50,0 г подрібненої рослинної сировини екстрагували 500 мл води очищеної в колбі зі зворотнім холодильником на водяному нагрівнику протягом 30 хв. Екстракт фільтрували, а залишок сировини екстрагували в аналогічних умовах ще 2 рази. Витяжки фільтрували і фільтрати об'єднували.

Для одержання водно-спиртових екстрактів по 50,0 г подрібненої сировини екстрагували 500 мл 70 % етанолу в колбі зі зворотнім холодильником на водяному нагрівнику при температурі кипіння екстрагенту протягом 30 хв. Екстракти фільтрували, а залишки сировини екстрагували в аналогічних умовах ще 2 рази. Витяжки фільтрували і фільтрати об'єднували, етанол відганяли під вакуумом.

Водні і водно-спиртові екстракти розливали в стерильні флакони по 250 мл і піддавали ліофільному висушуванню в апараті типу КС-30 (завод "Фрігера", Чехословаччина). Для одержання сухих екстрактів загальна тривалість висушування була 28-32 години.

Одержані екстракти – це пухкі порошки від світло-жовтого до темно-коричневого кольору гіркокого смаку без запаху.

Для екстрактів проводили визначення втрати в масі при висушуванні та кількісне визначення суми поліфенолів і танідів за фармакопейними методиками [4, 12].

Дослідження вмісту танідів і суми поліфенолів в екстрактах показало, що їх кількість у водно-спиртових екстрактах більша, ніж у водних.

Стандартизацію екстрактів проводили за вимогами ДФУ, а саме опис, ідентифікація, залишкові кількості органічних розчинників, втрата в масі при висушуванні, загальна зола, важкі метали, мікробіологічна чистота та кількісне визначення діючих речовин.

Висновки.

Результати досліджень вказують на перспективність подальшого вивчення підлісника європейського, деревію звичайного, буквиці лікарської та рослин роду Приворотень, як джерел для створення лікарських засобів з кровозупинною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Флора СССР XXVI / Главный редактор акад. В.Л. Комарова, Редакторы тома: Б.К. Шишкин и У.Г. Бобров – М., Л. : Издательство Академии Наук СССР, 1961. – С. 70 – 124.
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УРСР А.М. Гродзинського. – К. : Українська енциклопедія ім. М.П. Бажана, 1990. – 544 с.
3. Определитель высших растений Украины / – К. : Фитосоциоцентр, 1999. – 471 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae. – СПб : Наука, 1993. – С. 7 – 16.
6. Куцик Р.В. Тысячелистник обыкновенный *Achillea millefolium* L. (аналитический обзор) / Р.В. Куцик, Б.М. Зюзук // Провізор. – 2002. – № 14. – С. 28 – 33.

7. Куцик Р.В. Тысячелистник обыкновенный *Achillea millefolium* L. (аналитический обзор) окончание / Р.В. Куцик, Б.М. Зузук // Провізор. — 2002. — № 15. — С. 34 — 38.
8. Баева В.М. Полиморфизм лекарственных растений / В.М. Баева // Фармация. — 2005. — № 5. — С. 40 — 42.
9. Freeling M. Approaches to capturing wild apomictic genes combining genetics and genomics : 2001 / M. Freeling // The 2 international apomixis conference. — 2001. — P. 17.
10. Грицик А.Р. Перспективи використання рослин роду Приворотень у медицині та фармації: Методичні рекомендації / Укл.: А.Р. Грицик, Л.М. Грицик, Н.І. Тучак. — Львів : ДП МВС України «Львів-Інформ-Ресурси», 2011. — 64 с.
11. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hydrangeaceae-Haloragaceae. — Л.: Наука, 1987. — С. 21-23.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-е вид. Доповнення 4. — Х. : РІРЕГ, 2011. — 540 с.
13. Товстуха Є.С. Фітотерапія / Є.С. Товстуха; [3-є вид., перероб. і доп.]. — К.: Оріяни, 2000. — 432 с.
14. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує / І.С. Чекман. — К., 2002. — 510 с.
15. Харчові рослини в медицині та кулінарії / Л.В.Бензель, П.В.Олійник, В.Є.Бабій [та ін.] // Львів : Галицька Видавнича Спілка, 2004. — 292 с.
16. Лікарські рослини. Фітотерапевтичний довідник / П.В.Олійник, Л.В.Бензель, М.Л.Сятиня, Г.В.Крамаренко — К. : Рідний край. — 1999. — 320 с.
17. Флора УРСР VII / Під ред. члена АН УРСР Д.К. Зерова — К. : В-во Академії наук УРСР, 1955. — С. 474 — 475.
18. Флора СССР XVI / Главный редактор акад. В.Л. Комар, Редакторы тома: Б.К. Шишкин — М., Л. : Издательство Академии Наук, 1950. — С. 60 — 66.
19. Hawkins T. S. Morphophysiological dormancy in seeds of three eastern North American *Sanicula* species (Apiaceae subf. Saniculoideae): evolutionary implications for dormancy break / Tracy S. Hawkins, Carol C. Baskin, Jerry M. Baskin // Plant Species Biology. — 2010. — № 25. — P. 103 — 113.
20. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae — Elaeagnaceae. — Л. : Наука, 1988. — С. 159 — 160.
21. Флора УРСР IX / Під ред. члена АН УРСР Д.К. Зерова — К. : В-во Академії наук УРСР, 1955. — С. 184 — 194.
22. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hippuridaceae — Lobeliaceae. — СПб. : Наука, 1991. — С. 15 — 17.
23. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие / под ред. Г.П. Яковлева. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 845 с.

ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

*Л.Н. Грицик, И.Л. Бензель, Н.И. Легинь, Н.И Тучак,
О.В. Нейко, И.А. Сас, А.Р. Грицик*

В статье приведено ботаническую характеристику, распространение, химический состав и фармакологическое действие тысячелистника обыкновенного, растений рода Манжетка, подлесника европейского, буквицы лекарственной. Исследуемые объекты являются перспективными для создания лекарственных средств с кровоостанавливающим действием.

Ключевые слова: *лекарственное растительное сырье, лиофилизированные экстракты, кровоостанавливающее действие.*

SEARCH FOR THE PROSPECTIVE SOURCES OF THE DRUGS WITH HEMOSTATIC ACTIVITY

*L.M. Grytsyk, I.L. Benzel, N.I. Legin, N.I. Tuchak,
O.V. Neiko, I.A. Sas, A.R. Grytsyk*

In this article the botanical characteristics, vegetative propagation, chemical speciation and pharmacological activity of Achillea millefolium L., plants of the genus Alchemilla L., Sanicula europaea L., Betonica officinalis L. that exhibit hemostatic activity, are pointed. The investigated objects are prospective for the creation of the drugs with hemostatic activity.

Keywords: *medicinal plant raw material, lyophilized extracts, hemostatic activity.*

ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЦИТРАТІВ НАНОЧАСТИНОК БІОГЕННИХ МЕТАЛІВ (Cu, Zn, Fe, Mg) В ДОСЛІДАХ IN VITRO

*Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко, О.С. Лагутіна, Л.А. Громадська
ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ*

В даній роботі представлені результати дослідження біологічної активності цитратів біогенних металів (Cu, Zn, Fe, Mg, отриманих за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології) в дослідях in vitro на культурі клітин нормальних кератиноцитів людини, епітеліоподібних клітинах аденокарциноми легень людини (A-549) та білків плазми крові людини (альбумін, імуноглобулін). Встановлено, що активність їх залежала від виду металу та його концентрації в інкубаційному середовищі. Найбільшу токсичність по відношенню до культури клітин проявляли цитратовані наночастинки Cu і Zn, найменшу – Mg, а по відношенню до білків більш активними були цитратовані наночастинки Fe, а найменш – наночастинки Zn і Mg.

Ключові слова: *культури клітин, цитрати наночастинок металів, альбумін, імуноглобулін, біогенні метали Cu, Zn, Fe, Mg.*

Вступ

Мікроелементи, як біогенні метали, відіграють важливу і різноманітну роль в організмі. Вони беруть участь практично у всіх видах обміну речовин, в процесах кровотворення, росту, розмноження, диференціювання і стабілізації клітинних мембран, в тканинному диханні, функціонуванні нервової, ендокринної та імунної систем [1].

Серед біогенних металів важливе місце займають залізо, мідь, цинк, магній. Дефіцит цих мікроелементів в організмі супроводжується специфічними структурними та функціональними порушеннями, в той же час, їх надлишкова кількість може спричиняти токсичну дію, викликаючи інгібування ферментів, зміни структури й функції нуклеїнових кислот, порушення синтезу білка і процесів фосфорилування, проникності клітинних мембран, тощо [2,3].

В організм людини біогенні метали надходять з продуктами харчування, питною водою, а також з вітамінними препаратами та біологічно активними добавками.

Сучасні наукові досягнення у галузі нанотехнологій відкривають широкі перспективи для виробництва та використання нових форм препаратів біогенних металів, зокрема, у вигляді гідратованих чи цитратованих наночастинок металів (наноаквахелатів). Наноаквахелати металів у якості лігандів містять молекули води та біологічно сумісних карбонових кислот. Завдяки особливим фізико-хімічним властивостям, які

притаманні наночастинкам, наноаквахелати біогенних металів легко проникають через мембрани клітин і включаються в обмінні процеси [4].

На сьогодні препарати біогенних металів, що створені на основі нанотехнологій, починають використовувати в медицині, ветеринарії, сільському господарстві, парфумерній та харчовій продукції. Така висока проникна здатність не лише робить наночастинки металів цінним лікарським компонентом, але й підвищує їх потенційну небезпеку для здоров'я людини [5,6].

З літератури відомо, що наночастинки металів можуть легко проникати крізь клітини епітелію, поширюватися по ходу відростків нервових клітин, кровоносних і лімфатичних судин. При цьому вони вибірково накопичуються в різних типах клітин та в певних клітинних структурах [7,8].

З огляду на зазначене, застосування біогенних металів у вигляді наночастинок відкриває перед людством не тільки нові перспективи, але й створює нові ризики. Відсутність ґрунтовних знань про можливу небезпеку наноматеріалів для здоров'я людини та довкілля, обумовлює необхідність проведення відповідних медико-біологічних досліджень. Детальне вивчення поведінки наночастинок металів в живому організмі на сьогодні є одним з пріоритетних завдань токсикології, зокрема її нового розділу – нанотоксикології. Найважливішими питаннями, які повинна вирішувати сьогодні нова дисципліна, є вивчення фундаментальних закономірностей проявів біологічної і токсичної дії наночастинок залежно від їх форми, розміру, початкового матеріалу, площі поверхні, заряду й інших фізико-хімічних особливостей, будови, а також дози, шляху введення, концентрації в органах-мішенях та тривалості дії [6-9].

На сьогодні в якості *in vitro* моделей для оцінки біологічної активності хімічних речовин і препаратів використовуються системи різної біологічної організації – безхребетні тварини, гідробіонти, мікроорганізми, рослини, культури клітин людини та тварин, безклітинні фізико-хімічні тест-системи [10,11].

Метою роботи було визначення біологічної активності цитратів наночастинок біогенних металів (Fe, Cu, Zn, Mg) в дослідях *in vitro* на культурі клітин лінії A-549 (аденокарцинома легенів людини), нормальних кератиноцитах людини та білках сироватки крові людини (альбумін, імуноглобулін G).

Матеріали і методи дослідження.

Цитрати наночастинок металів були отримані за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології за методом Каплуненка-Косінова [12].

Цитотоксичну дію препаратів вивчали по відношенню до культури клітин лінії A-549 (аденокарцинома легенів людини) і нормальних кератиноцитів людини, отриманих з Банку клітин Інституту експериментальної патології, онкології і радіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Клітини культивували в повному поживному середовищі RPMI 1640 ("SIGMA", США), що містило 4 ммоль/л L-глутаміну, 10%

ембріональної сироватки теляти ("SIGMA", США), 40 мкг/мл гентаміцину в зволоженій атмосфері з 5% CO₂ при 37° С. Дослідні розчини цитратів металів готували кратним розведенням в діапазоні концентрацій від 0,002 мг/мл до 2 мг/мл. Для дослідження цитотоксичності використовували МТТ-тест (визначення функціонування мітохондрій за активністю дегідрогеназ, які утворюють кристали з солями тетразолію) [13]. Мітотичну активність наноаквахелатів металів вивчали відносно клітин лінії А-549. Для цього клітини у кількості 2x10⁴/см² інкубували з препаратами у концентраціях, що відповідали ІС₃₀ (Fe – 0,025 мг/мл, Mg – 1,00 мг/мл, Zn – 0,005 мг/мл, Cu – 0,002 мг/мл) протягом 48 годин. Після чого клітини відокремлювали від субстрату, підраховували їх кількість. Одержані клітини інкубували 20 хв. у розчині KCl (0,56 %) («Реахим», Україна) при + 37°С, далі фіксували сумішшю метилового спирту (Lachema, Чехія) і оцтової кислоти («Макрохім», Україна) (3:1). Всі фіксовані клітинні суспензії наносили на холодні мокрі скельця, висушували і фарбували барвником Гімза («Merck», Німеччина). Цитогенетичні препарати аналізували за допомогою біокулярного мікроскопу Carl Zeiss, AxioStarPlus (Germany) при збільшенні у 1000 разів. Кількість мітозів (МІ), частоту двоядерних клітин (ДК), одноядерних клітин з мікроядрами (КМЯ), та зруйнованих ядер (РЯ) розраховували на 1000 клітин і виражали в промілях (‰) [14].

Для дослідження конформаційних змін білків сироватки крові під впливом цитратованих наночастинок металів в умовах *in vitro* були обрані: транспортний білок альбумін та імуноглобулін людини, який виконує захисну функцію (ВАТ «Біофарма», Київ). Розчини альбуміну і імуноглобуліну готували на 0,9% NaCl з кінцевою концентрацією білка у реакції – 1 мг/мл. Для оцінки денатуруючих властивостей препаратів розчин білка обережно змішували з розчином досліджуваного цитрату металу у співвідношенні 1:1 та інкубували упродовж 2 годин при 37° С. Після інкубації вимірювали оптичну густину дослідного розчину по відношенню до негативного контролю на спектрофотометрі при довжині хвилі 405 нм [15].

Статистичну достовірність отриманих результатів оцінювали за критерієм Ст'юдента (tS).

Результати досліджень та їх обговорення.

У дослідях *in vitro* встановлено, що високі концентрації цитратів наночастинок біогенних металів викликали загибель клітин, які культивували у присутності цих препаратів. Найбільшу цитотоксичну активність по відношенню до клітин лінії А549 та нормальних кератиноцитів виявляли цитратовані наночастинок міді (Cu) та цинку (Zn). Цитратоване нанозалізо (Fe) по відношенню до культур клітин проявляло цитотоксичну дію приблизно в 10 разів меншу ніж наночастинок Cu. Найменшу токсичну дію по відношенню до клітин лінії А549 та нормальних кератиноцитів встановлено для наночастинок магнію (Mg) (рис. 1).

**IC 50 (50% загибель клітин за дії ричовини
в даній дозі)**

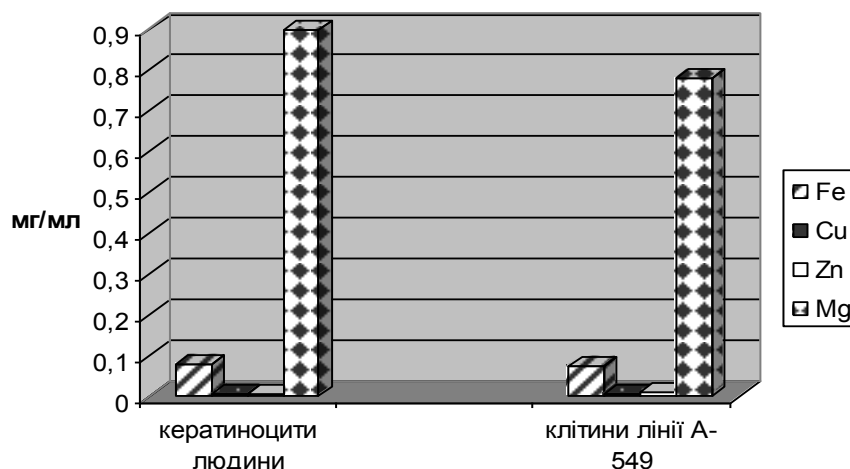


Рис.1. Цитотоксична дія (IC₅₀) цитратів біогенних металів відносно культури нормальних кератиноцитів людини та клітин лінії А-549.

Внесення в вищенаведених дозах цитратів металів в інкубаційне середовище впливало на стабільність хромосомного апарату клітин. Максимальний генотоксичний ефект спричиняли цитратовані наночастинки Zn і Cu, саме вони найбільше пригнічували проліферацію клітин (табл.1).

Ймовірно, зв'язуючись з нуклеотидами, ці метали порушують водневі зв'язки і дестабілізують структуру ДНК. Наноаквахелати Zn, Cu і Mg викликали збільшення частоти двоядерних клітин, тобто впливали на структури цитоскелету та веретена поділу. При дії даних металів уповільнювались темпи клітинного поділу (судячи із зміни співвідношення кількості мітозів і двоядерних клітин на 1000 клітин).

Таблиця 1.

Результати цитогенетичного аналізу клітин лінії А-549 після дії
цитратированих наночастинок біогенних металів

Наночастинки металів	Клітини з МЯ (мікроядрами), ‰	Двоядерні клітини, ‰	Мітози, ‰	Каріорексис, ‰
контроль	6,3 ± 0,88	4,0 ± 0,57	3,3 ± 2,02	0,3 ± 0,3
Fe	8,3 ± 0,88	3,6 ± 0,33	8 ± 2,5	0,3 ± 0,33
Cu	11,0 ± 0,57	7,6 ± 1,45	1,0 ± 0,57	0,6 ± 0,33
Zn	21,0 ± 1,15	8,6 ± 0,66	0	1,3 ± 0,66
Mg	8,0 ± 1,73	14,6 ± 1,3	1,6 ± 0,88	1,3 ± 1,3

На основі отриманих результатів можна дійти висновку, що підвищення частоти клітин з мікроядрами у порівнянні з контролем свідчить про певну генотоксичну дію всіх досліджених цитратів металів,

проте дія цих металів на клітини була не однакова. Так, цитратовані наночастинки Mg впливали на структури, що відповідають за процеси ділення (велика кількість ДК), уповільнювали процеси поділу, викликали порушення поділу клітин. Цитрат наночастинок Zn мав основний вплив на структуру хромосом, при цьому спостерігалось стрімке збільшення кількості клітин з мікроядрами, збільшувалась кількість зруйнованих клітин, тоді як проліферація була відсутня. Наночастинки Cu впливали як на самі хромосоми, так і на процеси розходження клітин; при цьому достовірно збільшувалась кількість клітин з мікроядрами та суттєво зменшувалась кількість клітин, що діляться. Цитрат нанозаліза спричинив найменшу токсичну дію, у порівнянні з іншими біогенними металами, сприяв збільшенню клітинної проліферації і числа клітин з мікроядрами.

Як відомо, механізм та швидкість проникнення металів через різні біологічні бар'єри залежать від фізико-хімічних властивостей цих речовин, хімічного складу та умов внутрішнього середовища організму. Метали, що потрапили в шлунково-кишковий тракт, вже через кілька хвилин надходять у кров, де зв'язуються з білками плазми та мембранами еритроцитів для подальшого їхнього транспортування в тканини та органи [16,17].

Інкубація в умовах *in vitro* альбуміну та імуноглобуліну людини з цитратами наночастинок біогенних металів викликала зміни оптичної густини дослідних розчинів, що є свідченням порушення структури цих білків. Серед досліджуваних препаратів найбільшу активність по відношенню до білків проявляв цитрат Fe, а найменшу – цитрат Zn і Mg. Цитратовані наночастинки металів проявляли більшу активність по відношенню до альбуміну (рис.2).

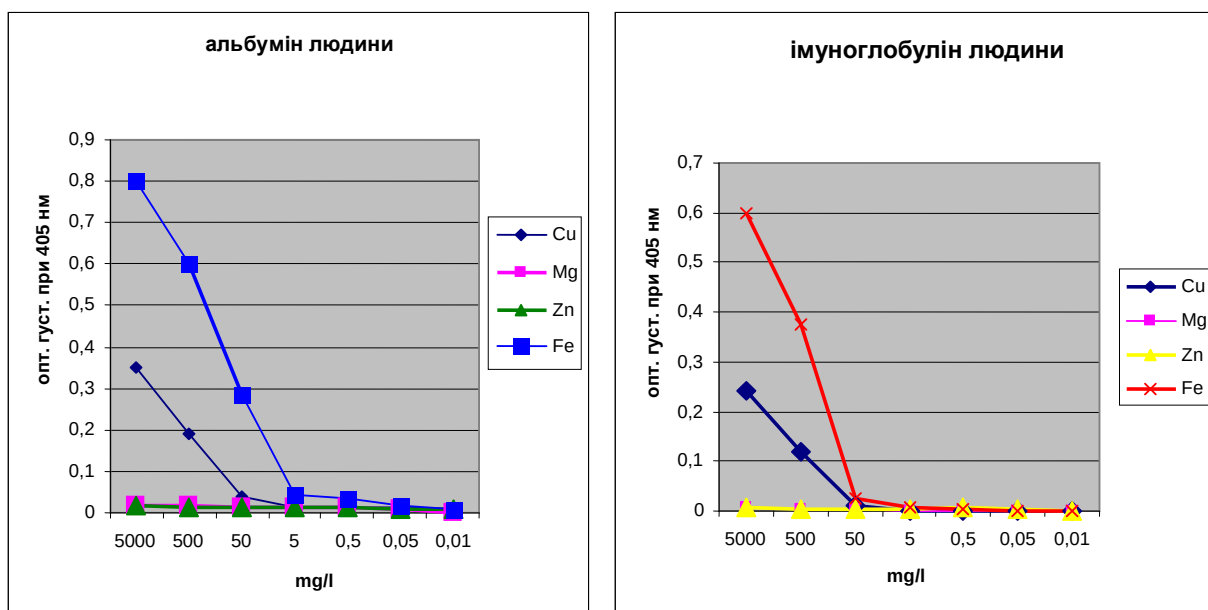


Рис. 2. Зміни оптичної густини розчинів білків сироватки крові людини альбуміну та імуноглобуліну після інкубації з цитратованими наночастинками біогенних металів.

Оскільки відомо, що метали, що надходять в кров, вступають у тимчасовий зв'язок з білками, можна припустити, що взаємодія цитратованих наночастинок металів з альбуміном є регуляторним механізмом, який контролює вміст металів у крові [16,17]. Виявлені особливості впливу металів на імуноглобулін G, як специфічний білок, що виконує захисну функцію в організмі, можливо обумовлені зв'язуванням металів з активними групами цього білка (SH-, COOH-, NH-), що і викликає його конформаційні зміни [18].

Висновки. Цитотоксична та денатуруюча активність досліджуваних препаратів біогенних металів залежала від виду наночастинок металу та їх концентрації в інкубаційному середовищі. Обрані тест-системи (культури клітин і білки сироватки крові людини) дозволяють за короткий термін отримати відповідь про цитотоксичні та мутагенні властивості цитратованих наночастинок біогенних металів, особливості їх поведінки в організмі, зокрема їх взаємодію з білками крові, які виконують транспортну та захисну функцію в організмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скальный А. В. Биэлементы в медицине / [А.В. Скальный, И. А. Рудаков] – М. : Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.
2. Бондарев Л.Г. Микроэлементы – благо и зло. – Знание. – М., 1984.– 142 с.
3. Авцин А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [А.П. Авцин, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова] – Москва: Медицина, 1996. – 192 с.
4. Нанотехнологии в биологии и медицине. Коллективная монография под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто. 2009 г. – <http://prostonauka.com/nano/nanotehnologii-v-biologii-i-medicine>.
5. Лысцов В.Н., Мураин Н.В. Проблемы безопасности нанотехнологий. – М., МИФИ, 2007. – 70 с.
6. Чекман І.С. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С.Чекман І.С., А.М. Сердюк А.М., Ю.І. Кундієв Ю.І., [та ін.] // Довкілля та здоров'я № 1 (48), 2009 – С. 3-7.
7. Картель М.Т., Терещенко В.П. Концепція методології ідентифікації та токсикологічних досліджень наноматеріалів і оцінки ризику для людського організму та довкілля при їх виробництві і застосуванні /Межведомственный сборник научн. Трудов «Химия, физика и технология поверхности», Киев, Наукова думка.-2008.- Выпуск 14.-С.565-583.
8. Колесниченко А.В., Тимофеев М.В., Протопопова М.В. Токсичность наноматериалов – 15 лет исследований // Российские нанотехнологии. – 2008. – Том. 3, № 3-4.
9. Hu X. In vitro evaluation of cytotoxicity of engineered metal oxide nanoparticles / X. Hu, S. Cook, P. Wang, H.M. Hwang // Sci. Total Environ. – 2009. – Vol. 407 (8). – P. 3070-3072.

10. Коваленко В.Н. Методы *in vitro* в токсикології ліків: стан та перспективи / В.Н. Коваленко, Л.Б. Бондаренко // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 2. – С. 2-13.
11. MacGregor J.T. In vitro human tissue models in risk assessment: report of a consensus-building work-shop / J.T. MacGregor, J.M. Collins, Y. Sugiyama [et al.] // Toxicological Sciences. – 2001. – Vol. 59. – P. 17-36.
12. Патент України на корисну модель № 29856. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів металів» // Косінов Н.В., Каплуненко В.Г. / МПК (2006): B01J 13/00, B82B 3/00. Опубл. 25.01.2008. бюл. № 2/2008.
13. Borenfreund E. Comparison of two in vitro cytotoxicity assays – the neutral red (NR) and tertezolium (MTT) tests / E. Borenfreund, H. Babich, N. Martin-Alguacil // Toxicol. In Vitro. – 1988. – Vol. 2, N. 1. – P. 1-6.
14. ICH S2B Genotoxicity: a Standard Battery for Genotoxicity testing of Pharmaceuticals // CPMP/ICH/174/95. -1997.
15. Прокопенко В.В. Чувствительность молекулярных, надмолекулярных и клеточных биообъектов к катионам тяжелых металлов / В.В. Прокопенко, Ю.Н. Набока, Л.А. Метелица [и др.] // Соврем. проблемы токсикол. – 1999. – №3. – С. 18-21.
16. Шимановский Л.Н. Сывороточный альбумин – транспортная рецепторная система для физиологически активных веществ / Л.Н. Шимановский // Фарм. и токсикол. – 1984. – №2. – С. 93-100.
17. Луйк А.М., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. – Москва: Медицина, 1984. – 224 с.
18. Чекнев С.Б., Бабаева Е.Е., Денисова Е.А., Воробьева У.А., Монгуш Э.М. Антигенная специфичность образцов человеческого сывороточного γ -глобулина, полученных в условиях эквимольного связывания катионов меди и цинка // Бюл. exper. биол. и мед.- 2007.- Том 143.- № 2.- С.170-173.

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦИТРАТОВ НАНОЧАСТИЦ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ (Cu, Zn, Fe, Mg) В ОПЫТАХ IN VITRO

Н.Н. Дмитруха, Т.К. Короленко, О.С. Лагутина, Л.А. Громадська

В данной работе представлены результаты исследования биологической активности цитратов биогенных металлов (Cu, Zn, Fe, Mg), полученных с помощью эрозийно-взрывной нанотехнологии в опытах in vitro на культуре клеток нормальных кератиноцитов человека, эпителиоидных клетках аденокарциномы легких человека (A-549) и белков плазмы крови (альбумин, иммуноглобулин). Показано, что активность этих препаратов зависела от вида металла и его концентрации в инкубационной среде. Наибольшую токсичность по отношению к культуре клеток проявляли цитраты наночастиц Cu и Zn, наименьшую – наночастицы Mg, а по отношению к белкам более активными были цитраты наночастицы Fe, а наименее – наночастицы Zn и Mg.

Ключевые слова: *культуры клеток, цитраты наночастиц металлов, альбумин, иммуноглобулин, биогенные металлы Cu, Zn, Fe, Mg.*

THE ASSESSMENT OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF CITRATE NANOPARTICLES OF BIOGENIC METALS (Cu, Zn, Fe, Mg) IN VITRO EXPERIMENTS

N. Dmytrukha, T. Korolenk, O.S. Lagutina, L.A. Gromadska

This paper presents the results of the study of citrate nutrientmetals (Cu, Zn, Fe, Mg) biological activity in experiments in vitro on culture cells of normal human keratinocytes, cells of human lung adenocarcinoma (A-549) and blood plasma proteins (albumin, immunoglobulin). Citrate metal nanoparticles were obtained using erosion-explosive method. It is shown that the activity of these drugs depend of the type of metal and its concentration in the incubation medium. The greatest toxicity to the cultured cells showed citrate of Cu and Zn nanoparticles, least – nanoparticles of Mg citrate, and with respect to the proteins were more active citrate of Fe nanoparticles and the least – nanoparticles of Zn and Mg citrate.

Keywords: *cell culture, citrates of metal nanoparticles, albumin, immunoglobulin, biogenic metals Cu, Zn, Fe, Mg.*

МЕТОДИКА ВИМІРЮВАННЯ МАСОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ АСПАРАГІНОВОЇ КИСЛОТИ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

Т.С. Зазуляк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів,

Розроблено методику вимірювання масової концентрації аспарагінової кислоти в повітрі робочої зони фотометричним методом. При цьому використано здатність амінокислоти взаємодіяти з нінгідрином у присутності піридину з утворенням сполуки синьо-фіолетового кольору. Діапазон вимірюваних концентрацій – від 2,0 мг/м³ до 20,0 мг/м³. Нижня межа визначення речовини в об'ємі розчину – 10 мкг. Нижня межа вимірювання в повітрі (при відборі 25,0 дм³ повітря) – 2,0 мг/м³. Границі сумарної відносної похибки ($\pm \delta$ при $P = 0,95$) не перевищують 22 %.

Ключові слова: аспарагінова кислота, повітря робочої зони, масова концентрація, методика вимірювання

Кислота аспарагінова (від грецького *asparagos* – спаржа городня) – α -аміноянтарна кислота. Уперше виділена в 1868 р. із спаржі. Належить до замінних амінокислот – може синтезуватися в організмі. Сполука наявна в усіх організмах у вільному вигляді та у складі білків відіграє важливу роль в реакціях переамінування, біосинтезі сечовини, піримідинових основ [1, 2].

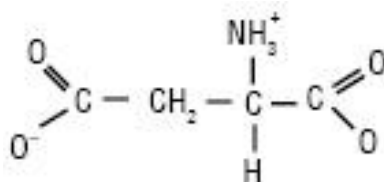
Аспарагінова кислота входить в перелік допоміжних речовин, що можуть використовуватися в складі лікарських засобів (наказ МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339 [3]) як джерело синтезу пептидів та, в суміші з іншими амінокислотами, застосовується для парентерального живлення. Вітчизняними виробниками препаратів, до складу яких входить аспарагінова кислота, є АТ “Галичфарм” (Львів), ВАТ “Фармак” (Київ), ТОВ “Юрія-Фарм” (Київ) та ін. В процесі виробництва аспарагінова кислота може потрапляти в повітря робочої зони фармпідприємств у вигляді аерозолі дезінтеграції та спричиняти негативний вплив на здоров'я робітників [4, 5]. Гранично допустима концентрація (ГДК) аспарагінової кислоти у повітрі робочої зони становить 10,0 мг/м³, IV клас небезпеки [6]. Проте методу вимірювання масової концентрації аспарагінової кислоти в повітрі робочої зони на даний момент в доступній науковій літературі не було опубліковано, що і визначило мету проведених досліджень.

Мета дослідження: розробка методики виконання вимірювання масової концентрації аспарагінової кислоти в повітрі робочої зони, яка забезпечує визначення речовини на рівні не вище половини значення ГДК.

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проводились шляхом вивчення фізико-хімічних властивостей аспарагінової кислоти, підбору аналітичного методу визначення речовини, побудови градувальної залежності аналітичного сигналу від маси речовини у розчині, а також встановлення характеристик похибки вимірювання і нормативів контролю у відповідності з ГОСТ 12.1.005-88, ГОСТ 8.10-99, ГОСТ 12.1.016-79, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-2:2005, ДСТУ-Н РМГ 61:2006 [6-10].

Результати та їх обговорення. Аспарагінова кислота відноситься до класу аліфатичних α -амінокислот. Агрегатний стан – безбарвний кристалічний порошок. Відносна молекулярна маса (M_r) – 133,1. Емпірична формула – $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$.

Структурна формула:



Реєстраційний номер CAS 56-84-8. Речовина малорозчинна в холодній воді, добре розчинна в гарячій воді, нерозчинна в органічних розчинниках у тому числі етиловому спирті [11].

При розробці методики використано здатність амінокислоти взаємодіяти з нінгідрином у присутності піридину з утворенням сполуки синьо-фіолетового кольору з подальшим фотометричним визначенням оптичної густини отриманих розчинів [12-14]. Відбір проб проводився з концентруванням речовини на фільтр АФА-ВП-20. Обчислення масової концентрації сполуки здійснювали за градувальною залежністю величини оптичної густини від маси речовини у градувальних розчинах.

Методика забезпечує виконання вимірювань масової концентрації аспарагінової кислоти в повітрі робочої зони в діапазоні від $2,0 \text{ мг/м}^3$ до $20,0 \text{ мг/м}^3$. Межа виявлення речовини в об'ємі проби, який аналізується – 10 мкг. Нижня межа вимірювання масової концентрації аспарагінової кислоти в повітрі робочої зони (при відборі $25,0 \text{ дм}^3$ повітря) – $2,0 \text{ мг/м}^3$.

Математична обробка отриманих результатів показала, що границі сумарної відносної похибки ($\pm \delta$) в умовах однієї лабораторії при $P = 0,95$ не перевищують 22 %. Значення нормативів оперативного контролю при $P = 0,95$ та $n = 2$, наступні: збіжність (d) – 2 %; відтворюваність (D) – 10,4 %; похибка вимірювання (K) – 7 %.

Оптичну густину розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-3 при довжині хвилі 575 нм та довжині оптичного шляху кювети – 10 мм.

Реактиви і матеріали, які використовуються при виконанні методики:

- фільтри АФА-ВП-20;
- аспарагінова кислота (99 % в перерахунку на основну речовину);
- піридин кваліфікації х.ч. та 10 % водний розчин;

- нінгідрин 1-водний кваліфікації х.ч. та 2 % водний розчин;
- вода дистильована.

Градуювальні розчини готують з аспарагінової кислоти у градуйованих пробірках з притертим корком місткістю 20 см³. При цьому масова концентрація основного градуювального розчину становить 1000 мкг/см³, робочого градуювального розчину – 50 мкг/см³. Шкала градуювальних розчинів наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Шкала градуювальних розчинів аспарагінової кислоти

№ градуювального розчину	Об'єм робочого градуювального розчину з масовою концентрацією 50 мкг/см ³ , см ³	Об'єм дистильованої води, см ³	Вміст аспарагінової кислоти, мкг
1	0,0	2,0	0
2	0,2	1,8	10
3	0,4	1,6	20
4	0,6	1,4	30
5	0,8	1,2	40
6	1,0	1,0	50
7	1,2	0,8	60
8	1,4	0,6	70

Далі в усі пробірки додають по 1,0 см³ 10 % розчину піридину та 1,0 см³ 2 % розчину нінгідрину, перемішуючи після додавання кожного реактиву. Розчини закривають корками і кип'ятять на водяній бані упродовж 30 хв. Градуювальні розчини у процесі кип'ятіння забарвлюються у синьо-фіолетовий колір. Після цього пробірки з розчинами охолоджують, доводять (при необхідності) об'єми розчинів дистильованою водою до 10 см³, знову перемішують і вимірюють оптичну густину в порівнянні з градуювальним розчином № 1 (розчин порівняння) за умов, вказаних вище. Колір стабільний упродовж 5-и годин.

Будують градуювальний графік залежності оптичної густини розчину (вісь ординат) від маси речовини у мікрограмах (вісь абсцис). Для встановлення градуювальної залежності отримані результати обробляють за методом найменших квадратів, визначаючи коефіцієнти a та b лінійної градуювальної функції згідно з ДСТУ ISO 8466-1 [15]. Градуювальну залежність записують рівнянням (1):

$$D_{325} = a + bm_{ep}. (1)$$

- де D_{325} – оптична густина розчину, що фотометрується,
 m_{ep} – маса аспарагінової кислоти у відповідному градуювальному розчині, мкг;
 a – масштабний коефіцієнт, що дорівнює довжині відрізка, який відсікає градуювальна пряма на осі ординат;
 b – коефіцієнт регресії, який дорівнює тангенсу кута нахилу градуювальної прямої.

Отримана градувальна залежність описується рівнянням (2):

$$D = 0,00595m_{\text{сп.}} + 0,38513 \quad (2)$$

Градувальна залежність оптичної густини розчинів від кількості аспарагінової кислоти наведена на рис. 1.

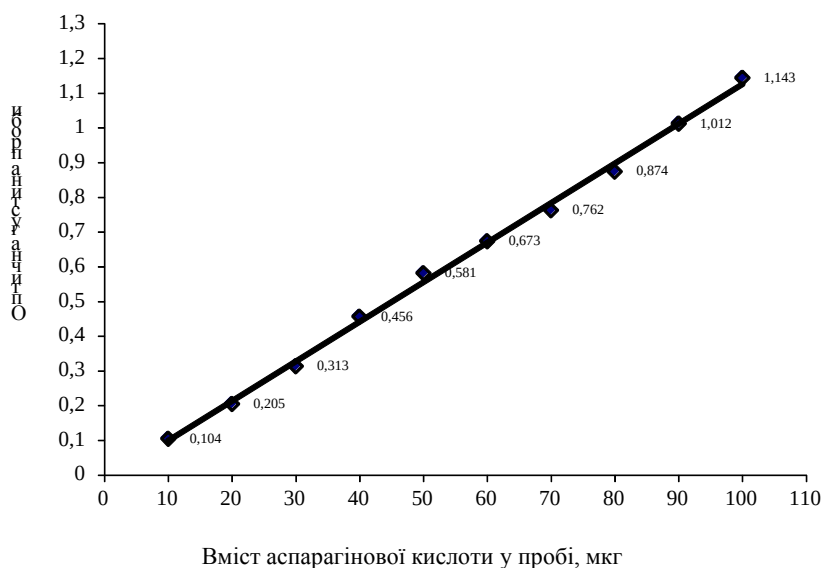


Рис. 1. Градувальна залежність оптичної густини розчину від вмісту аспарагінової кислоти

Для вимірювання масової концентрації аспарагінової кислоти у повітрі робочої зони проби повітря протягують крізь фільтр АФА-ВП-20 за допомогою аспіраційного пристрою з об'ємною витратою 10,0 дм³/хв упродовж 15 хвилин.

Фільтр з речовиною за допомогою пінцета переносять у стакан місткістю 25 см³. Аспарагінову кислоту екстрагують дистильованою водою, яку доливають у стакан з фільтром тричі порціями по 3,0 см³, залишаючи після кожного доливання на 10 хв і періодично перемішуючи скляною паличкою. Екстракцію здійснюють, помістивши стакан на водяну баню з температурою 40 °С – 50 °С. Екстракти, після відтискування фільтра скляною паличкою, об'єднують у мірній колбі на 10 см³ і доводять об'єм розчину дистильованою водою до мітки. Відбирають 2 см³ отриманого розчину, переносять у градуйовану пробірку на 20 см³ і далі обробляють аналогічно градувальним розчинам. Розчин порівняння готують, обробляючи чистий фільтр АФА-ВП-20 одночасно та аналогічно з пробєю. Отримані розчини переносять у колориметричні кювети і проводять фотометричне вимірювання.

Масову концентрацію аспарагінової кислоти ρ_i , мг/м³ ($i = 1,2$), для кожної з паралельних проб повітря обчислюють за формулами 3 та 4:

$$\rho_i = \frac{m_i \cdot V_1}{V_{20} \cdot V_2} \quad (3)$$

$$\text{або } \rho_i = \frac{(D_{575i} - a) \cdot V_1}{b \cdot V_{20} \cdot V_2} \quad (4)$$

де m_i – маса аспарагінової кислоти в об'ємі проби, який аналізується, знайдена за градувальним графіком, мкг;

D_{575i} – оптична густина розчину i -тої паралельної проби;

a та b – коефіцієнти градувальної залежності;

V_{20} – об'єм відібраного повітря, приведений до нормальних умов, дм³;

V_1 – загальний об'єм екстракту, який отримано після обробки фільтра, см³;

V_2 – об'єм екстракту, який отримано після обробки фільтра взятого для аналізу, см³.

Контроль збіжності проводять при кожному виконанні вимірювань. Розходження між результатами визначення масової концентрації аспарагінової кислоти в паралельних пробах визнають задовільним, якщо виконується умова:

$$|\rho_1 - \rho_2| \leq 0,005d (\rho_1 + \rho_2) \quad (5)$$

де d – норматив контролю збіжності визначення масової концентрації аспарагінової кислоти, рівний 2 %.

ρ_1 та ρ_2 – результати визначень масової концентрації аспарагінової кислоти у паралельних пробах, мг/м³.

Якщо дані контролю збіжності задовільні, то за результат вимірювань масової концентрації аспарагінової кислоти в повітрі робочої зони ρ_A , мг/м³, приймають середнє значення, з двох результатів визначень ρ_1 та ρ_2 . Результат вимірювання заокруглюють і записують до другої значущої цифри та подають у вигляді:

$$(\rho_A), \text{ мг/м}^3 \pm \delta, \%, P = 0,95.$$

Висновки. Розроблено методику вимірювання масової концентрації аспарагінової кислоти у повітрі робочої зони. За своїми метрологічними характеристиками методика відповідає вимогам ГОСТ 8.10-99, ГОСТ 12.1.016-79, ГОСТ 12.1.005-88 і забезпечує визначення речовини на рівні половини значення ГДК (Свідоцтво Укрметртестстандарту про атестацію MBV № 081/12-0321-06 від 27.10.06 р.).

ЛІТЕРАТУРИ

1. Боєчко Ф.Ф. Основні біохімічні поняття, визначення і терміни / Ф.Ф. Боєчко, Л.О. Боєчко. – К.: Вища школа, 1993. – 528 с.
2. Біологічний словник / ред. К.М. Ситник, В.О. Топачевський. – 2-е вид. – К.: УРЕ, 1986. – 680 с.
3. Наказ МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339 “Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу”.
4. Amdisen A. Побочные действия лекарственных средств / A. Amdisen, Scho u M.; под. ред. М.Н. Дюкса. Пер. с англ. – М., 1983. – 506 с.
5. Лакин К.М. Биотрансформация лекарственных веществ / К.М. Лакин, Ю.Ф. Крылов. – М.: Медицина, 1981. – 344 с.
6. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны : ГОСТ 12.1.005-88. – Введ. 01.01.89. – М.: Изд-во стандартов, 1988. – 48 с.
7. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения: ГОСТ 8.010-99. – Введ. 01.06.2001 г. – К.: Госстандарт Украины, 2002. – 23 с.
8. Воздух рабочей зоны. Требования к методикам измерения концентраций вредных веществ: ГОСТ 12.1.016-79. – Введ. 01.01.82 . – М.: Изд-во стандартов, 1979. – 10 с.
9. Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 2. Основний метод визначення повторюваності і відтворюваності стандартного методу вимірювання (ГОСТ ИСО 5725-2-2003, IDT): ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-2:2005. – Введ. 01.07.2006 р. – К.: Держспоживстандарт України, 2006. – 59 с.
10. Метрологія. Показники точності, правильності, прецизійності методик кількісного хімічного аналізу. Методи оцінювання (РМГ 61-2003, IDT): ДСТУ-Н РМГ 61:2006. – Введ. 01.07.2007 р. – К.: Держспоживстандарт України, 2007. – 41 с.
11. Химическая энциклопедия : в 5 т / редкол. : И.Л. Кнунянц и др. – М., 1988. – Т. 1. С. 394.
12. Коренман И.М. Органические реагенты в неорганическом анализе: справочник / И.М. Коренман. – М. : Химия, 1980. – 446 с.
13. Полюдек-Фабини Р. Органический анализ: пер. с нем. / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
14. Эллиот Д. Справочник биохимика / Эллиот Д., Джонс Д., Досон Р. – М.: Мир, 1991. – 540 с.
15. Якість води. Визначання градуовальної характеристики методик кількісного хімічного аналізу. Частина 1. Статистичне оцінювання лінійної градуовальної характеристики (ISO 8466-1:1990, IDT): ДСТУ ISO 8466-1-2001. – Введ. 01.01.2003 р. – К.: Держстандарт України, 2002. – 13 с.

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЯ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОЗДУХЕ РОБОЧЕЙ ЗОНЫ ФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Т.С. Зазуляк

Разработано методику измерения массовой концентрации аспарагиновой кислоты в воздухе рабочей зоны фотометрическим методом. При этом использовано свойство аминокислоты взаимодействовать с нингидрином в присутствии пиридина с образованием соединения сине-фиолетового цвета. Диапазон измеряемых концентраций – от 2,0 мг/м³ до 20,0 мг/м³. Нижний предел определения вещества в объеме раствора – 10 мкг. Нижний предел измерения в воздухе (при отборе 25,0 дм³ воздуха) – 2,0 мг/м³. Границы суммарной относительной ошибки ($\pm \delta$ при $P = 0,95$) не превышают 22 %.

Ключевые слова: аспарагиновая кислота, воздух рабочей зоны, массовая концентрация, методика измерения.

OF ASPARTIC ACID IN THE WORKING ZONE AIR IN A PHOTOMETRIC METHOD

T.S. Zazulyak

The methodology of measuring the mass concentration of aspartic acid in the working zone air in the photometric method was developed. The ability of amino acids to interact with nyczydrine was used in the presence of pyridine to form the compounds of blue-violet color. The range of measured concentrations was from 2.0 mg/m³ to 20.0 mg/m³. The lowest limit of substance in the bulk solution was – 10 mg. The lowest limit of the measuring in the air (in the selection of 25.0 dm³ air) was – 2.0 mg/m³. The limits of the total relative error ($\pm \delta$ at $P = 0.95$) did not exceed 22%.

Keywords: aspartic acid, the working zone area, mass concentration, methodology of measuring

ВПЛИВ ЕТАНОЛУ НА СТАН АНТИОКИСЛЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ТКАНИН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Л.П. Козак, В.І. Ковалишин

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

Досліджували стан системи антиоксидантного захисту, активність реакцій ліпопероксидації та ультраструктуру тканин печінки щурів за умов впливу етанолу. Установлено, що алкогольна інтоксикація викликає порушення у системі перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, індукує зміни гепатоцитів та інших клітинних і неклітинних органел. З іншого боку, специфічність інтоксикаційного впливу етанолу супроводжувалася дисфункцією печінки, особливо зниженням її детоксикаційної здатності. Унаслідок тривалого порушення цих обмінних процесів неминуче виникають глибокі і стійкі зміни у інших ланках метаболізму та у структурно-функціональній організації клітин.

Ключові слова: *етанол, печінка, гепатоцит, антиоксидантний захист, ультраструктура.*

Як доводять сучасні дослідження, тривала дія етилового спирту порушує морфологічну будову і хімічний склад мембран органел печінки та інших органів, призводить до деструкції ліпопротеїнового комплексу мембран, видозмінюючи їхні транспортні функції, а також пригнічуючи процеси генерації енергії [2, 4, 5, 10, 11]. Водночас, в організмі є складна багатокомпонентна антиокислювальна система, що забезпечує захист клітин від активних форм кисню та інактивацію окремих продуктів вільнорадикального окислення [18]. У її склад входять гідрофільні та гідрофобні органічні сполуки, що володіють відновлювальними властивостями, а також ферменти що підтримують гомеостаз цих речовин, а саме супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза тощо.

З метою в'яснення характеру впливу етанолу на стан антиокислювального захисту і процеси вільнорадикального окиснення у поєднанні з ультраструктурними змінами печінки за умов тривалого вживання алкоголю, нами проведено біохімічні та електронномікроскопічні дослідження тканин печінки.

Матеріали та методи дослідження.

Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 180-220 г, яких було розділено на дві групи (по десять тварин у кожній): перша – контроль; друга – вплив етанолу – тварини цієї групи як єдине джерело пиття отримували 15 %-ний розчин етанолу впродовж 30 днів [1].

Дослідження проводили згідно міжнародних вимог роботи з лабораторними тваринами. Визначали активність ферментів глутатіонпероксидази (ГПО) [9], супероксиддисмутази [7], активність каталази [6], а також загальну антиоксидантну активність (I_{AOA}) [8]. Визначали вміст проміжного продукту пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [12] та вміст дієнових кон'югатів (ДК) [3]. За інтенсивністю реакцій ПОЛ робили висновок про функціональну повноцінність ліпідних структур, яка є показником стаціонарних біохімічних перетворень у клітині та в організмі в цілому. Результати досліджень опрацьовували статистично з використанням критерію t Стюдента.

Забір і підготовку матеріалу для електронної мікроскопії здійснювали за методом Stempac J., Ward R., 1964, Reynolds E., 1963 [15, 16, 19].

Результати та їх обговорення.

Після 30-ти денної алкоголізації, відмічено, що під впливом етанолу зростає вміст як дієнових кон'югатів, так і малонового діальдегіду на 80 % та 42 %, відповідно, порівняно з контролем, на тлі зниження активності супероксиддисмутази на 30 % та глутатіонпероксидазної активності на 51 % (рис. 1). За цих умов спостерігались зростання каталазної активності та I_{AOA} , чого й слід було очікувати, враховуючи детоксикаційну функцію органу, адже антиоксидантний захист розглядається як одна з систем детоксикації. У тканині печінки глутатіонпероксидаза функціонує не лише як фактор антиоксидантного та антиперекисного захисту, але і як компонент системи детоксикації. Посилення процесів ліпопероксидації за умов дії етанолу в печінці – органі, в якому відбувається окиснення основної маси алкоголю, що поступає в організм, – може бути опосередковано зростанням кількості відновлених еквівалентів, що утворюються під час метаболізму етанолу або ж продукту його окиснення – оцтового альдегіду, у результаті метаболізму якого утворюється гідроксильний радикал – основний індуктор ПОЛ, згідно літературних даних [11]. Зростання вмісту малонового діальдегіду при зниженій активності СОД показано й іншими дослідниками, проте при зниженні активності каталази [14]. Причому ситуація загострювалась, якщо тварини перебували на дієті з високим вмістом поліненасичених жирних кислот, які, на думку авторів, збільшують чутливість до окисного стресу і сприяють виникненню етаноліндукованих уражень печінки. Схожі дані отримані для печінки морських свинок унаслідок тридцятиденної їх алкоголізації (9 г етанолу / кг маси тіла). Так, зафіксовано зростання рівня ліпопероксидації, що проявлялось у збільшенні вмісту МДА, гідроперекисів та дієнових кон'югатів і зниженні супероксиддисмутазної активності. Каталазна активність, на відміну від наших результатів, була зменшеною порівняно з контролем.

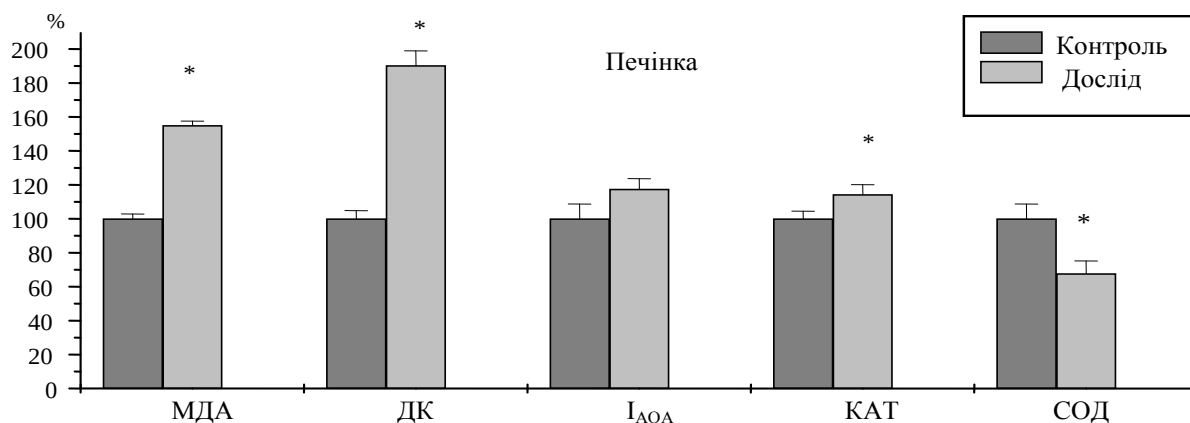


Рис. 1 Зміни біохімічних показників у крові, тканинах печінки щурів після 30-ти денного вживання 15 %-ного розчину етанолу.

Примітка: *- вірогідність ($p < 0,05$) стосовно контролю

Розвитку неконтрольованих перекисних процесів при зловживанні алкоголем повинні сприяти і наступні метаболічні зміни в клітинах печінки: зниження концентрації глутатіону, збільшення вмісту цитохромів дихального ланцюга мітохондрій і цитохрому Р-450 в мікосоммах, про активність якого судили за збільшенням гідроксильовання лауринової кислоти, зростання в печінці негемового заліза. У дослідженнях на карликових свинях, підданих хронічній алкоголізації, показано, як і у наших експериментах, зниження CuZn-супероксиддисмутази, яка виступає основним ізоферментом дисмутації O_2 , однією з причин чого може бути зменшення концентрації міді в гомогенатах печінки, яке відзначалось в окремих роботах [20]. Авторами виявлено зростання Mn-супероксиддисмутази активності, проте, як засвідчують літературні дані, цей фермент вносить значно менший вклад у знешкодження вільних радикалів. Припускалося, що зниження міді в печінці може бути зумовлене секрецією Cu-вмісного білка церулоплазмину з печінки у плазму у відповідь на стрес, викликаний вживанням етанолу. Проте цій концепції суперечить відсутність змін (збільшення) міді чи церулоплазмину в плазмі алкоголізованих тварин порівняно з контрольними. Автори схильні вважати, що поясненням низького вмісту міді в печінці може бути зростання екскреції металу в комплексі з глутатіоном. Цікаво відмітити, що простежується позитивна кореляція між рівнем міді в печінці і вмістом ненасичених жирних кислот, хоча природа цієї залежності остаточно не з'ясована [17, 18]. На карликових свинях, що впродовж 12 і 20 місяців піддавались алкоголізації, показано зменшення продуктів ПОЛ як у цільних гомогенатах печінки, так і в мікосомальній та мітохондріальній фракціях [14], що пов'язують зі зниженим вмістом поліненасичених жирних кислот у мембранах. Тому, незважаючи на зменшену активність основних ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази,

каталази), що могло б призвести до окисного стресу, не спостерігалось збільшення пероксидного окиснення ліпідів.

Паралельно з біохімічними дослідженнями здійснювався електронно-мікроскопічний аналіз стану тканин печінки тварин. Досліджено, що споживання 15 % розчину етанолу білими щурами впродовж 30 днів призводить до пошкоджень ультраструктур синусоїдних гемокапілярів, жовчних капілярів та гепатоцитів тканин печінки. У просвітах синусоїдних гемокапілярах виявлені гіперагрегати еритроцитів та лапаті маси коагулятів і преципітатів плазми крові. Цитоплазма біліарного полюса гепатоцитів вміщувала гіпертрофований комплекс Гольджі, дрібні мітохондрії, що мали дезорганізовані кристи, матрикс та частково розпушену зовнішню та внутрішню мембрани, що згідно з даними літератури може свідчити про деенергезацію цих органел [5]. З даних літератури відомо, що навіть невеликі дози етилового спирту індукують радикальні ланцюгові реакції в ліпідній фракції мітохондрій печінки, що призводить до нагромадження недоокислених продуктів, деструктивних змін у функціонуючих мембранах, а в подальшому – і до некрозів, типових для тривалої алкогольної інтоксикації [13]. При дослідженні ультраструктур клітин печінки за умов алкогольної інтоксикації у щурів (етанол у дозі 2 г/кг, 45 діб) встановлено глибокі порушення ліпідного обміну, що виражаються появою у гепатоцитах ліпідних крапель та депозитів холестерину [13]. Відкладання холестерину всередині клітини супроводжується руйнуванням органодів, а позаклітинне розташування депозитів холестерину спричиняє розширення міжклітинних щілин та руйнування цитоплазматичних мембран, що призводить до порушення міжклітинних зв'язків. Ендоплазматичний ретикулум, що прилягав до таких мітохондрій, представлений видовженими каналами, що в більшості випадків мали розпушені мембрани. Описані зміни ультраструктури клітин, клітинних та неклітинних утворів печінки характеризували певні стадії апоптозу, що розвиваються за умов дії екстремальних факторів. Такі зміни, на нашу думку, відображають неконтрольоване поширення деструктивних змін і можуть мати прогностичне значення.

Висновок. На основі проведеного аналізу біохімічних та ультраструктурних досліджень можна стверджувати, що зміни стану ультраструктури тканин печінки корелюють із біохімічними параметрами і є важливим тестом при оцінці функціонального стану клітин, тканин та організму в цілому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. / Ю.В. Буров, Ведерникова Н.Н. – Москва: Медицина, 1985. – 224 с.
2. Влияние ацетальдегида на этанол- и ацетальдегидметаболизирующие системы печени и мозга крыс / Л.Р.Бардина, Л.С.Пронько, В.И.Сатановская [и др.] // Український біохімічний журнал. – 2003. – Т.75, №6. – С. 129-133.
3. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / Гаврилов В.Б., Мишкородная М.И. // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
4. Зезеров Е.Г. Биохимические механизмы острого и хронического действия этанола на организм человека (лекция) / Е.Г. Зезеров // Вопр. биолог., мед. и фармацевт. химии. – 1998. – №2. – С. 47-55.
5. Ковалишин В.І. Структурно-метаболичні особливості тканин печінки другого покоління щурів-самок за умов алкогольної інтоксикації, народжених від алкоголізованих батьківських пар / В.І. Ковалишин, І.Й. Влох, Л.П. Козак [и др.] // Acta Medica Leopoliensia, – 2005. – №3. – С. 145-151.
6. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / Королюк М.А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
7. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – №2. – С.88-91.
8. Мартынюк В. Б. Индекс антиокислительной активности биологического материала / В.Б.Мартынюк, С. Н.Ковальчук, М. Ф Тимочко. // Лаб. дело. – 1991. – № 3. – С. 19-22.
9. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // Лаб. дело. – 1986. – № 6. – С. 724-727.
10. Острая алкогольная интоксикация: особенности фармакотерапии / Е.Ю. Бонитенко, Г.А. Ливанов, С.А. Васильев [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2007. – Т. 4, №6. – С. 473-481.
11. Пирожков С. В. Внутриклеточные перекисные процессы при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Пирожков, Л. Ф. Панченко // Укр. биохим. журн. – 1989. – Т.61, № 4. – С.3-16.
12. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. –1981. – № 4. – С. 209-211.

13. Ульянова В.В. Ультраструктурное выявление холестерина в печени при алкогольной интоксикации у крыс / В.В. Ульянова, Л.В. Молостова, А.С. Логинов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1989. – Т. 129, №3. – С. 510-512.
14. Boveris A., Lesuy S. In situ rat brain and liver spontaneous chemiluminescence after acute ethanol intake // Toxicology Letters. – 1997. – V. 93, №1. – P.23-28.
15. Glauert A. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens.- In: Practical methods in electron microscopy. Ed. by Glauert A. M. North – Hollond (American Elsevier), 1975. – 207 p.
16. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // J. Cell Biol. – 1963. – Vol. – 17. – P. 208-212.
17. Schlorf E. C., Husain K., Somani S. M. Dose and time-dependent effects of ethanol on plasma antioxidant system in rat // Alcohol. – 1999. – V. 17, №2. – P. 97-105.
18. Sies H. Antioxidant activity in cells and organs // Am. Rev. Respir. Dis. – 1987. – V. 136. – P. 478-480.
19. Stempac J. G., Ward R. T. An improved staining method for electron microscopy // J. Cell Biol. – 1964. – Vol. 22. – P. 697-701.
20. Suresh M. V., Sreerani Kumar C. V. Impact of massive ascorbic acid supplementation on alcohol induced oxidative stress in guinea pigs // Toxicology Letters. – 1999. – V. 104, №3. – P.221-229.

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И УЛЬТРАСТРУКТУРУ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

Л.П. Козак, В.И. Ковалишин

Исследовали состояние системы антиоксидантной защиты, активность реакций липопероксидации и ультраструктуру тканей печени крыс в условиях влияния этанола. Встановлено, что алкогольная интоксикация вызывает нарушения в системе перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, индуцирует изменения гепатоцитов и других клеточных и неклеточных органел. С другой стороны, специфичность интоксикационного влияния этанола сопровождалась дисфункцией печени, особенно снижением ее детоксикационной способности. Вследствие продолжительного нарушения этих обменных процессов неизбежно происходят более глубокие и стойкие изменения в других звеньях метаболизма и в структурно-функциональной организации клеток.

Ключевые слова: *этанол, печень, гепатоцит, антиоксидантная защита, ультраструктура.*

THE INFLUENCE OF ETHANOL ON THE STATUS ANTIOXIDANT ACTIVITY SYSTEM AND ON THE CHANGES OF RAT LIVER TISSUES ULTRASTRUCTURE

L.P. Kozak, V.I. Kovalyshyn

The activities of antioxidative defence system, lipid peroxidation and liver tissues ultrastructure in rats exposed to ethanol were studied. It was determined that alcohol intoxication result in disbalance in lipid peroxidation and antioxidant defence system. Chronic ethanol intoxication induced changes in hepatocytes like disorganization of cells and noncells organells. On the other hand, the specific effect of intoxication with ethanol was accompanied by liver dysfunction, particularly decrease of the detoxification capacity. More stable changes in other parts of metabolism, that were specified earlier, may be also a result of long-term alcohol consumption.

Keywords: *ethanol, liver, hepatocyte, antioxidative defence, ultrastructure.*

ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ДІЇ НОВОГО ВІТАМІННО-МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО КОМПЛЕКСУ НА МОДЕЛІ ГІПОВІТАМІНОЗНО-МЕТІОНІНОВОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

*М.Б. Луцюк, Н.В. Заїчко, М.А. Артемчук, Д.О. Некрут, О.І. Штатько,
Г.З. Личик, О.В. Тертишина, С.В. Сергєєв*

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
м. Вінниця*

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є наслідком деяких спадкових порушень, захворювань, ряду зовнішніх факторів, недостатності або порушення засвоювання вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} , що приймають безпосередню участь у метаболізмі гомоцистеїну. ГГЦ асоціюється з серцево-судинною та акушерською патологією, дефектами розвитку, новоутвореннями певної локалізації, тощо. Тому діагностика ГГЦ, профілактика та лікування індукованих нею ускладнень є актуальною медичною і соціальною проблемою. Інститутом фармакології та токсикології АМН України спільно з Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова для профілактики та лікування ГГЦ запропоновано композицію гіпогомоцистеїнемічної дії в складі вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} , мікроелементів цинку, хрому, ванадію (вітамінно-мікроелементний комплекс, ВМК) і показана її висока ефективність за відповідної патології. Мета роботи – на моделі гіповітамінно-метіонінової ГГЦ, створеною спеціальною дієтою, дослідити роль окремих складових цього препарату. Досліди проведені на 73 білих щурах-самцях з ГГЦ, яким вводили з дієтою ВМК та окремо вітамінний або мікроелементний компонент ВМК. В крові, плазмі або сироватці та гомогенаті печінки визначали концентрацію білка, гомоцистеїну, малонового діальдегіду, кетогруп білків, гідропероксидів, середніх молекул, активність супероксиддисмутази та інші показники. Показано, що обидві частини препарату (вітамінна – в більшій мірі) мають гіпогомоцистеїнемічну дію, причому спостерігається феномен синергізму, внаслідок чого ВМК має найсильнішу специфічну дію. Виявлено також, що ВМК, мікроелементи і вітаміни проявляють антиоксидантну та антитоксичну дію. ВМК та обидва компоненти ВМК не впливають на активність супероксиддисмутази печінки щурів.

Ключові слова: *гіпергомоцистеїнемія, вітаміни B_6 , B_9 , B_{12} , мікроелементи – цинк, хром, ванадій.*

Вступ. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є наслідком деяких генетичних дефектів (наприклад, точкові мутації гена метилентетрагідрофолатредуктази), захворювань (ниркова недостатність, цукровий діабет, псоріаз, тощо), зовнішніх факторів, недостатнього надходження або порушення

засвоювання організмом (особливо у осіб похилого віку) вітамінів B₆, B₉, B₁₂, що приймають участь у метаболізмі гомоцистеїну (ГЦ). ГГЦ асоціюється з серцево-судинною та акушерською патологією, дефектами розвитку нервової трубки та іншими вродженими дефектами, новоутвореннями певної локалізації, тощо [1,2,3,4]. Тому діагностика ГГЦ, профілактика та лікування індукованих нею ускладнень є актуальною медичною та навіть соціальною проблемою. Негативний вплив ГГЦ на організм реалізується шляхом пригнічення процесів метилювання, хімічної модифікації білків, впливу на експресію генів, стимуляції оксидативного стресу, тромбофілії [1].

Загальні підходи до зниження рівня ГЦ в плазмі крові можна умовно поділити на 4 групи: А) – здоровий спосіб життя – раціональне харчування, що забезпечує організм всіма необхідними нутрієнтами, особливо вітамінами B₆, B₉, B₁₂ та позбавлення шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем та кавою, гіподинамія), які підсилюють ризик виникнення ГГЦ; Б) – виключення з вжитку або помірне застосування лікарських засобів, які здатні підвищувати рівень ГЦ в плазмі крові (оральні контрацептиви, антагоністи фолієвої кислоти, деякі антиепілептики та інші); В) – використання ліків та заходів гіпогомоцистеїнемічної дії; Г) – боротьба з ускладненнями, характерними для ГГЦ – оксидативним стресом, гіперкоагуляцією, зниженням функції ендотелію та інше [5].

До речовин, що мають гіпогомоцистеїнемічну властивість з різними механізмами дії, відносять рибофлавін, фолієву кислоту, вітамін B₁₂, бетаїн (стимулюють перетворення ГЦ в метіонін), поліаміни (активують метіонінсинтеазу), піридоксальфосфат, S-аденозилметіонін, гем, нітропрусид натрію (активують процеси транссульфування ГЦ), креатин, холін (гальмують перетворення метіоніну в ГЦ), жіночі статеві гормони та ретиноеві кислоти (механізм дії невідомий) [6]. Але на сьогоднішній день специфічного препарату гіпогомоцистеїнемічної дії ще не створено.

Інститутом фармакології та токсикології АМН України спільно з Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова запропоновано для профілактики та лікування ГГЦ композицію гіпогомоцистеїнемічної дії в складі вітамінів B₆, B₉, B₁₂, мікроелементів – цинку, хрому, ванадію (вітамінно-мікроелементний комплекс, ВМК). Обґрунтування складу ВМК наведено в роботі [7]. В процесі доклінічних випробувань доведена гіпогомоцистеїнемічна дія ВМК в умовах різних експериментальних моделей та викликаних ГГЦ ускладнень і показана його висока ефективність за відповідної патології [7,8,9].

Мета роботи – дослідити специфічну активність ВМК, а саме: на моделі експериментальної ГГЦ визначити вклад вітамінної частини та мікроелементного компоненту щодо їх гіпогомоцистеїнемічної дії та здатності нормалізувати деякі відхилення, характерні для цього стану.

Матеріали та методи дослідження. Досліди проведені на 73 білих щурах-самцях, які були розподілені на 7 груп. Схема дослідів наведена в таблиці 1. Тварини групи 1 отримували повноцінну крохмально-казеїнову дієту, решта – збагачену амінокислотою метіоніном (метіонін – єдине джерело ГЦ в організмі). Модель експериментальної гіповітамінозно-метіонінової ГГЦ створювали згідно [10]. Вибрана модель найбільше відповідає реальним умовам, бо часто ГГЦ виникає саме внаслідок вітамінної недостатності. Крім того, ця модель дозволяє в короткий термін (протягом 15 діб) одержати високий рівень ГЦ, що більш як у 10 разів перевищує норму. З 15 доби експерименту всі тварини з ГГЦ (групи 4, 5, 6, 7) були переведені на повноцінну дієту, що містила фізіологічні кількості вітамінів В₆, В₉, В₁₂ та додатково ВМК (група 4), вітамінний (група 5) або мікроелементний (група 6) компоненти ВМК. Тварини групи 7 отримували лише повноцінну дієту. Композиція ВМК є модельною сумішшю, 1 г якої містить: $ZnL_2 \cdot 2H_2O$ – 127 мг (Zn^{2+} – 14мг), $CrL_3 \cdot 2H_2O$ – 1,64 мг (Cr^{3+} – 105 мкг), $(NH_4)_3VO_3$ – 38 мкг (V^{5+} – 13 мкг), вітаміну В₆ (піридоксину) – 10 мг, вітаміну В₉ (фолату) – 2 мг, вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну) – 0,2 мг та допоміжні речовини (крохмаль, лактоза, глюкоза). Більш детально склад ВМК та деталі методики наведено в роботі [5]. Важливо, що з трьох мікроелементів (Zn, Cr, V) що містяться в складі ВМК, Zn та Cr знаходяться у вигляді координаційних сполук з органічним лігандом (L) N-2,3-диметилфенілантраніловою (мефенаміновою) кислотою, які синтезовано в Інституті фармакології та токсикології АМН України і мають підвищену здатність до засвоєння. Наявність у піддослідних тварин вітамінної недостатності на рівні гіповітамінозу доведена дослідженням вітамінного статусу: недостатність вітаміну В₆ – по зниженню в печінці активності АСТ (з $37,3 \pm 1,6$ в контролі до $25,3 \pm 1,2$ ммоль/год/мг білку) та АЛТ (відповідно з $76,3 \pm 4,6$ до $59,3 \pm 2,7$), вітаміну В₉ – по зниженню рівня фолату в сироватці крові (з 8,92 до 6,52 нг/мл), В₁₂ – по збільшенню екскреції метилмалонової кислоти з сечею (в 2,4 рази).

В крові, сироватці або плазмі та гомогенаті печінки тварин всіх груп визначали концентрацію білка (уніфікованим біуретовим методом), загального ГЦ (методом вискоєфективної рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard з використанням колонки Hypersil BDS C-18), середні молекули по [11], малоновий діальдегід, (МДА) – за допомогою тіобарбітурової кислоти, кетогрупи білків, КГ – по [12], гідроперекиси (ГП) по [13], активність супероксиддистумازی (СОД) по [14].

Результати та їх обговорення. Вплив ВМК, вітамінів та мікроелементів на рівень загального ГЦ в плазмі крові та біохімічні показники сироватки крові відображено в таблицях 1 та 2. З таблиці 1 видно, що вибрана модель ГГЦ забезпечує зростання рівня ГЦ упродовж 15 днів у 13,4 рази, застосування повноцінної дієти (група 7) уже упродовж 4-х діб значно, в 3,8 рази знижує рівень ГЦ, ще більший ефект

спостерігається при уведенні мікроелементів (група 6, зниження рівня ГЦ у 5,6 рази), вітамінів (група 5, у 7,9 рази). Мінімальний рівень ГЦ був виявлений після введення ВМК (0,86 мкг/мл), що свідчить про синергічну дію складових цього препарату. Гіпогомоцистеїнемічну дію мінерального комплексу можна частково пояснити наявністю в його складі цинку.

Таблиця 1

Схема дослідів та вплив ВМК, вітамінного і мікроелементного компонентів ВМК, уведених протягом 4-х діб, на рівень ГЦ в плазмі крові щурів з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) ($M \pm m$)

№№ груп	Період дослідження (доба), умови досліду				Рівень ГЦ в плазмі крові мкг/мл
	1-14	15	15-18	19	
Контрольні групи					
1	Інтактний контроль (повноцінна дієта)	▼ n=10	-		1,43±0,26
2	Дієта без вітамінів В ₆ , В ₉ , В ₁₂ (контроль гіповітамінозу)	▼ n=9	-		1,33±0,24
3	Дієта без вітамінів В ₆ , В ₉ , В ₁₂ + введення метіоніну (контроль ГГЦ)	▼ n=10	-		19,2±2,60*
Дослідні групи					
4	ГГЦ		Введення ВМК	▼ n=11	0,86±0,12*#
5	ГГЦ		Введення вітамінного компоненту ВМК	▼ n=12	2,43±0,23*#
6	ГГЦ		Введення мінерального компоненту ВМК	▼ n=11	3,43±0,22*#
7	ГГЦ		Харчування повноцінною дієтою	▼ n=10	5,12±0,46*

Примітки: 1. Знаком ▼ позначено кінець експерименту та кількість тварин у відповідній групі; 2. Знаком * позначені достовірні ($P < 0,05$) відхилення від інтактного контролю (група 1); 3. Знаком # – від групи 7 (дія повноцінної дієти).

Цей метал відіграє життєво необхідну біологічну роль і бере пряму участь в метаболізмі ГЦ та метіоніну: ензими, які метилюють ГЦ – метіонінсинтетаза [15] та бетаїн-гомоцистеїн метилтрансфераза [16] є Zn-залежними металоензимами. Характерно, що дефіцит цинку порушує обмін не тільки ГЦ, але і метильних груп, зменшує метилювання макромолекул – ДНК та білків.

Таблиця 2

Вплив 4-х добового введення ВМК, вітамінного і мікроелементного компонентів ВМК на біохімічні показники сироватки крові щурів з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) ($M \pm m$)

№№ груп	Умови досліджу	Біохімічні показники			
		Білок, г/л	КГ білків, мкг/100 мг білка	МДА, мкмоль/л	Середні молекули, екстинція
Контрольні групи					
1	Інтактний контроль (повноцінна дієта)	67,8±3,05	45,8±3,20	44,7±2,4	0,276±0,020
2	Дієта без вітамінів В ₆ , В ₉ , В ₁₂ (контроль гіповітамінозу)	62,0±2,81	57,3±4,30	52,3±3,3	0,228±0,028
3	Дієта без вітамінів В ₆ , В ₉ , В ₁₂ + введення метіоніну (контроль ГГЦ)	66,0±2,30	72,2±4,07*	73,7±4,6*	0,424±0,016*
Дослідні групи					
4	ГГЦ +ВМК	64,6±3,05	53,7±3,55 [#]	57,1±3,3* [#]	0,212±0,021 [#]
5	ГГЦ+ вітамінний компонент ВМК	66,3±2,57	54,3±2,66 [#]	62,4±3,7*	0,255±0,023 [#]
6	ГГЦ + мінеральний компонент ВМК	65,9±3,23	55,7±2,81 [#]	52,3±3,1* [#]	0,260±0,02 [#]
7	ГГЦ + повноцінна дієта	63,8±4,33	69,3±3,45*	68,4±3,6 *	0,349±0,022* [#]

Примітки: знаком * позначені достовірні ($P < 0,05$) відхилення від інтактного контролю (група 1), знаком [#] – від групи 3 (контроль ГГЦ).

Як видно з таблиці 2, в сироватці крові тварин всіх груп рівень білка не змінився, але під впливом ГГЦ (група 3) виявлені ознаки ендотоксикозу – підвищення рівня середніх молекул, причому як ВМК, так і його компоненти виявили високу антитоксичну активність. Що торкається оксидативного стресу, індукованого ГГЦ (таблиці 2 та 3), то виявилось, що ВМК та його компоненти мають виражену антиоксидантну дію. ВМК в трьох з п'яти випадків (КГ білків крові, МДА та ГП печінки за $P < 0,05$) нормалізував ці показники, також в трьох випадках це стосувалося мікроелементного комплексу, в двох випадках – вітамінної складової. Можливо, антиоксидантна активність пов'язана з гіпогомоцистеїнемічною дією ВМК та його складових, бо саме ГЦ є індуктором прооксидантних процесів. Є відомості про те, що хром здатен проявляти антиоксидантну дію для лікування цукрового діабету [17], а в комплексі з молібденом та вольфрамом ванадій виявляє гепатопротекторну та антиоксидантну активність [18]. ВМК та його складові не змінили на достовірну величину активність ферменту антиоксидантного захисту – СОД ($P > 0,05$), хоча

більш високий показник активності був виявлений у тварин 6 групи, що отримували мікроелементний комплекс (таблиця 3). По даним літератури СОД є цинк-залежним металопротеїном [19].

Таблиця 3

Вплив 4-х добового введення ВМК, вітамінного і мікроелементного компонентів ВМК на показники оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в печінці тварин з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ)(M±m)

№№ груп	Умови досліджу	Біохімічні показники			
		КГ білків, мкг/100 мг білка	МДА, мкг/г	ГП, мкмоль/л	СОД, %
Контрольні групи					
1	Інтактний контроль (повноцінна дієта)	5,32±0,56	0,79±0,03	9,36±0,74	68,50±6,63
2	Дієта без вітамінів В ₆ , В ₉ , В ₁₂ (контроль гіповітамінозу)	6,49±0,59	0,89±0,04	12,70±1,11*	65,00±5,54
3	Дієта без вітамінів В ₆ , В ₉ , В ₁₂ + введення метіоніну (контроль ГГЦ)	9,83 ±0,88*	1,24±0,07*	12,90±1,24*	70,40±6,47
Дослідні групи					
4	ГГЦ +ВМК	7,33±0,54*	0,86±0,04 [#]	10,7±0,72 [#]	65,30±6,00
5	ГГЦ+ вітамінний компонент ВМК	8,03±0,39*	1,07±0,05*	11,0±0,88	72,8±4,49
6	ГГЦ + мінеральний компонент ВМК	7,66±0,40*	0,87±0,04 [#]	9,25±0,83 [#]	78,2±4,25
7	ГГЦ + повноцінна дієта	9,37±0,48*	1,16±0,05*	12,4±0,63*	66,4±3,90

Примітки: знаком * позначені достовірні (P<0,05) відхилення від інтактного контролю (група 1), знаком [#] – від групи 3 (контроль ГГЦ).

Висновки:

1. ВМК, компоненти ВМК та повноцінна дієта проявляють значну специфічну (гіпогомоцистеїнемічну) активність. В напрямку зниження дії вони розміщені в такому порядку: ВМК > вітамінний компонент > мікроелементний компонент > повноцінна дієта. Спостерігається феномен синергізму (сумації) гіпогомоцистеїнемічної дії вітамінного та мікроелементного компонентів ВМК.
2. ВМК та його складові мають приблизно однакову антиоксидантну та антитоксичну дію і не змінюють на достовірну величину активність ферменту антиоксидантного захисту СОД.

3. Необхідно продовжувати роботи по вивченню механізмів дії ВМК та можливих способів його застосування в клінічній та профілактичній медицині. З огляду на високу специфічну активність ВМК, виявлену в експериментальних умовах, доцільно розпочати роботу по створенню готової лікарської форми з урахуванням механічної ізоляції складових частин препарату та рекомендацій щодо клінічних випробувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології / Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. // Український біохімічний журн. – 2003. – Т. 75, №1.- С. 5-17.
2. Постовітенко К.П., Артемчук М.А., Харковенко Р.В., Заїчко Н.В., Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Тertiшна О.І., Личик Г.З., Некрут Д.О. Синдром гіпергомоцистеїнемії: етіопатогенез та фармакологічні аспекти (огляд літератури) / Плід як частина родини: Міжнар. наук. конференція. Харків-Одеса, 16-18 черв. 2009 р. – Харків, 2009. – С.282-296.
3. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses / Mtiraoui N., Zammiti W., Ghazouani L et al // Reproduction. – 2006. – Vol.131, P. 395–401.
4. Kothekar M.A. Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? // Indian J. Med. Sci.- 2007.- Vol.61(6).- P.361-371.
5. Артемчук М.А. Гіпогомоцистеїнемічна дія нового вітамінно-мікроелементного комплексу(експериментальне дослідження): дис. кандидата мед. наук: 14.03.05/Артемчук Михайло Андрійович.- Вінниця, 2008.-174 с.
6. Доклінічні дослідження гіпогомоцистеїнемічної дії потенційних лікарських засобів. О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, М.А.Артемчук та ін.-К.:ДФЦ МОЗ України, 2007.-30 с.
7. Артемчук М.А. Гіпогомоцистеїнемічна дія нового вітамінно-мікроелементного комплексу(експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук.ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 „Фармакологія” / М.А.Артемчук.-К.,2008.-20 с.
8. Заїчко Н.В. Біохімічні аспекти формування тромбофілій, асоційованих з порушенням обміну гомоцистеїну та цистеїну: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.32 „Медична біохімія” / Н.В. Заїчко.-Луганськ, 2011.-39 с.
9. Заїчко Н.В., Луцюк М.Б., Григор'єва Г.С., Конахович Н.Ф., Мельник А.В., Артемчук М.А. Сучасні підходи до корекції гіпергомоцистеїнемії та гіперцистеїнемії: лікувально-профілактична ефективність нового вітамінно-мікроелементного комплексу / Тези доповідей IV Національного з'їзду фармакологів України. Київ, 10-12 жовт. 2011 р., // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011.-№5 (24).- С.119-120.

10. Патент України №66134 А; Експериментальна модель гіпергомоцистемії. В.Ф. Чехун, М.Б. Луцюк, О.О. Пентюк, Т.В. Призмирська, К.П. Постовітенко, М.А. Артемчук, Й.Р. Салдан, О.С. Асачова. – Опубл. 15.04.2004. – Бюл №4. – 6 с.
11. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Габриэлян Н.И., Липатова В.И. // Лабораторное дело.- 1984. – №3.- С. 138-140.
12. Refsgaard H.F., Tsai L., Stadtman E.R. Modification of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products // Biochemistry.- 2000.- Vol. 97, №2.- P. 611-616.
13. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови / Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. // Лабораторное дело.- 1983. – №3.- С. 33-35.
14. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // Вопросы медицинской химии.- 1990. – №2.- С. 88-91.
15. Crystal structures of cobalamin-independent methionine synthase complexed with zinc, homocysteine, and methyltetrahydrofolate / Ferrer J.L., Ravanel S., Robert M. et al. // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol.22, №43. – P. 35-38.
16. Millian N.S. Human betaine-homocysteine methyltransferase is a zinc metalloenzyme / Millian N.S., Garrow T.A.// Arch. Biochem. Biophys. – 1998. – Vol.356, №1. – P. 93-98.
17. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications/ Bonnefont-Rousselot D. // Treat Endocrinol.- 2004. – Vol. 3, №1. – P.41-52.
18. Compounds of Mo, V and W in biochemistry and their biomedical activity / Jelikić-Stankov M., Uskoković-Marković S., Holclajtner-Antunović I. et al. // J. Trace. Elem. Med. Biol. – 2007. – Vol. 21, №1. – P.8-16.
19. Targeting of metallothionein by L-homocysteine: a novel mechanism for disruption of zinc and redox homeostasis / Barbato J.C., Catanesu O., Murray K. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol.27, №1. – P. 8-11.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ВИТАМИННО-МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА НА МОДЕЛИ ГИПОВИТАМИНОЗНО-МЕТИОНИНОВОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

*М.Б. Луцюк, Н.В. Заичко, М.А. Артемчук, Д.О. Некрут, О.І. Штатько,
Г.З. Личик, О.В. Тертишина, С.В. Сергеев*

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является следствием некоторых наследственных нарушений, заболеваний, ряда внешних факторов, недостаточности или нарушения усвоения витаминов В₆, В₉, В₁₂, принимающих непосредственное участие в метаболизме гомоцистеина. ГГЦ ассоциируется с сердечно-сосудистой и акушерской патологией, дефектами развития, новообразованиями определенной локализации и т.д.. Поэтому диагностика ГГЦ, профилактика и лечение индуцированных ею осложнений является актуальной медицинской и социальной проблемой. Институтом фармакологии и токсикологии АМН Украины совместно с Винницким национальным медицинским университетом им. Н.И. Пирогова для профилактики и лечения ГГЦ предложено композицию гипогомоцистеинемического действия в составе витаминов В₆, В₉, В₁₂, микроэлементов цинка, хрома, ванадия (витаминно-микроэлементный комплекс, ВМК) и показана ее высокая эффективность при соответствующей патологии. Цель работы – на модели гиповитаминозно-метиониновой ГГЦ, созданной специальной диетой, исследовать роль отдельных составляющих этого препарата. Опыты проведены на 73 белых крысах-самцах с ГГЦ, которым вводили с диетой ВМК и отдельно витаминный или микроэлементный компонент ВМК. В крови, плазме или сыворотке и гомогенате печени определяли концентрацию белка, гомоцистеина, малонового диальдегида, кетогруппы белков, гидропероксидов, средних молекул, активность супероксиддисмутазы и другие показатели. Показано, что обе части препарата (витаминная – в большей степени) имеют гипогомоцистеинемическое действие, причем наблюдается феномен синергизма, вследствие чего ВМК имеет более выраженное специфическое действие. Выявлено также, что ВМК, микроэлементы и витамины проявляют антиоксидантное и антитоксическое действие. ВМК и оба компонента ВМК не влияют на активность супероксиддисмутазы печени крыс.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, витамины В₆, В₉, В₁₂, микроэлементы цинк, хром, ванадий.

RESEARCH OF SPECIFIC NEW VITAMIN-MICROELEMENT COMPLEX MODELS OF HYPOVITAMINOSE-METHIONINE HYPERHOMOCYSTEINEMIA

*M.B. Lutsuk, N.V. Zaichko, M.A. Artemchuk, D.O. Nekrut, O.I. Shtatkp,
G.Z. Lichik, O.V. Tertishna, S.V. Sergeev*

Hyperhomocysteinemia (HHC) is result of some inherited violations, diseases, row of external factors, insufficiency or violation of assimilation of vitamins B₆, B₉, B₁₂ which take part in metabolism of homocysteine. HHC is associated with cardiovascular and obstetric pathology, defects of evolution, new formations of certain localization ets. Therefore diagnostics of HHC, prophylaxis and treatment of the complications which are induced by it, is the medical and social important problem. Composition of hypohomocysteinemic action with vitamin B₆, B₉, B₁₂, microelement such as zinc, chrome, vanadium (vitamin-microelement complex VMC) for prophylaxis and treatment of HHC is offered by Institute of Pharmacology and Toxicology of Academy of Medical Science of Ukraine with Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University. Purpose of research: investigate the role of various constituents of this preparation using the model of hypovitaminose-methionine HHC which cause by special diet. Experiments are realized on 73 white male rats with HHC. The VMC and separately vitamin or microelement components of VMC is administrated for animals. Concentration of albumen, homocysteine, malondialdehyde, albumen ketogroups, hydroperoxide, average molecules, activity of superoxide dismutase and other indexes were determined in blood, plasma or whey and gomogenate of liver. It was established that the both parts of preparation (vitamin part was in a greater extent) have hypohomocysteinemic action in which connection there is the phenomenon of synergy and VMC has the strongest specific action in result. It was discovered that VMC, microelements and vitamins have antioxidant and antitoxic action. VMC and both components of VMC haven't influence on activity of superoxide dismutase of rat livers.

Keywords: *hyperhomocysteinemia, vitamin B₆, B₉, B₁₂, microelements: zinc, chrome, vanadium.*

МОБІЛЬНІ ТЕЛЕФОНИ І КОМП'ЮТЕРИ ТА ЇХНІЙ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДЕЙ

Н.В. Москвяк

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

У статті наведено аналіз даних щодо негативного впливу на здоров'я людей електромагнітного випромінювання (ЕМВ) мобільних телефонів та персональних комп'ютерів.

Ключові слова: електромагнітне випромінювання, мобільний телефон, персональний комп'ютер, здоров'я.

Нині у нашому повсякденному житті одним з найбільш поширених джерел електромагнітного випромінювання (ЕМВ) є стільниковий мобільний зв'язок. Назва походить від стільникового принципу організації зв'язку, відповідно до якого зона обслуговування (територія міста або регіону) ділиться на велике число малих робочих зон або "стільників" у вигляді шестикутників. У центрі кожної робочої зони розташована базова станція, що здійснює зв'язок за допомогою радіоканалів з багатьма абонентськими станціями. Своєю чергою базові станції сполучені телефонними лініями зв'язку з місцевими АТС, котрі забезпечують з'єднання рухомих абонентів з будь-якими абонентами телефонної мережі загального користування за допомогою комутаційних засобів.

Мережа стільникового зв'язку в Україні з кожним роком все більше поширюється у територіальному та кількісному плані. Зокрема, у місті Києві (2010) функціонує близько 1000 базових станцій, в Одесі – 600, Львові – 700. Ці станції призначені для використання у мережі загального телефонного зв'язку і тому максимально наближені до користувачів радіотелефонів. Ще 5 – 6 років тому радіус робочої зони у стільниковій системі зв'язку на території України становив 5 – 15 км, тепер він складає 350 – 500 м, а інколи й навіть того менше. Дослідження, проведені фахівцями ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О. О. Марзєєва НАМУ", показали, що на прилеглих до базових станцій територіях (на віддалі 2 – 200 м й висоті 2 м від поверхні землі), реєструються рівні електромагнітного поля (ЕМП) у межах 0,0033 – 0,0145 мкВт/см² (гігієнічний норматив для населення 2,5 мкВт/см²). Зазначені рівні не створюють загрози для населення. На висоті 5 м та вище від поверхні землі рівні електромагнітного випромінювання від базових станцій можуть перевищувати гранично допустимий рівень. У таких випадках, для захисту населення від негативного впливу електромагнітного випромінювання, визначається зона обмеженої забудови. Її наносять на топографічну карту міста й обов'язково беруть до уваги при перспективному плануванні розбудови міста [1].

Значну індивідуальну небезпеку для здоров'я користувачів систем мобільного зв'язку, спричинює безпосередня близькість джерела

випромінювання (трубки мобільного телефону) до голови та мозку людини. Уперше потенційну небезпеку випромінювання мобільних телефонів засвідчила серія епідеміологічних досліджень шведських онкологів під керівництвом професора Л. Харделла (2005). Дослідниками було встановлено, що серед обстежених пацієнтів, котрі активно використовували мобільний зв'язок упродовж 10 років, ризик розвитку невриноми слухового нерву та гліом зростає майже утричі порівняно з іншими групами осіб. За умови тривалого користування мобільним телефоном тільки з одного боку голови, ризик розвитку гліом зростає більше ніж у 5 разів. Якщо користуватись мобільним телефоном понад годину щодня протягом чотирьох років, загроза розвитку гліоми та менінгіоми зростає у 3, 7 й 4, 8 разів відповідно. Випромінювання мобільних телефонів може призвести до зростання в'язкості крові, що негативно позначається на функціональному стані серцево-судинної системи. У чоловіків спостерігається зменшення кількості сперматозоїдів й знижується їхня рухливість [2,3].

Найвразливішими групами, щодо впливу мікрохвильового випромінювання мобільних телефонів, виявились користувачі віком до 21 року. Саме тому, у деяких країнах світу законодавчо заборонено користуватися мобільними телефонами школярам та студентам, а також усім неповнолітнім особам без захисних засобів. Результати анонімного анкетування студентів у м. Києві віком від 17 до 19 років свідчать, що у 20,0 – 63,3 % респондентів виникають суб'єктивні відчуття фізичного дискомфорту або болю у голові чи вусі під час тривалих розмов з мобільного телефону й тісно корелюють з інтенсивністю щоденного користування цим засобом зв'язку [4].

Радіосигнал мобільного телефону – це імпульс “оцифрованих” електромагнітних хвиль з несучою частотою 900 МГц або 1800 МГц та частотою надходження 217 Гц. Електромагнітні випромінювання цих частот належать до мікрохвильового піддіапазону радіочастотного випромінювання. Навіть у режимі очікування мобільний телефон випромінює мінімальний рівень ЕМВ (десяті частки $\text{мкВт}/\text{см}^2$), що вказує на його присутність у мережі. Під час телефонної розмови рівень ЕМВ телефону різко зростає і для сучасних моделей інтенсивність ЕМВ становить від одиниць до сотень $\text{мкВт}/\text{см}^2$. Відповідно до рекомендацій Міжнародної комісії з захисту від неіонізуючих випромінювань для ЕМВ мікрохвильового діапазону основним нормованим показником є питома потужність випромінювання (SAR, Specific Absorption Rate). За безпечний рівень рівень SAR для населення було визнано 2 Вт/кг при локальному опроміненні голови або тулуба людини упродовж 30 хвилин на добу й з урахуванням того, що зазначені рівні ЕМВ викликатимуть нагрівання тканин не більше ніж на 1°C [5].

Норми електромагнітної безпеки у різних країнах світу встановлено відповідно до чинних національних стандартів й коливаються у найширшому діапазоні. У США дозволена інтенсивність ЕМВ мікрохвильового діапазону становить $580 \text{ мкВт}/\text{см}^2$, у Швеції – $100 \text{ мкВт}/\text{см}^2$, Італії, Росії, Китаї – $10 \text{ мкВт}/\text{см}^2$, Швейцарії – $4 \text{ мкВт}/\text{см}^2$. Допустимі рівні інтенсивності

радіовипромінювання (у т.ч. мікрохвильового) для цивільного населення в Україні становлять $2,5 \text{ мкВт/см}^2$, тобто є найнижчими у світі [6].

Сьогодні дедалі активніше у всіх сферах діяльності людини застосовується комп'ютерна техніка. Електромагнітне випромінювання, що створюється персональним комп'ютером, має складний спектральний склад у діапазоні від 0 Гц до 1000 МГц. Матеріали численних досліджень впливу електромагнітного випромінювання на організм людини, які упродовж останніх років проводились у Росії, Україні, США, Японії та багатьох країнах Євросоюзу, свідчать про його негативний біологічний ефект, що за умови тривалої дії має здатність нагромаджуватися. Це, своєю чергою, може зумовити виникнення дегенеративних процесів у ЦНС, лейкозів, пухлин мозку, гормональних захворювань. За результатами медико-біологічних та медико-клінічних досліджень встановлено, що під час роботи перед монітором персонального комп'ютера вже через 15 – 30 хвилин в організмі користувача відбуваються зміни показників крові, погіршуються нейродинамічні функції, оскільки ЕМВ впливає на біоструми мозку. У жінок, які професійно працюють на комп'ютері у 1,3 рази зростає ризик ускладненого перебігу вагітності, імовірність викидня збільшується у 2,7 рази, кількість народжених дітей з вадами розвитку у 2,3 рази перевищує показники у представниць інших професій. Група дослідників з Колумбійського університету встановила, що внаслідок дії ЕМВ комп'ютера пригнічується секреція серотоніну, однією з функцій якого є самоконтроль поведінки людини. Імовірно саме ця закономірність й призводить до того, що професія програміста найчастіше фігурує у списках самогубців. Статистичні дані свідчать, що близько 60 % користувачів персональних комп'ютерів страждають на захворювання серцево-судинної системи, 40 % мають хвороби органів травлення й у 10 % реєструються захворювання шкіри. Вагоме місце посідають захворювання очей та порушення імунної системи [7].

Низка наукових досліджень показала, що шкоду для здоров'я становлять не тільки стаціонарні, але й найсучасніші портативні комп'ютери з рідкокристалічними екранами. Рівень їхнього випромінювання може навіть перевищувати нормативні параметри для комп'ютерів попередніх модифікацій з електронно-променевою трубкою. Електромагнітні хвилі випромінюють усі складові частини комп'ютера (монітор, системний блок, клавіатура тощо). Найвищий рівень випромінювання зафіксований на задній стінці системного блоку. Заземлення процесора та монітора зумовлює зниження рівня випромінювання у 5 – 10 разів.

З метою створення безпечних умов при експлуатації комп'ютерів в Україні запроваджена система обов'язкової сертифікації та стандартизації персональних комп'ютерів вітчизняного та закордонного виробництва, а також відеоігрових автоматів. Перспективу подальших наукових досліджень у галузі електромагнітної екології необхідно спрямувати на дослідження впливу електромагнітного випромінювання за умови тривалої експозиції та створення безпечних умов життєдіяльності людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики : зб. наук. праць до 80 – річчя від дня заснування ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєва НАМН України». – К., 2011. – 344с.
2. Hardell L. and M. Carlberg Mobile phone, cordless phone and the risk for brain tumors. / Int. J. Oncol. – 2009. – №35 (1). – P. 5-17.
3. Hardell L. and al. Long-term use of cellular phone and brain tumors: increased risk associated with use for > or = 10 yers // Occup. Environ. Med. – 2007. – № 64 (9). – P. 626-632.
4. Якименко І. Л. Потенційні ризики мікрохвильового випромінювання мобільних телефонів для здоров'я молоді / І. Л. Якименко, Є. П. Сидорчик, О.С. Цибулин [та ін.] // Довкілля та здоров'я. –2011. – № 1. – С. 48-52.
5. ICNIRP, Guidelines for limiting exposure to time varying electric, magnetic and electro-magnetic fields (up to 300 GHz) // Health. Phys. – 1998. – №74 (4). – P. 494-552.
6. Державні санітарні норми і правила захисту населення від впливу електромагнітного випромінювання: Наказ МОЗ України від 01.08.1996 р. № 239. – К, 1996. – 11 с.
7. Трубочанінова Н. С. Комп'ютер та мобільний телефон: благо цивілізації чи небезпека життєдіяльності / Н. С. Трубочанінова, Ф. М. Трубочанінов // Довкілля та здоров'я. – 2007. – № 3. – С. 45-49.

МОБИЛЬНЫЕ ТЕЛЕФОНЫ И КОМПЬЮТЕРЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ

Москвяк Н.В.

В статье проанализированы данные об отрицательном влиянии на здоровье людей электромагнитного излучения мобильных телефонов и персональных компьютеров.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, мобильный телефон, персональный компьютер, здоровье.

MOBILE TELEPHONE AND PERSONAL COMPUTER AND THEIR INFLUENCE ON HUMAN HEALTH

Moskvjak N. V.

The analysis of the negative influencing of electromagnetik radiation of mobile telephone and personal computer on the human health is conducted.

Keywords: electromagnetik radiation, mobile telephone, personal computer, health.

ГІГІЄНІЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ЕКОЛОГІЧНИХ ІНДИКАТОРІВ ВПЛИВУ ТЕХНОГЕННО ЗАБРУДНЕНОГО ДОВКІЛЛЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

І.Г. Мудра, Я.М. Ямка, Н.М. Скалецька

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

В статті подано результати аналізу в динаміці з 2000 по 2010рр. стану здоров'я, зокрема показників елементного складу волосся, та захворюваності, а саме онкопатологією, різних вікових груп населення Львівської області, та проведена оцінка стану об'єктів довкілля області. Встановлено зростання забруднення довкілля за частотою перевищення гранично допустимої концентрації пріоритетних забруднювачів, що призвело до зростання онкологічної патології саме в техногенно розвинених районах, а також результати оцінки елементного складу волосся свідчать про ризик виникнення в дітей синдрому екологічної дезадаптації.

Ключові слова: онкопатологія, техногенне забруднення довкілля, мікроелементи, діти, дорослі.

Вступ. Багаточисленні дослідження, присвячені гігієнічним аспектам забезпечення здоров'я різних контингентів населення констатують ріст преморбідних зрушень, захворюваності та смертності різних контингентів населення пов'язаних з неінфекційним чинником.

Особливе місце займають техногенні хімічні забруднювачі довкілля, які викликають окремі нозологічно визначені екопатології або модифікують дію інших факторів та ускладнюють перебіг різних захворювань, передусім порушуючи адаптаційно-компенсаторні реакції організму на зміни навколишнього середовища [1]. Це стосується і здоров'я всіх контингентів населення Львівщини – найбільш чутливими з яких є діти. Дитяче населення, зазнаючи додаткового техногенного навантаження, становить групу ризику з розвитку техногенних полігіперелементозів – захворювань, в етіології яких істотну роль відіграють кілька елементів або їх дисбаланс. У сучасній діагностиці полігіперелементозів у дітей особливу увагу приділяють залежності вмісту токсичних речовин, у тому числі й важких металів у сироватці крові, сечі, волоссі від ступеня їх пошкоджуючого впливу на організм. При цьому концентрація ксенобіотичних макро- та мікроелементів, є індикатором впливу антропогенного забруднення довкілля та відповідно навантаження на організм людини [2].

Популяційна частка смертності від онкопатології пов'язана з впливом агресивних чинників довкілля для всіх контингентів населення і за даними міжнародного агенства з вивчення раку складає 35 %, а для деяких видів раку, зокрема легень – до 70 %. Ріст рівня онкопатології та зміни в її

структурі, і в першу чергу серед дитячого населення, вимагають встановлення територіальних закономірностей її формування в сучасних соціально-економічних умовах, що склалися на території Львівської області [3-5].

Мета дослідження.

Метою наших досліджень було вивчення в динаміці за 10 років демографічних показників та стану здоров'я різних контингентів населення Львівської області, зокрема показників елементного складу волосся дітей в техногенно забруднених та відносно чистих регіонах області, захворюваності, в тому числі онкопатологією, в зв'язку із впливом несприятливих факторів довкілля.

Матеріали та методи досліджень.

Проведено вивчення стану здоров'я та захворюваності (в тому числі онкопатологією) різних вікових груп населення (згідно міжнародної класифікації МКХ – 10) Львівської області в динаміці (з 2000 по 2010 р.) на основі даних щорічних звітів діяльності установ охорони здоров'я. Оцінку стану об'єктів довкілля області проведено за даними облстатуправління, облСЕС, Управління охорони природи та екології [6]. Дослідження індикаторних показників адаптаційно-приспосувальних реакцій дитячого організму на вплив факторів малої інтенсивності довкілля здійснювали за методикою визначення мікроелементарного складу волосся методом рентгенфлуоресценції (сумісно з спеціалістами НТЦ “Вірія”, м. Київ) в учнів молодших класів загальноосвітніх закладів “забруднених” районів; середній вік дітей становить $8 \pm 1,5$ роки.

Математична обробка даних проводилась за традиційними методиками медичної статистики з використанням програм STATISTIKA 6.0. та Microsoft Excel / 2007.

Результати та їх обговорення.

Львівська область належить до числа регіонів України з досить потужним аграрно-промисловим комплексом, що є фактором дестабілізації екологічної ситуації, яку формують потужні та шкідливі для середовища виробництва гірничодобувної, нафтопереробної, хімічної, паперово-целюлозної, машинобудівної промисловості з їх недосконалими енерго- та ресурсозатратними технологіями, найпотужнішими з яких є ВАТ “Доброутвірська ТЕС”, підприємство “КроноЛьвів”, “Нафтопереробний комплекс “Галичина”, Роздільське ДГХП “Сірка”, ВАТ “Сокальський завод хімічного волокна”, ВАТ “Жидачівський целюлозо-паперовий комбінат”, автотранспорт [7, 8].

У цілому на Львівщині, яка займає 3,6 % території держави, зосереджено 6 % найбільших забруднювачів природного середовища України.

Серед найважливіших екологічних проблем виділяються, зокрема, проблеми загальнодержавного значення: забруднення атмосфери викидами промислових підприємств та автотранспорту; відсутність екологобезпечних технологій на підприємствах енергетики та

нафтопереробки; забруднення водного басейну скидами промислових і комунально-побутових стічних вод; утилізація відходів гірничодобувної, енергетичної та інших галузей промисловості.

За останні 10 років в пробах атмосферного повітря констатується постійне перевищення гранично допустимих концентрацій в різних промислово розвинених районах на 10 %-27,2 %, що складає в середньому 10 %-12 % по області з тенденцією до зростання по роках.

На автотрасах області перевищення гранично допустимих концентрацій пріоритетних поллютантів (згідно рекомендованих експертами ВООЗ критеріїв відбору) якими на даний час є оксиди сірки, пил, бенз(а)пірен, оксид азоту, сірководень, поліненасичені вуглеводні, солі важких металів (в низхідній послідовності), коливались від 19,1 % в 2000 році до 24,8 % в 2010 році.

Найвищий рівень забруднення атмосфери продовжує спостерігатися на автотрасах міста Львова (45,1 % проб з перевищенням гранично допустимих концентрацій), м. Самбора (24,5 %), м. Червонограда (17,9 %), Пустомитівського (26,2 %), Золочівського (25,5 %), Городоцького (20,2 %), Стрийського (19,6 %), Мостиського (16,0 %), Бродівського (15,4 %), Перемишлянського (15,0 %) районів.

Упродовж аналізованого періоду водопостачання населення області здійснювалось з 876 водопроводів централізованого водопостачання та 614 джерел громадського користування (552 криниці та 62 каптажі).

Перевищення середньообласного відсотка невідповідності проб питної води з розвідної мережі комунальних водопроводів за санітарно-хімічними показниками мали місце в Жидачівському (10 %), К.Бузькому (33,9 %), Мостиському (2,5 %), Сокальському (9,1 %), Стрийському (2,8 %) районах, містах Борислав (2,9 %), Дрогобич (2,7 %), Червоноград (9,6 %) при середньому по області 1,9 %; за мікробіологічними показниками в Буському (1,9 %), Мостиському (2,3 %), Самбірському (4,1 %), Яворівському (1,0м) районах, містах Борислав (3,2 %), Дрогобич (3,1 %) при середньообласному 0,7 %. У більшості випадків невідповідності якості води гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками є перевищення вмісту заліза, фтору, нітратів та погіршення органолептичних показників у вказаних вище містах та районах області.

Напружена ситуація в області склалася із дотриманням вимог санітарного законодавства при поводженні з промисловими та побутовими відходами (твердими побутовими відходами). На території області налічується по даних держсанепідслужби на 2010 рік 647 звалищ твердих побутових відходів, з яких 27 для міст, 23 для селищ міського типу та 597 для сільських населених пунктів. З огляду на недотримання санітарних вимог в області наявні 408 звалищ твердих побутових відходів, які рахуються стихійними.

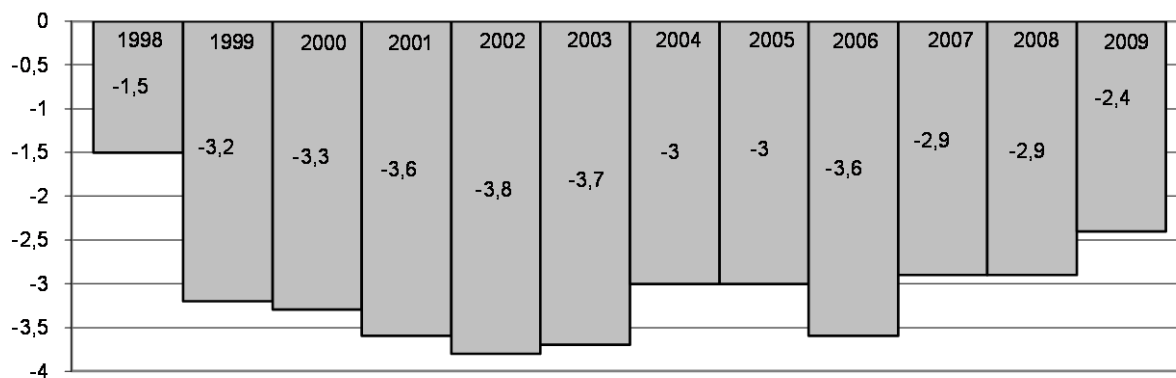
Кількість населення на Львівщині, як і в попередні роки, продовжує зменшуватись (табл. 1). Цьому сприяло як природне скорочення населення області, так і від'ємне сальдо міграції. Тобто на чисельність населення і

надалі впливає як непроста економічна ситуація в Україні, так і постаріння населення, зменшення частки дітей у загальній кількості населення.

Чисельність міського населення області у 2009 році склала 1 млн. 547 тис. 200 осіб або 60,6%, сільського – 1 млн. 005 тис. 700 осіб або 39,4%.

Таблиця 1.

Динаміка природного приросту населення Львівщини



При аналізі показників природного приросту населення Львівської області видно, що в 2009 році позитивним є показники приросту лише в одному районі області: Яворівському (+ 2,9) при середньообласному показнику (-2,4), що пояснюється міграційним притоком населення працездатного віку в зв'язку з розвитком промисловості в районі.

Один з найбільш чутливих показників, який відображає зміну якості навколишнього середовища є здоров'я дітей. Актуальною екологічно-гігієнічною проблемою сьогодення є широке розповсюдження латентних порушень, зумовлених зрушенням мікроелементного стану організму дітей у зв'язку із забрудненням навколишнього середовища. Проведення біомоніторингу, спрямованого на визначення концентрації ксенобіотиків в біосередовищах організму дітей, є першочерговим завданням екологічної медицини, а також одним із найбільш надійних методів, які характеризують вплив на здоров'я населення токсичних речовин. Волосся є одним з найбільш доступних біологічних матеріалів, забір якого є неінвазивною інформативною індикацією, в першу чергу впливу середовища на здоров'я населення, а також дозволяє одномоментно обстежити великі контингенти дітей на “синдром екологічної дезадаптації” [9-11].

Аналіз отриманих результатів мікроелементограм встановив, що в усіх обстежених дітей існують значні відхилення вмісту мікроелементів у волоссі від розрахованої нами умовної норми. В усіх пробах волосся дітей присутні такі основні елементи як кальцій, цинк, мідь, залізо, проте вміст додаткових елементів (вісмут, олово, цирконій, титан, молібден, рубідій, нікель, ванадій, срібло, сурма, барій) виявлявся у волоссі дітей в дуже малих кількостях, або лише сліди. Деякі есенціальні елементи містилися лише у кількох пробах (таблиця 2).

Таблиця 2.

Вміст хімічних елементів у волоссі дітей віком 7 – 10 років (мкг/г)
 (“забруднений” район)

Елемент	Кількість досліджень	Медіана, мкг/г	25 центиль	75 центиль	Умовні норми (референтні значення)
Ca (кальцій)	62	190,67	117,52	256,46	300 – 700
Zn (цинк)	62	105,21	90,63	129,3	120 – 200
Cu (мідь)	62	5,69	4,9	6,77	9 – 30
Se (селен)	62	0,25	0,01	0,51	0,3 – 1,2
Fe (залізо)	62	7,32	5,76	9,54	6 – 35
Mn (марганець)	62	0,84	0,23	1,34	0,5 – 2,0
Sr (стронцій)	62	4,79	2,56	8,18	0 – 3,0
Pb (свинець)	62	1,04	0,61	1,51	0 – 5,0
Hg (ртуть)	62	0,04	0	0,81	0 – 1,0
Cd (кадмій)	62	0,08	0,05	0,13	0 – 2,0

Так марганець виявлено у 85 % проб волосся, селен – у 70 % проб. Однак, йод виявлено лише у чотирьох відсотків обстежених дітей, що може бути об’єктивним критерієм йододефіциту в регіоні, який відноситься до геохімічної провінції за низьким вмістом йоду по даному мікроелементу. Необхідно акцентувати увагу на факті визначення у волоссі дітей токсичних елементів: стронцію, свинцю і кадмію – у 96 % проб та ртуті – у 13 % проб волосся. Свинець, кадмій, ртуть і їх сполуки при надходженні в організм з різних середовищ навіть у невеликих кількостях, що не перевищують гранично допустимі концентрації, мають ефект кумуляції. В зв’язку з цим між розвитком органної патології і початком впливу ксенобіотиків може пройти довготривалий латентний період, який залежить від токсикокінетики та токсикодинаміки екотоксикантів, що викликають глибокі зміни патологічного характеру у системі ферментативного дихання, детоксикації, антиоксидантного захисту, в структурі клітинних мембран

Виявлено, що у значної частини обстежених дітей був знижений вміст у волоссі таких життєво важливих хімічних елементів, як йод, кальцій, мідь, залізо, селен. При цьому аналіз результатів показав: дефіцит кальцію у волоссі 85,2 % обстежених дітей, цинку – у 64,8 %, заліза – у 92,6 % обстежених дітей, селену – у 48,1 % дітей. У волоссі 66,7 % обстежених дітей виявлено підвищену концентрацію стронцію. Ймовірно, що перевищення вмісту стронцію у волоссі дітей зумовлене недостатнім надходженням кальцію із продуктами харчування. Відомо, що кальцій і стронцій дублюються за хімічними властивостями в метаболізмі, а тому вони можуть між собою конкурувати під час засвоєння в організмі [12].

На підставі співставлення середнього вмісту у волоссі дітей молодшого шкільного віку основних та деяких додаткових і токсичних хімічних елементів з урахуванням статі визначено значущу різницю поміж показниками токсичних елементів (табл. 3.).

Таблиця 3

Вміст хімічних елементів у волоссі хлопців та дівчат (мкг/г)
 (“забруднений” район)

Елемент	Хлопці (n = 25)	Дівчата (n = 37)	Критерій Манн-Уїтні, p-level
	Медіана 25% – 75%	Медіана 25% – 75%	
Ca (кальцій)	<u>149,02</u> 107,37 – 193,47	<u>232,4</u> 150,13 – 293,74	0,001**
Zn (цинк)	<u>109,41</u> 9,63 – 123,78	<u>109,95</u> 94,06 – 129,3	0,73
Cu (мідь)	<u>6,44</u> 5,36 – 6,72	<u>5,52</u> 4,56 – 6,77	0,41
Se (селен)	<u>0,25</u> 0,08 – 0,44	<u>0,28</u> 0,01 – 0,58	0,82
Fe (залізо)	<u>7,46</u> 6,62 – 10,01	<u>7,1</u> 5,32 – 8,79	0,18
Mn (марганець)	<u>0,93</u> 0,41 – 1,26	<u>0,66</u> 0,18 – 1,44	0,57
Sr (стронцій)	<u>2,7</u> 1,55 – 5,16	<u>6,9</u> 4,07 – 8,64	0,0002**
Pb (свинець)	<u>1,1</u> 0,65 – 1,8	<u>1,01</u> 0,61 – 1,5	0,28
Hg (ртуть)	<u>0,15</u> 0,14 – 0,24	<u>0,04</u> 0,01 – 0,06	0,09
Cd (кадмій)	<u>0,1</u> 0,07 – 0,14	<u>0,07</u> 0,05 – 0,11	0,044*

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$

Встановлено значущу різницю за вмістом кальцію, стронцію ($p < 0,001$) та кадмієм ($p < 0,05$). Серед інших хімічних елементів значущої різниці по вмісту у волоссі дітей в залежності від статі не виявлено.

Отже, в обстежених дитячих контингентах спостерігається надлишкове нагромадження токсичних та умовно токсичних хімічних елементів. Дисбаланс мікроелементів є небезпечним для організму дітей, котрим ще внаслідок морфофункціональної незрілості властива підвищена чутливість до недостатнього та підвищеного надходження як есенціальних, так і токсичних мінералів. Ймовірно, за групою визначених показників можна стверджувати про ризик виникнення у дітей промислово розвинених регіонів синдрому екологічної дезадаптації.

По Львівській області структура причин смерті від онкопатології у порівнянні з загальною смертністю характеризувалась дещо вищими показниками серед чоловіків ніж серед жінок (2000р. – 21,9% проти 17,9%; 2005 р. – 22,7% проти 18,8% і 2009р. – 24,6% проти 18,3% відповідно).

Стандартизований показник смертності був вищий для чоловіків ніж для жінок (185,5 та 85,7 відповідно). Слід зазначити, що відповідно до місця проживання даний показник був вищий для мешканців техногенно

розвинених населених пунктів області ніж в сільській місцевості (131,0 та 126,7 відповідно). Така сама тенденція до 2005р. констатувалась нами і для жінок (100,0 – міське населення жіночої статі, 76,3 – сільське), однак для чоловіків, що проживали в містах, цей показник був дещо нижчий ніж в сільській місцевості (175,1 та 193,5 відповідно), що можна пов'язати з пізнім звертанням за меддопомогою та зростанням числа занедбаних випадків.

Онкопатологія стала причиною смерті 3,1% населення області у віці 0-39 років, 32,8% – в віці 40-64 років і 64,1% – в віці 65 років і старше. Смерть від онкопатології в віці 40-64 років в віковій структурі для чоловіків становила 35,4 % для жінок – 29,0 %, в структурі смертності міського населення 36,4% і 30,6 % сільського.

Аналіз структури смертності населення Львівської області за аналізований період показав, що найвищий відсоток смерті в зв'язку з онкопатологією серед чоловіків припадав на дихальну систему і органи грудної клітини (36,1%), травної системи (27,5%), дещо нижчими були показники онкопатології статевих органів (8,4%), сечовидільної системи (6,5%), мультисистемні випадки, вторинні і з невизначеною локальністю (6,3%) лімфосистеми, кровотворних органів і шкіри (6,2%).

У структурі смертей чоловіків, що проживають в місті найбільше число випадків припадає на вік – 40-64 роки, а в порівнянні з сільським населенням це в середньому на 6 % більше (місто – 36,4 %, село – 30,7 %).

У жінок, що проживають на території Львівської області, найчастіше причиною онкологічно-зумовленої смерті були злоякісні утвори органів травлення – 33,0 %, жіночих статевих органів – 16,8 %, молочної залози (в першу чергу соска і колососкової зони) – 13,4 %, органів дихання та грудної клітини – 9,0 %, лімфосистеми, системи кровотворення та шкіри – 7,2 %.

У структурі онкологічних смертей жінок, що проживали в міській та сільській місцевості, виявляються певні розбіжності: органи травлення (місто – 28,5%, сільська місцевість – 36,5 %), органи дихання та грудної клітки (місто – 12,0 %, сільська місцевість – 6,6 %).

Стандартизовані показники смертності становили відповідно – онкологія органів травлення – 25,9 % (місто – 28,5 %, сільська місцевість 36,5 %), жіночих статевих органів 15,5 % (місто – 15,9 %, сільська місцевість – 15,3 %), молочної залози, в тому числі соскової зони – 12,3 % (місто – 15,3 %, сільська місцевість – 10,2 %), органів дихання і грудної клітки – 7,8 % (місто – 12,2 %, сільська місцевість – 5,0 %), лімфосистеми, системи кровотворення і шкіри – 6,3 % (місто – 7,7 %, сільська місцевість – 5,5 %).

У структурі жіночої смертності загалом відповідно до віку констатуються наступні тенденції: 3,1% – 0-39 років, 29,0 % – 40-64 роки, 67,9 % – 65 років і старші. А найчастішою причиною онкологічно зумовленої смерті по вікових групах серед жінок були: 0-39 років – онкопатології ока, мозку і центральної нервової системи – 12,3 %, лімфосистем, кровотворної і шкіри – 7,1 %, органів дихання і грудної клітки – 3,6 %, молочної залози і колососкової зони – 3,4 %; 40-64 років –

око, мозок і ЦНС – 40,3 %, сосок, молочна залоза – 40,1 %, жіночі статеві органи – 37,3 %, органи дихання і грудна клітка – 30,2 %; 65 років і старші – системи сечовиділення – 80,9 %, органів травлення – 76,5 %, невизначеної локалізації, вторинних – 76,3 %, лімфосистеми, кровотворної і шкіри – 68,8 %.

Слід зазначити, що смертність жіночого населення області в віці 40-64 років посідає перше місце в віковій структурі смертей жінок, що мешкали в містах порівняно із жінками, що мешкали в сільській місцевості (35,7 проти 23,8 %).

Стандартизовані показники смертності (на 100 тис. населення) від онкозахворювань в районах, які в попередніх наших дослідженнях були віднесені до забруднених, коливались в межах 110,9 до 151,2, а в контрольних від 85,8 до 38,1.

Найвищі рівні смертності відмічені в мужчин працездатного віку в забруднених районах області 114,2-248,2, в контрольних цей показник був дещо нижчим – 53,8-111,5.

Захворюваність дітей на всі види онкопатології за 10 років виросла в п'ять разів, причім рак щитоподібної залози, лімфоми і гострі лейкози посідають перше місце серед усіх нозологій цієї групи.

Висновки.

1. Забруднення довкілля Львівської області і в першу чергу атмосферного повітря та водних об'єктів продовжує загрозливо зростати за частотою перевищення гранично допустимих концентрацій пріоритетних політантів (оксидів сірки, бензапірену, полінасичених вуглеводнів, тощо).

2. Результати оцінки елементного складу волосся свідчать про ризик виникнення в дітей синдрому екологічної дезадаптації, що демонструє перспективність застосування спектрального аналізу волосся для визначення надходжень та кумуляції есенціальних мінералів, а також важких металів. Визначені показники можуть бути об'єктивними критеріями екзогенної дії довкілля та ендоекологічного стану організму, а методика повинна бути складовою частиною комплексного методу гігієнічного моніторингу і може показати рівень впливу техногенного навантаження, в тому числі і важких металів, на організм дітей. Отримані нами результати спонукають до проведення наступних досліджень з визначення елементного складу крові дітей, участі мікроелементів у розвитку патологічних станів та адаптованої корекції їх розладів.

3. Онкопатологія є достовірним критерієм несприятливого впливу антропогенного забруднення атмосфери техногенно розвинених регіонів Львівської області, що підтверджується в динаміці за 10 років (з 2000 по 2010 рр.) зростанням питомої ваги різних онкопатологій та смертності від злоякісних новоутворів.

4. Визначення закономірностей територіального розподілу демографічних показників, загальної захворюваності онкологічної патології у Львівській області, яка полягає в зростанні всіх її показників на 6-22%, виявило достовірне зростання числа цих показників в техногенно розвинених районах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сердюк А.М. Навколишнє середовище і здоров'я населення України / Сердюк А.М. – Довкілля та здоров'я. – 1998. – № 4 (7). – С. 2-6
2. Мультиэлементный анализ волос: новые возможности диагностики / Є. Кириленко, А. Кириленко, С. Лесник, С.Фус / Ліки України. – 2001. – №12. – С. 28 – 29. ; Лук'яненко Н.С., Чайковська Г.С., Печеник С.О., Косцик Н.Р. Стан ендогенної інтоксикації у дітей, що проживають на території, забрудненій солями важких металів та фтором // Вісник Сумського державного університету. – №11 (44). – 2002. – С. 92-96.
3. Парламентські слухання 17 березня 2004 р. “Онкологічні захворювання в Україні. Проблеми та шляхи подолання” / Український медичний портал. – www.hippocrat.com.ua
4. Бабій В.Ф. Канцерогенний ризик забруднення навколишнього середовища пріоритетними хімічними сполуками та заходи первинної профілактики / Бабій В.Ф. – Автореферат дис. д-ра мед. наук. – К., 2004 – 37 с.
5. Пономаренко В.М. Моніторинг онкологічної допомоги населенню України у 2001-2002 роках / В.М. Пономаренко, Н.В. Медведовська, Т.В. Івасюк // Вісн.соц. гігієни та орг. Охорони здоров'я України. – 2003. –№4. – С.57-60.
6. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Львівської області за 1999 – 2009рік. – Львів, 2000-2010.;
7. Статистичний довідник Львівсьвської області “Аналіз санітарно-епідеміологічної ситуації у Львівській області та показники діяльності державної сенітарноепідеміологічної служби за 2000-2009 рр.”
8. Статистичний щорічник Львівсьвської області. Львів, 199-2007р.
9. Берзинь В.И., Закотюк Л.Н. К вопросу об особенностях накопления некоторых металлов в волосах детей // Лікарська справа, 1994, № 5-6, С. 71 – 73;
10. Биозлементы и донозологическая диагностика / В.М. Боев, В.В. Быстрых, Н.Н. Верещагін, А.Н. Тиньков // Микроэлементы в медицине. – Т.5. – Вып. 4. – 2004. – С. 17 – 20;
11. Зербіно Д.Д. Хімічна патологія і хімічні хвороби екологічної патології // Матеріали 6 Конгресу патологів України. – Вінниця 30.09-2.10 1998р.
12. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков., М. А. Риш, Л. С. Строчкова – М., 1991. – 496 с.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИНДИКАТОРОВ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОГЕННО ЗАГРЯЗНЕННОЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

И.Г. Мудра, Я.М. Ямка, Н.М. Скалецкая

В статье поданы результаты анализа в динамике с 2000 по 2010гг. состояния здоровья, в частности показателей элементного состава волос, и заболеваемости, а именно онкопатологией, разных возрастных групп населения Львовской области, и проведена оценка состояния объектов окружающей среды области. Установлен рост загрязнения окружающей среды за частотой превышения предельно допустимой концентрации приоритетных загрязнителей, что привело к росту онкологической патологии именно в техногенно развитых районах, а также результаты оценки элементного состава волос свидетельствуют о риске возникновения у детей синдрома экологической дезадаптации.

Ключевые слова: онкопатология, техногенное загрязнение окружающей среды, микроэлементы, дети, взрослые.

HYGIENICAL ASPECTS OF ECOLOGICAL INDICATORS ESTIMATION OF TECHNOGENIC MUDDY ENVIRONMENT OF THE LVOV AREA INFLUENCE ON THE HEALTH OF POPULATION

I.G. Mudra, Ya.M. Yamka, N.M. Skaletska

In the article the results of health state analysis are given in the dynamics from 2000 till 2010, indexes of element composition of hairs and morbidity in particular, , namely cancer pathology of different age groups of Lvov area population, and the estimation of the state of area environment is conducted. Growth of the environmental contamination is set concerning the frequency of exceeding maximum of possible concentration of priority pollutants, that resulted into growth of oncologic pathology exactly in the technogenic developed districts, and also the results of element composition of hairs estimation testify to the risk of origin for the children of syndrome of ecological deconditioning.

Keywords: cancer pathology, environmental technogenic contamination, microelements, children, adults.

ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ КРАУН-ЕФІРІВ

І.В. Ніженковська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Проведено дослідження метаболічних порушень – обміну нікотинамідних коферментів та макроергічних сполук – аденілових нуклеотидів, креатинфосфату та ферментів їх метаболізму в тканині міокарду за умов токсичної антрациклінової кардіоміопатії (ТАК). Вивчено вплив на біоенергетичні процеси в міокарді тварин з ТАК нової фізіологічно активної сполуки метаболічної дії, зокрема похідного урацилу (карбіцилу) порівняно з кардіотоніками інших фармакологічних класів. Встановлено, що метаболітний кардіотонік краун-ефір карбіцил при введенні щуром з рубоміціновою кардіоміопатією значно нормалізує стан окисно-відновних процесів в міокарді; нормалізує ультраструктуру мітохондрій; зменшує вираженість порушень енергетичного обміну в кардіоміоцитах; підвищує вміст окиснених форм коферментів НАД⁺ та НАДФ⁺; збільшує рівень АТФ, КрФ, глікогену.

Ключові слова: *рубоміцин, карбіцил, метаболітні кардіотоніки.*

Вступ. Захворювання серцево-судинної системи продовжують займати провідне місце серед причин смертності населення у більшості індустріальних країн світу. Значну роль серед причин серцевої недостатності відіграють кардіоміопатії, зумовлені різними токсичними чинниками, що спричиняють стан оксидантного стресу в цілісному організмі [1, 2] у тому числі дією лікарських засобів, зокрема антибіотиків антрациклінового ряду, антиметаболітних препаратів протипухлинної дії [3, 4].

Разом з тим, незважаючи на численні дослідження, біохімічні та молекулярні механізми порушення скоротливої діяльності кардіоміоцитів та її енергозабезпечення за умов серцевої недостатності (СН) залишаються недостатньо вивчені [5, 6], становлячи одну з актуальних проблем медичної біохімії. Існуючі літературні дані свідчать про доцільність пошуку та вивчення механізмів дії нових серцево-судинних лікарських засобів кардіопротекторної дії серед аналогів природних метаболітів – амінокислот, нуклеотидів, фізіологічно активних азотовмісних гетероциклічних сполук.

Значний інтерес для практичного застосування в кардіології являє собою клас макроциклічних поліефірів, представники якого мають високу біологічну активність завдяки своїм унікальним комплексоутворюючим властивостям і подібностям до іонофорних антибіотиків [7]. Тому вважалося слушним вивчити вплив на біоенергетичні процеси в міокарді нових похідних класу краун-ефірів у порівнянні з відомими еталонними кардіотоніками.

Мета дослідження. Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- Провести дослідження метаболічних порушень – обміну нікотинамідних коферментів та макроергічних сполук – аденілових нуклеотидів, креатинфосфату та ферментів їх метаболізму в тканині міокарду за умов токсичної антрациклінової кардіоміопатії (ТАК).

- Вивчити вплив на біоенергетичні процеси в міокарді тварин з ТАК нової фізіологічно активної сполуки (ФАС) метаболічної дії, зокрема похідного урацилу (карбіцилу) порівняно з кардіотоніками інших фармакологічних класів.

Матеріали та методи досліджень. Основні серії експериментальних досліджень проведені на дорослих білих щурах лінії Вістар та кролях, які утримувалися у віварії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Утримання та досліди на тваринах проводили відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Експериментальну серцеву недостатність моделювали в дослідах на щурах-самцях шляхом щотижневого внутрішньом'язового введення рубоміцину гідрохлориду в дозі 5 мг/кг маси тіла протягом 5 тижнів. Застосовували такі препарати: Рубоміцину гідрохлорид («Мосмедпрепарати» ім. Л.Я. Карпова), Даунорубіцин (рубоміцину гідрохлорид виробництва АТ Ферейн, РФ).

Визначення вмісту в тканинах міокарду та печінки окиснених (НАД⁺, НАДФ⁺) та відновлених форм (НАДН, НАДФН) нікотинамідних коферментів проводили флюорометричним методом, активності НАД-гідролізуючих ферментів вимірювали за швидкістю гідролізу НАД⁺ [8]. Визначення вмісту аденілових нуклеотидів проводили електрофоретичним методом з послідуною спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. Вміст креатинфосфату (КрФ) оцінювали як різницю між загальним і вільним креатином, який визначали при спектрофотометричному продовженні хвилі 525 нм, глікогену – за допомогою антронового реактиву, активність креатинфосфатокінази

(КФК) – за утворенням вільного креатину при інкубації з КрФ [9].

Порушення біоенергетичних процесів в клітинах міокарду за умов експериментальної кардіоміопатії були виявлені в багатьох дослідженнях [10, 11]. Разом з тим, детальних досліджень клітинної біоенергетики в міокарді за умов експериментального моделювання ТАК введенням кардіотоксичного антибіотика рубоміцину раніше не проводилося, що і стало об'єктом наших досліджень.

Результати та їх обговорення. Проведеними дослідженнями було встановлено, що введення щурам рубоміцину гідрохлориду призводить до суттєвого порушення реакцій біологічного окислення та постачання енергетичних субстратів в кардіоміоцитах, про що свідчать негативні зміни в концентрації та катаболізмі нікотинамідних коферментів НАД⁺ і НАДФ⁺, різке падіння вмісту КрФ та глікогену (в 2,81 рази та 2,29 рази відповідно) та суттєве (на 75,3%) зниження активності КФК (табл.1).

Таблиця 1

Зміни показників енергетичного обміну в міокарді щурів за ТАК,
модельованої введенням рубоміцину ($M \pm m$)

Біоенергетичний показник	Контроль	Рубоміцин
НАД ⁺ + НАДФ ⁺ , мкмоль/кг тканини	483 $\pm$ 7	365 $\pm$ 7*
НАД ⁺ + НАДФ ⁺ + НАДН + НАДФН, мкмоль/кг тканини	820 $\pm$ 14	764 $\pm$ 7*
Коефіцієнт окиснені/відновлені піридиннуклеотиди	1,43 $\pm$ 0,04	0,92 $\pm$ 0,02*
НАД-гідроліза, мкмоль/кг·год	2615 $\pm$ 84	3589 $\pm$ 86*
КрФ, мкмоль/г тканини	3,94 $\pm$ 0,88	1,40 $\pm$ 0,20*
КрФ, мкмоль/г тканини·хв	5,75 $\pm$ 0,22	3,28 $\pm$ 0,24*
Глікоген, мг/кг тканини	218 $\pm$ 13	95 $\pm$ 8*

На тлі ушкодження окислювальних процесів та зниження вмісту в кардіоміоцитах КрФ, що є резервом для відновлення макроенергетичних фосфатів в результаті функціонування креатинфосфокіназної реакції [12], в міокарді щурів спостерігалось значне зниження потенціалу фосфорилування та фонду аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ), необхідного для здійснення скорочувальної функції актоміозинових комплексів міофібрил (табл.2).

Таблиця 2

Вміст аденілових нуклеотидів (ммоль/кг тканини) в міокарді щурів за
експериментальної ТАК ($M \pm m$)

Нуклеозидфосфати	Контроль	Рубоміцин
АТФ	2,04 $\pm$ 0,07	1,44 $\pm$ 0,03*
АДФ	1,38 $\pm$ 0,08	1,17 $\pm$ 0,02*
АМФ	0,89 $\pm$ 0,06	1,36 $\pm$ 0,08*
АТФ/АДФ	1,47 $\pm$ 0,05	1,23 $\pm$ 0,09*
Потенціал фосфорилування	0,63 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,04*

Для оцінки кардіопротекторних ефектів досліджуваного метаболічного ФАС карбіцилу порівняно з β -адреноміметиком добутаміном було проведено дослідження впливу зазначених ФАС на показники обміну нікотинамідних коферментів, вміст аденілових нуклеотидів, глікогену та стан креатинфосфокіназної системи в умовах моделювання токсичної серцевої недостатності рубоміцином. Як слідує з результатів, наведених на рис. 1, у щурів, яким на тлі рубоміцину гідрохлориду вводили карбіцил, в кардіоміоцитах підвищувався на 24,9% вміст окиснених форм нікотинамідних коферментів. Коефіцієнт окиснені/відновлені піридиннуклеотиди зростав за дії карбіцилу на 36,9%. Загальна сума коферментів також зросла, що свідчить про тенденцію до нормалізації окислювальних процесів. Активність НАД-гідролізи за умов експерименту нормалізувалась.

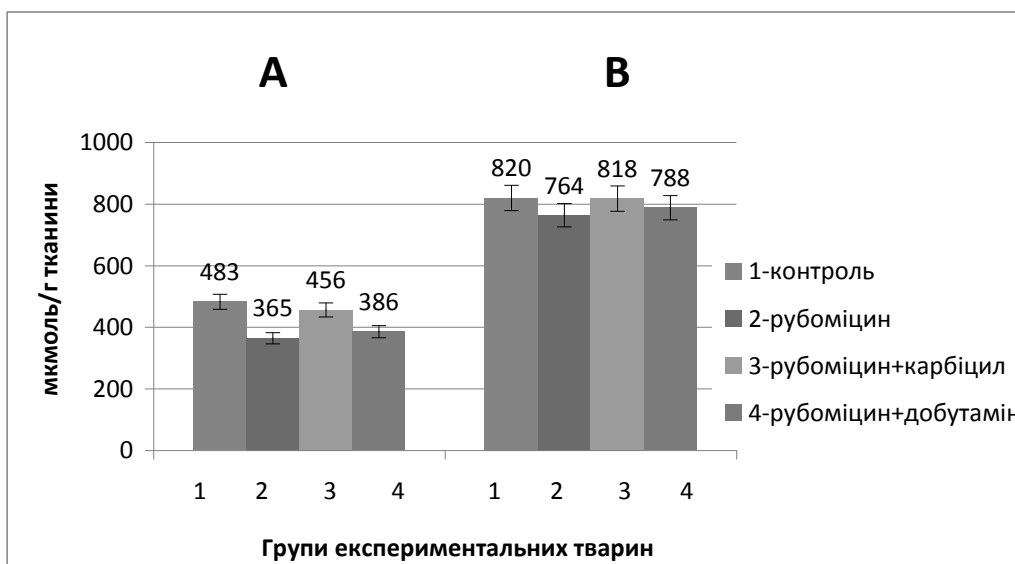


Рис.1. Вплив кардіотоніків метаболічної дії порівняно з добутаміном на суму НАД⁺+НАДФ⁺ (А) і загальний вміст окиснених та відновлених піридиннуклеотидів (В) в міокарді щурів за експериментальної ТАК.

Вплив карбіцилу та добутаміну на показники обміну аденілових нуклеотидів в міокарді щурів при ТАК, зумовлений рубоміцином, представлений на рис.2.

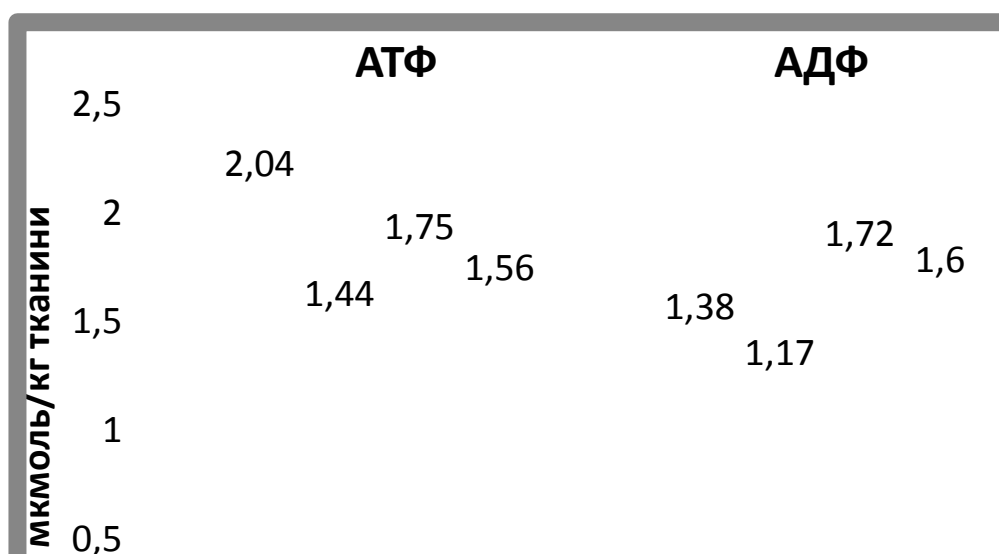


Рис.2. Вплив карбіцилу та добутаміну на показники обміну аденілових нуклеотидів.

Як випливає із отриманих даних, система аденілових нуклеотидів теж зазнає менших зрушень в міокарді тварин, які отримували рубоміцин разом з карбіцилом. Було встановлено, що система аденілових нуклеотидів зазнає менших негативних зрушень і в умовах введення щурам, отруєним рубоміцином, метаболітного препарату карбіцилу – вміст АТФ зростав на 21,5%, потенціал фосфорилування збільшувався на 13,7%, рівень АМФ

відповідно зменшувався на 28%, а вміст $P_{\text{неорг.}}$ наближався до величин у контрольній групі.

Як зазначено вище, важливими біохімічними компонентами кардіоміцитів, резерви яких за експериментальної ТАК суттєво зменшується, є глікоген та КрФ, що за дії ізоферментів КФК функціонує як транспортер в реакціях синтезу АТФ. Результати вивчення впливу метаболітного препарату карбіцилу порівняно з β -адреноміметиком добутаміном на вміст глікогену, КрФ та активність КФК в міокарді щурів при ТАК, зумовлений рубоміцином, представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Вплив карбіцилу на вміст КрФ і глікогену та активність КФК в міокарді щурів за експериментальної ТАК ($M \pm m$)

Умови експерименту	КрФ, ммоль/г тканини	КФК, мкмоль КрФ/г·хв	Глікоген, мг/кг
Контроль	3,94 $\pm$ 0,88	5,75 $\pm$ 0,22	218,2 $\pm$ 13,1
Рубоміцин	1,40 $\pm$ 0,20*	3,28 $\pm$ 0,24*	95,2 $\pm$ 8*
Рубоміцин + карбіцил	3,32 $\pm$ 0,68**	4,72 $\pm$ 0,32**	192,1 $\pm$ 12,5**
Рубоміцин + добутамін	1,90 $\pm$ 0,54*	2,66 $\pm$ 0,46*	98,3 $\pm$ 11,2**

В умовах введення карбіцилу спричинене рубоміцином зниження в міокарді концентрації як глікогену, так і КрФ виявляється значно менш вираженим. Зокрема, рівень глікогену в серцевому м'язі тварин, що отримували карбіцил на тлі ушкодження рубоміцином, перевищував відповідні зазначення у щурів з введенням рубоміцину без метаболітних препаратів на 102%, наближаючись до контрольних величин.

Подібна значна протективна дія карбіцилу виявлена і стосовно концентрацій КрФ та активності КФК в міокарді щурів з ушкодженням рубоміцином.

Підсумовуючи вище наведене, необхідно відзначити, що досліджувана сполука метаболітної природи, що має кардіотонічну активність, карбіцил, суттєво активує процеси енергоутворення і інтенсивність енергетичного обміну в міокарді інтактних тварин; більше того, значною мірою нормалізує порушення в системі макроергічних фосфатів та нікотинамідних коферментів при рубоміциновій ТАК. Значне покращення показників енергетичного обміну міокарду за впливу карбіцилу, ймовірно, можна віднести за рахунок близькості його хімічної будови до піримідинових основ, які завдяки впливу на синтез нуклеїнових кислот та інших регуляторних молекул мають змогу впливати на пластичні процеси в клітинах і на спряжені з ними процеси енергоутворення.

Висновки та перспективи.

1. В результаті проведених наукових досліджень вивчені біохімічні механізми порушень біоенергетичних процесів в кардіоміоцитах за умов ТАК, що проявляються порушеннями окислювальних процесів в мітохондріях, зменшенням вмісту в кардіоміоцитах резервів метаболічної енергії та макроергічних сполук – глікогену, креатинфосфату, АТФ та АДФ, являючи собою біохімічний субстрат порушення в умовах СН енергозабезпечення скорочувального актоміозинового апарату міофібрил.
2. Вперше встановлено, що метаболітний кардіотонік похідне урацилу краун-ефір карбіцил при введенні щурам з рубоміциновою кардіоміопатією значно нормалізує стан окисно-відновних процесів в міокарді, нормалізує ультраструктуру мітохондрій, зменшує вираженість порушень енергетичного обміну в кардіоміоцитах, підвищує вміст окиснених форм коферментів НАД⁺ та НАДФ⁺, збільшує рівень АТФ, КрФ, глікогену.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айстраханов Д.Д. Загальний огляд медико-демографічної ситуації та аналіз тенденцій у сфері охорони здоров'я за останні п'ять років (2002-2006 рр.) / Д.Д. Айстраханов, М.В.Банчук, І.І. Волинкін // Україна: здоров'я нації – 2007. – № 3 С.3-7.
2. Амосова К.М. Діагностика та лікування гострої серцевої недостатності. Основні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства / К.М. Амосова, Л.О. Ткаченко.// Серце і судини – 2006. – №2. – С.24 – 33.
3. Бабак В.В. Фармакодинамика сочетанного применения сердечных гликозидов с цистеином, ацетилцистеином, таурином : автореф. дис.на соискание учен.степени канд. мед. наук: спец 14.00.25 «Фармакология»/ В.В. Бабак – Киев, 1990. — 22 с.
4. Базарнова М.А., Руководство по клинической лабораторной диагностике / М.А.Базарнова , А.И.Воробьева , З.С. Баркаган – К.: Вища школа, 1991. – 615 с. – (Ч. 1-2: Учебн. Пособие)
5. Коркушко О.В. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии / О.В.Коркушко, В.Ю.Лишневская// Кровообіг та гемостаз. – 2003. – №1. – С.8 – 17.
6. Фролькис В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / Фролькис В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. – Киев: Наукова думка, 1994. – 248 с.
7. Синкай С. Новые достижения в химии переключаемых краун-эфиров и перспективы их развития / С. Синкай // Журнал Всесоюз. химич. общества им. Д.И. Менделеева, 1985. – Т. 30. – № 5. – С. 546-555.

8. Телепнёва В.И. Ферментативное превращение НАД в клеточных фракциях скелетных мышц в норме и при денервации / В.И. Телепнёва, И.В. Исаева // *Вопр. мед. химии*, 1967. – №13. – С.242-247.
9. Губский Ю.И. Определение активности перекисного окисления липидов в животных тканях / Ю.В. Хмелевский, Ю.И. Губский, С.Д. Зайцева // В кн.: *Биологическая химия. Практикум*. – К.: Вища школа, 1985. – С.119 – 121.
10. Ивашкин В.Т. Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.Т. Ивашкин, С.В. Горбатенкова, О.М. Драпкина // *Клиническая медицина* – 2004. – Т. 82. – № 2. – С. 20–23.
11. Мохорт Н.А. Фармакодинамика и пути поиска кардиотонических лекарственных средств / Н.А. Мохорт, Н.А. Горчакова, А.И. Гриневич, – Киев, 1999. – 128 с.
12. Сакс В.А. Биохимические основы защитного действия креатинфосфата на ишемический миокард / Сакс В.А., Джавадов С.А., Позин Е.Г. // *Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение*. – Москва, 1989. – с.134-159.

СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ КРАУН-ЭФИРОВ

И.В. Ниженковская

Проведено исследование метаболических нарушений – обмена никотинамидных коферментов и макроэргических соединений – адениловых нуклеотидов, креатинфосфата и ферментов их метаболизма в тканях миокарда в условиях токсической антрациклиновой кардиомиопатии (ТАК). Изучено влияние на биоэнергетические процессы в миокарде животных с ТАК нового физиологически активного соединения метаболического действия, а именно производного урацила (карбицила) в сравнении с кардиотониками других фармакологических классов. Установлено, что метаболический кардиотоник краун-эфир карбицил при введении крысам с рубомициновой кардиомиопатией значительно нормализует состояние окислительно-восстановительных процессов в миокарде; нормализует ультраструктуру митохондрий; уменьшает выраженность нарушений энергетического обмена в кардиомиоцитах; повышает содержание окисленных форм коферментов НАД⁺ и НАДФ⁺; увеличивает уровень АТФ, КрФ, гликогена.

Ключевые слова: *рубомицин, карбицил, метаболические кардиотоники.*

PROPERTIES OF CROWN-ETHER'S DERIVATIVES

I.V. Nizhenkovskaya

Investigation of metabolic disturbs – change of nicotinamid's coenzymes and macroergic compounds – adenilic nucleotides, creatine phosphate and ferments of it's metabolism at myocardial tissue at conditions of toxically antracycllinik cardiomiopaty (TAC) have been carry out. The influence on bioenergetical processes at myocardium of animals with TAC of new physiological active compound with metabolic action such as derivative of uracile (Carbicyl) in compare with cardiotonics of other pharmacological classes have been studied. It was shown that metabolic cardiotonic crown-ether Carbicyl essential standardize of position of oxidation-hydrogenization processes at myocardium; standardize of ultrastructural lesion; reduce of expressive of energetically change disturbs at the cardiomiocites; increase of contents of oxidated forms of coenzymes NAD⁺ and NADP⁺; increase of the level of ATP, creatine phosphate, glycogen.

Keywords: *rubomycin, Carbicyl, metabolic cardiotonics.*

ПРО МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЕКОЛОГО- ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ ІНФЕКЦІЙНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTI

Б.А. Пластунов, Л.В. Риза

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів*

За допомогою запропонованого методичного підходу до аналізу причинно-наслідкових зв'язків між інфекційною захворюваністю і показниками екологічної ситуації доведено, що забруднення довкілля належить до вагомих чинників активації епідемічного процесу серед дитячого населення, особливо інфекцій дихальних шляхів.

Ключові слова: діти, інфекційна захворюваність, екологія довкілля.

Вступ. Останнім часом все частіше висловлюється думка про посилення впливу антропо- й техногенного забруднення довкілля на епідемічний процес [1-5]. Під впливом шкідливих чинників, до дії яких організм еволюційно не підготовлений, знижується рівень опірності, порушуються механізми клітинного і гуморального імунітету, виникають різноманітні імунодефіцитні стани [6], що позначається на рівні захворюваності, перебігу інфекцій, структурі інфекційної патології серед населення, яке проживає в екологічно несприятливих регіонах. Посилюється роль комбінованої дії мікроорганізмів та їх токсинів з ксенобіотиками, які володіють токсинопотенціювальною й імуносупресивною дією і/або порушують резистентність шкіри та слизових до колонізації невластивими ним мікроорганізмами [5]. Техногенні зміни довкілля також сприяють селекції мікробних агентів з підвищеним патогенним потенціалом [7].

Запровадження Постановою Кабінету Міністрів України № 182 від 22.02.2006 р. [8] в практику держсанепіднагляду соціально-гігієнічного моніторингу диктує необхідність виявлення причинно-наслідкових зв'язків між станом здоров'я населення, зокрема показниками епідблагополуччя, та впливом факторів середовища життєдіяльності. Проте методичні підходи до такого аналізу, прийнятні для санепідслужби, досі не розроблені, а прямі об'єктивні зв'язки між інфекційною захворюваністю і забрудненням довкілля як можливим чинником активізації епідемічного процесу не доведені.

Мета дослідження – обґрунтування методичного підходу до аналізу зв'язків між інфекційною захворюваністю населення і показниками забруднення довкілля.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки екологічної ситуації (забруднення атмосферного повітря, води водойм, ґрунтів) в адміністративних районах області (на прикладі Львівщини, яка налічує 20 районів) застосовано чотири основні показники

(обсяги викидів забруднюючих речовин в атмосферу, обсяги скидів стічних вод у поверхневі водойми, площі сміттєзвалищ твердих побутових відходів, кількість заборонених і непридатних пестицидів, що зберігаються на території району), які входять у щорічні звіти обласних управлінь охорони навколишнього природного середовища [9] й управлінь статистики [10]. Аналіз інфекційної захворюваності населення відповідних районів здійснювався на підставі річної звітності (форма № 2) обласної санепідстанції за показниками захворюваності на кишкові інфекції (сальмонельоз, шигельоз, гострі кишкові інфекції встановленої та невстановленої етіології, вірусний гепатит А) та інфекції дихальних шляхів (менінгококову інфекцію, вітряну віспу, епідемічний паротит, інфекційний моновірус, кашлюк, скарлатину, кір, краснуху, гострі респіраторні вірусні інфекції, грип та вірусний менінгіт) найбільш сприйнятливої до дії зовнішніх чинників верстви – дітей 0-14 років. Опрацьовувалися матеріали за випадково обраний 2008 календарний рік. Аналіз зв'язків між інфекційною захворюваністю та показниками екологічного стану довкілля в окремих районах проводився загальноновизнаним методом лінійної парної кореляції за Пірсоном на мікрокалькуляторі з програмним забезпеченням Casio fx-350TL і за допомогою комп'ютерної програми Excel з подальшим розрахунком похибки коефіцієнта кореляції [11].

Результати та їх обговорення

За обсягами викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря передували Кам'яно-Бузький, Сокальський і Стрийський райони; за об'ємом скидів стічних вод у поверхневі водойми – Дрогобицький, Жидачівський і Сокальський райони; за площами, відведеними під сміттєзвалища твердих побутових відходів, – Самбірський, Жовківський і Сокальський райони; за кількістю заборонених і непридатних пестицидів, що зберігаються на території району – Золочівський, Жидачівський і Пустомитівський райони (табл. 1).

Серед кишкових інфекцій у районах області в обраному році переважали гострі інфекції (ГКІ) встановленої та невстановленої етіології, а також шигельоз. За захворюваністю на ГКІ встановленої етіології передували Стрийський, Сколівський і Буський райони (540, 522 і 517 випадків відповідно; тут і далі показники захворюваності подаються з розрахунку числа випадків на 100 тис. дітей), невстановленої етіології – Самбірський (329), Старо-Самбірський (297), Перемишлянський (234) і Стрийський (174) райони, шигельоз – Стрийський (318), Сколівський (111) і Дрогобицький (79) райони (у всіх випадках $p < 0,05$ порівняно із середніми обласними показниками). До територій з істотно вищими показниками захворюваності на сальмонельоз належали Стрийський (77) і Золочівський райони (46), вірусний гепатит А – Турківський (46), Старо-Самбірський (34) і Перемишлянський (31) райони. Отже, Стрийський район виявився територією ризику виникнення всіх, окрім вірусного гепатиту А, кишкових інфекцій, а в Перемишлянському районі спостерігався значний підйом трьох з п'яти аналізованих інфекцій.

Таблиця 1

Абсолютні [8,9] та інтегральний показники забруднення довкілля в
районах області

№ з/п	Райони	Викиди в атмосферу (тис. т/ранги) від			Скид стічних вод (млн. м ³ /ранги)	Площі сміттєзвалищ (га/ранги)	Кількість пестицидів (т/ранги)	Інтегра-льний показник стану довкілля (бали)
		Стаціо- нарних джерел	авто- транспорту	разом				
1	Бродівський	0,9	2,8	3,7/8	1,18/13	35,1/17	43,2/13	51
2	Буський	0,1	2,2	2,3/3	0,10/3	4,0/3	19,7/9	18
3	Городоцький	5,2	3,4	8,6/16	0,77/11	7,7/5	10,8/8	40
4	Дрогобицький	3,0	3,4	6,4/13	30,05/20	24,4/13	57,9/17	63
5	Жидачівський	1,2	3,7	4,9/10	9,16/19	17,9/9	72,3/19	57
6	Жовківський	0,2	5,4	5,6/11	0,58/8	52,2/19	52,6/16	54
7	Золочівський	0,3	3,5	3,8/9	0,77/10	20,8/12	88,7/20	51
8	Кам'яно- Бузький	67,0	2,8	69,8/20	1,29/14	29,1/16	44,4/14	64
9	Миколаївський	3,7	3,1	6,8/15	2,68/16	24,8/14	10,6/7	52
10	Мостиський	0,9	2,6	3,5/6	0,18/5	12,9/8	0,0/0	18
11	Перемишлян- ський	9,0	1,9	10,9/17	0,16/4	19,1/10	41,2/12	43
12	Пустомитівський	0,4	5,8	6,2/12	0,31/7	9,8/6	60,3/18	43
13	Радехівський	0,2	3,1	3,3/4	0,65/9	1,3/1	51,7/15	29
14	Самбірський	0,4	3,1	3,5/6	1,07/12	58,8/20	0,0/0	38
15	Сколівський	0,0	2,2	2,2/2	0,21/6	4,6/4	5,5/4	16
16	Сокальський	14,7	4,5	19,2/19	7,29/18	48,3/18	6,5/5	60
17	Старо- Самбірський	0,1	3,5	3,6/7	0,03/2	20,3/11	9,6/6	26
18	Стрийський	9,6	3,5	13,1/18	3,68/17	10,0/7	20,5/10	52
19	Турківський	0,0	2,2	2,2/1	0,01/1	2,1/2	0,0/0	4
20	Яворівський	1,0	5,5	6,5/14	2,43/15	25,7/15	35,3/11	55

Серед інфекцій дихальних шляхів у районах області цього року найбільш поширеними були гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), грип, а також вітряна віспа і скарлатина. Статистично суттєве зростання захворюваності на ГРВІ спостерігалось в 10-ти районах, зокрема в Дрогобицькому (79,6 тис. випадків на 100 тис. дітей), прилеглому до обласного центру Пустомитівському (72,3 тис.) і Сокальському (65,9 тис.); на грип – у 8-ми районах, особливо Дрогобицькому (25,2 тис.), Пустомитівському (13,6 тис.) і Турківському (12,8 тис.) ($p < 0,05$). Територіями ризику захворюваності на вітряну віспу та скарлатину виявилися 7 районів: для вітряної віспи – Кам'яно-Бузький (1638), Радехівський (1031) і Самбірський (771); для скарлатини – Золочівський (336), Сколівський (178) і Буський (168), для обох інфекцій – Бродівський (1106 і 276 випадків відповідно), Жидачівський (945 і 204), Сокальський

(847 і 194) і Яворівський (633 і 234). Захворюваність на кашлюк перевищувала середній обласний показник у Радехівському (62), Городоцькому (54) і Бродівському (38) районах ($p < 0,05$). Суттєве зростання захворюваності на епідемічний паротит, інфекційний мононуклеоз, менінгококову інфекцію, вірусний менінгіт визначено у трьох, краснуху – у двох районах, кір – в одному районі області, а випадків дифтерії, пов'язаної з токсигенними штамми, у 2008 р. взагалі не виявлено. Отже, територіями, де спостерігалось суттєве зростання захворюваності на п'ять інфекцій дихальних шляхів, були Дрогобицький і Бродівський райони, на чотири респіраторні інфекції – Сокальський, Буський, Жидачівський та Самбірський райони.

Більшість районів, які за результатами первинного епідеміологічного аналізу віднесені до зон епідемічного неблагополуччя за декількома інфекціями, водночас належать до промислово розвинених територій з найвищими в області рівнями забруднення. Проте парний кореляційний зв'язок між числом випадків кожної інфекції та окремими показниками забруднення докільця у районах (наприклад, ГРВІ та обсягом викидів шкідливих речовин в атмосферне повітря, шигельозу та об'ємом скидання стічних вод у поверхневі водойми тощо) виявився відсутнім або слабким і недостовірним. Очевидно, що загальна епідемічна ситуація на певній території визначається не рівнем захворюваності на кожен окремо взятую інфекцію, а сукупною захворюваністю на всі інфекційні захворювання.

Виходячи з останньої тези, нами визначено загальне число випадків п'яти аналізованих кишкових інфекцій, дев'яти інфекцій дихальних шляхів (без ГРВІ і грипу, загальне число випадків яких в зв'язку з домінуванням у структурі загальної інфекційної захворюваності оцінювалося окремо) і загальне число випадків всіх основних інфекцій на 100 тис. дітей (включаючи ГРВІ та грип). Проведений кореляційний аналіз між зазначеними узагальненими показниками засвідчив наявність прямого середньої сили зв'язку між інфекціями дихальних шляхів та обсягами викидів шкідливих речовин в атмосферу від стаціонарних джерел ($0,55 \pm 0,16^*$; тут і далі * – коефіцієнт кореляції вірогідний) і сумарними обсягами викидів шкідливих речовин в атмосферу від стаціонарних джерел і автотранспорту ($0,51 \pm 0,17^*$), між всіма аналізованими інфекціями (включаючи ГРВІ та грип) й об'ємами скидання стічних вод у поверхневі водойми ($0,57 \pm 0,15^*$), а також між ГРВІ та грипом й об'ємами скидання стічних вод у водойми ($0,58 \pm 0,15^*$), що потребуватиме додаткового осмислення. Слабші і зазвичай невірогідні зв'язки спостерігалися між всіма аналізованими інфекціями (включаючи ГРВІ та грип), а також між ГРВІ та грипом і площами сміттєзвалищ твердих побутових відходів ($0,30 \pm 0,20$), інфекціями дихальних шляхів і кількістю заборонених і непридатних пестицидів, що зберігаються на території району ($0,32 \pm 0,20$). Зв'язки між іншими показниками виявилися ще слабшими і невірогідними.

Відсутність кореляції між захворюваністю на кишкові інфекції й обсягами викидів шкідливих речовин стаціонарними джерелами та

автотранспортом видається абсолютно закономірною. Разом з тим захворюваність на кишкові інфекції сукупно з інфекціями дихальних шляхів, але без ГРВІ та грипу, добре корелює з обсягами викидів в атмосферу ($0,50 \pm 0,17$, коефіцієнт кореляції близький до вірогідного). Очевидно, що інфекції дихальних шляхів як більш поширені, ніж кишкові, зберігають вирішальний вплив на розрахований коефіцієнт кореляції. Водночас відсутність кореляції між обсягами викидів в атмосферу й сукупною захворюваністю на ГРВІ та грип, які домінують в загальній захворюваності, визначає відсутність кореляції між цими обсягами і загальним числом випадків усіх аналізованих інфекцій, включаючи ГРВІ та грип. Отже, застосування для аналізу взаємозв'язків між інфекційною захворюваністю та окремими показниками забруднення довкілля сумарних інтенсивних показників окремих груп захворювань і захворюваності в цілому видається недостатньо надійним, оскільки результати такої оцінки залежать від домінантної на певній території групи інфекцій і не враховують внесок інших, менш поширених інфекцій у загальну епідемічну ситуацію в регіоні. Поряд з тим комплексної оцінки потребує й екологічний стан довкілля, оскільки його полютанти можуть одночасно потрапляти в організм з повітрям, водою, харчовими продуктами, вирощеними на забруднених ґрунтах, тощо.

З метою комплексної оцінки екологічної ситуації в районах з незіставними за характером, ступенем і розмірністю показниками забруднення визначалося рангове місце району, яке він посідає в області за кожним із застосованих показників. Ранжування проводилося в порядку зростання показника, тобто мінімальному його значенню відповідало перше, максимальному – 20-е рангове місце (за відсутності в трьох районах заборонених і непридатних пестицидів ранжування цих районів за зазначеним показником не проводилося). Розрахована сума рангів (балів) визначала інтегральний показник забруднення довкілля (екологічного неблагополуччя) для кожного району. Цей показник виявився найвищим у Кам'яно-Бузькому, Дрогобицькому та Сокальському районах (табл. 1).

Аналогічний підхід застосовувався для комплексної оцінки епідемічної ситуації в районі. Після ранжування районів за кожною аналізованою інфекцією (найменшому числу випадків відповідало перше рангове місце, найбільшому – 20-е, за відсутності зареєстрованих випадків певної інфекції ранжування району не проводилося) за сумою рангів (балів) визначалися інтегральні показники захворюваності на інфекції дихальних шляхів, кишкові інфекції та інфекційної захворюваності загалом (показник епідемічного неблагополуччя) для кожного району.

Найвищими інтегральним показником захворюваності на кишкові інфекції характеризувалися Стрийський, Перемишлянський, Буський, Самбірський, Золочівський райони; інфекції дихальних шляхів – Дрогобицький, Кам'яно-Бузький, Сокальський, Бродівський, Пустомитівський, Жидачівський райони. За інтегральним показником

інфекційної захворюваності домінували Дрогобицький, Стрийський, Пустомитівський, Буський і Кам'янко-Бузький райони (табл. 2).

При застосуванні абсолютних показників екологічної ситуації в окремих районах прямий помірний кореляційний зв'язок спостерігався лише між інтегральними показниками захворюваності на інфекції дихальних шляхів й інфекційної захворюваності загалом та обсягами скидів стічних вод у поверхневі водойми, а також між інтегральним показником захворюваності на інфекції дихальних шляхів та кількістю заборонених і непридатних пестицидів, що зберігалися на території районів. Між інтегральним показником інфекційної захворюваності в окремих районах та абсолютними значеннями обсягу викидів речовин-забруднювачів в атмосферне повітря, як і площами, зайнятими сміттєзвалищами твердих побутових відходів, кореляційні зв'язки відсутні (табл. 3).

Однак при застосуванні рангової оцінки екологічного стану окремих середовищ прямі середньої сили кореляційні зв'язки виявлено між інтегральними показниками захворюваності на інфекції дихальних шляхів й інфекційної захворюваності загалом і всіма іншими, окрім площі сміттєзвалищ, екологічними характеристиками районів. Між інтегральним показником захворюваності дітей на інфекції дихальних шляхів і скидом стічних вод цей зв'язок набував сильного характеру (табл. 3). При цьому коефіцієнти кореляції між інтегральним показником захворюваності на кишкові інфекції та ранговими показниками забруднення окремих середовищ виявилися слабкими і невірними.

Водночас на особливу увагу заслуговує виявлений сильний достовірний кореляційний зв'язок між інтегральними показниками екологічного неблагополуччя та інфекційної захворюваності (епідемічного неблагополуччя) ($0,69 \pm 0,12^*$), зокрема захворюваності на інфекції дихальних шляхів ($0,78 \pm 0,09^*$) (табл. 3), що підтверджує наші попередні припущення про необхідність застосування комплексного підходу до оцінки екологічної та епідемічної ситуації під час аналізу зв'язків між інфекційною захворюваністю населення і показниками забруднення довкілля.

Комплексний підхід до оцінки екологічної ситуації повинен передбачати обов'язкове урахування всіх можливих шкідливих впливів довкілля на організм людини, а епідемічної ситуації – урахування паритетної ролі кожної, навіть спорадичної, інфекції. Отримані результати дають усі підстави вважати, що забруднення довкілля належить до вагомих чинників активізації епідемічного процесу серед дитячого населення, особливо інфекцій дихальних шляхів, і, очевидно, впливає на третю, останню ланку процесу – сприйнятливий організм шляхом зниження його опірності.

Таблиця 2

Рангові й інтегральні показники захворюваності дітей на основні кишкові інфекції та інфекції дихальних шляхів у районах області

№ з/п	Ранги показників захворюваності на																		
	1	2	3	4	5	Σ ₁	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Σ ₂	Σ
1	2	7	12	9	0	30	16	17	19	19	18	0	0	11	0	0	0	100	130
2	18	17	16	17	0	68	14	8	13	14	0	0	15	0	19	0	0	83	151
3	9	13	10	8	13	53	10	14	10	6	19	0	13	0	0	0	0	72	125
4	14	12	18	0	0	44	20	20	5	10	16	19	12	18	0	20	0	140	184
5	8	15	8	6	0	37	3	12	17	17	9	20	0	0	0	0	20	98	135
6	3	3	6	14	16	42	9	6	4	7	8	18	16	15	0	0	0	83	125
7	5	8	17	19	14	63	4	4	9	20	11	0	17	10	0	0	0	75	138
8	12	10	0	10	0	32	11	10	20	13	12	17	0	13	18	0	0	114	146
9	4	4	14	5	0	27	15	11	12	8	17	0	11	0	20	0	0	94	121
10	10	14	13	0	15	52	12	5	3	0	0	0	0	14	0	0	0	34	86
11	15	18	11	13	18	75	2	2	8	9	14	0	0	17	0	0	0	52	127
12	17	9	0	11	17	54	19	19	11	12	0	15	19	6	0	0	0	101	155
13	11	2	0	12	0	25	5	1	18	11	20	0	0	20	0	0	0	75	100
14	16	20	9	7	12	64	17	16	15	0	0	0	0	0	0	19	0	67	131
15	19	6	19	15	0	59	1	7	7	15	0	0	0	16	0	0	0	46	105
16	13	11	0	0	0	24	18	15	16	16	13	0	18	7	0	0	0	103	127
17	1	19	7	16	19	62	6	9	0	0	15	0	0	8	0	0	0	33	100
18	20	16	20	20	0	76	13	13	6	5	0	16	14	12	0	0	0	79	155
19	7	1	0	0	20	28	7	18	0	0	0	0	0	19	0	0	0	44	72
20	6	5	15	18	0	44	8	3	14	18	10	0	20	9	0	0	0	82	126

Примітки. У колонці № з/п порядковий номер району відповідає табл. 1. У подальших колонках: 1 – гострі кишкові інфекції встановленої етіології; 2 – гострі кишкові інфекції невстановленої етіології; 3 – шигельоз; 4 – сальмонельоз; 5 – вірусний гепатит А; 6 – ГРВІ; 7 – грип; 8 – вітряна віспа; 9 – скарлатина; 10 – кашлюк; 11 – епідемічний паротит; 12 – інфекційний моновірусоз; 13 – менінгококова інфекція; 14 – вірусний менінгіт; 15 – краснуха; 16 – кір; Σ_1 – інтегральний показник захворюваності на кишкові інфекції; Σ_2 – інтегральний показник захворюваності на інфекції дихальних шляхів; Σ – інтегральний показник інфекційної захворюваності (епідемічного неблагополуччя).

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між інтегральними показниками забруднення довкілля та інфекційної захворюваності

Інтегральний показник	Коефіцієнти кореляції ($r \pm m$) між інтегральними показниками захворюваності та								
	викидами в атмосферу		скидом стічних вод		площами сміттєзвалищ		кількістю пестицидів		інтегральним показником забруднення довкілля
	тис.т	бали	млн. м ³	бали	га	бали	т	бали	бали
Інфекційної захворюваності	0,25±0,21	0,52±0,16*	0,57±0,15*	0,58±0,15*	0,21±0,21	0,29±0,20	0,50±0,17	0,61±0,14*	0,69±0,12*
Захворюваності на інфекції дихальних шляхів	0,38±0,19	0,52±0,16*	0,64±0,13*	0,76±0,09*	0,30±0,20	0,39±0,19	0,51±0,17*	0,61±0,14*	0,78±0,09*

* Коефіцієнти кореляції вірогідні.

Висновки.

1. Запропонований методичний підхід до аналізу причинно-наслідкових зв'язків між інфекційною захворюваністю населення і показниками екологічної ситуації в окремих районах області, прийнятний для проведення соціально-гігієнічного моніторингу за станом здоров'я населення та середовища його життєдіяльності.

2. Встановлення об'єктивних причинно-наслідкових зв'язків між інфекційною захворюваністю і станом довкілля повинно базуватися на комплексному підході, який передбачає оцінку екологічної ситуації з обов'язковим урахуванням всіх можливих шкідливих впливів довкілля на організм людини, а епідемічної ситуації – із урахуванням паритетної ролі кожної, навіть спорадичної, інфекції.

3. За допомогою запропонованого методу доведено, що забруднення довкілля належить до вагомих чинників активізації епідемічного процесу серед дитячого населення, особливо інфекцій дихальних шляхів.

Запропонований методичний підхід після відповідної апробації може застосовуватися для динамічного вивчення впливу екологічної ситуації на інфекційну захворюваність дорослого населення, а також неінфекційну захворюваність і поширеність соматичних захворювань серед дорослих і дітей.

Автори праці висловлюють щире подяку завідувачу епідеміологічним відділом Львівської обласної санітарно-епідеміологічної станції п. Тимко Н.О. і всім співробітникам відділу за надані матеріали інфекційної захворюваності дитячого населення Львівщини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ковалева Е.П. Урбанизация и проблемы эпидемиологии / Ковалева Е.П., Лысенко А.Я., Никитин Д.П. – М.: Медицина, 1983. – 230 с.
2. Эпидемический процесс в эпоху научно-технического прогресса. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 1. Вопросы общей эпидемиологии; Под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1993. – С. 25 – 37.
3. Бухарин О.В. Техногенные факторы в инфекционной патологии / О.В. Бухарин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 4. – С. 44 – 48.
4. Савилов Е.Д. Техногенное загрязнение окружающей среды – новая детерминанта в развитии инфекционных болезней и заболеваемости / Е.Д. Савилов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – 2001. – № 4 (18). – С 5 – 7.
5. Яковлев А.А. Экологическое направление в эпидемиологии / А.А. Яковлев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 3. – С. 33 – 37.
6. Верещагин Н.И. Актуальные проблемы инфекционной патологии в регионе с высокой природно-антропогенной нагрузкой / Н.И. Верещагин // Гигиена и санитария. – 2002. – № 5. – С. 37 – 39.
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология: современное состояние и перспективы / Б.А. Шендеров // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 10. – С. 10 – 12.
8. Про затвердження Порядку проведення державного соціально-гігієнічного моніторингу: Постанова Кабінету Міністрів України від 22.02.2006 р. № 182.
9. Екологія Львівщини. 2008; укл. О. Ковальчук, М. Янів, Т. Задолинна. – Львів: ЗУКЦ, 2009. – 154 с.
10. Довкілля Львівщини: Статистичний збірник; за ред. С.О. Матковського. – Львів: Держкомстат України, Головне управління статистики у Львівській області, 2011. – 104 с.
11. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Антомонов М.Ю. – К., 2006. – 558 с.

О МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДАХ К ЭКОЛОГО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Б.А.Пластунов, Л.В.Риза

С помощью предложенного методического подхода к анализу причинно-следственных связей между инфекционной заболеваемостью и показателями экологической ситуации показано, что загрязнение окружающей среды является весомым фактором активизации эпидемического процесса среди детского населения, особенно инфекций дыхательных путей.

Ключевые слова: *дети, инфекционная заболеваемость, экология окружающей среды.*

ABOUT THE METHODOICAL APPROACHES TO AN ECOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF INFECTIOUS MORBIDITY

B.A. Plastunov, L.V. Ryza

The methodical approach to analysis of cause-effect relations between infectious morbidity and indices of ecological situation is suggested. To determine by means of this methodical approach that pollution of the environment belong to weighty factors of epidemic process activation among children, especially respiratory infections.

Keywords: *children, infectious morbidity, environment ecology.*

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ, БОТАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИКОРИСТАННЯ ВИДІВ РОДИНИ ВЕРЕСОВІ

Г.Ю. Телішевська¹, А.Р. Грицик¹, І.Л. Бензель²

¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,

м. Івано-Франківськ

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

У статті наведено ботанічну характеристику, поширення, хімічний склад та фармакологічну дію рослин родини Вересові. Досліджувані об'єкти є перспективними джерелами цінних для медицини сполук з різноманітними фармакологічними властивостями.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, лікарські засоби, мікориза.

Вступ. Розробка нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів з рослинної сировини є одним з актуальних завдань фармацевтичної та медичної науки.

В практиці наукової та народної медицини широко використовують рослини родини Вересові. Досвід народної медицини свідчить про те, що рослини цієї родини є невичерпним джерелом біологічно активних речовин.

Метою дослідження був пошук перспективних лікарських рослин для створення нових фітозасобів.

Результати та їх обговорення.

Вересові (Ericaceae Juss.) – родина, яка за рядом ознак відноситься до порядку Вересоцвіті і нараховує до 3500 видів, що відносяться до 140 родів. Рослини цієї родини широко поширені в позатропічних областях, крім пустель і степів. Більша частина їх зростає переважно у субтропіках Азії, Америки, Африки та Європи. У флорі України родина Вересові представлена 8 родами, до яких відноситься 10 видів [1, 2].

Хімічний склад рослин родини Вересові надзвичайно різноманітний. Літературні джерела свідчать про присутність різних класів біологічно активних речовин: флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, кумаринів, ефірної олії, тритерпенових сполук та ін. Експериментальні фармакологічні дослідження біологічної активності екстрактів рослин родини Вересові вказують на широкий спектр їх дії на організм, що свідчить про перспективність їх використання як джерел нових лікарських засобів [3].

Представники родини Вересові – це здебільшого кущі, кущики та напівкущики, а в Криму зростає суничне дерево. З усієї родини дві рослини є офіційними – мучниця звичайна (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) і багно звичайне (*Ledum palustre* L.).

У деяких видів рослин листки прості чергові без прилистків, часто шкірясті, залишаються зеленими і взимку (рододендрон); в інших (верес звичайний) – вони малі ланцетні, розміщені черепитчасто чотирма рядами, голкоподібні поздовжньо складені або з завернутими всередину краями, що розглядається як пристосування до існування в посушливих місцях. Квітки правильні або майже правильні, поодинокі або в китицях, зонтиках чи волотях. Чашечка п'ятилопатева або роздільна, рідше чотирилопатева або суцільна, здебільшого залишається при плоді. Віночок зрослопелюстковий, надрізаний на 5, рідше на 4 лопаті чи зубці, іноді вільнопелюстковий. Тичинок вдвоє більше ніж пелюсток, рідше така ж кількість; тичинкові нитки вільні, пиляки двогнізді, іноді з двома шиловидними придатками; гнізда відкриваються отвором на верхівці або щілиною. Маточка з нитковидним стовпчиком і суцільною, голівчастою або чотири-, п'ятилопатевою зрізаною приймочкою. Гінецей ценокарпний, утворений 4 або 5 зрослими плодолистиками. Зав'язь верхня, (2) 4-5-гнізда, біля основи з тупозубчастим диском, у виїмках якого прикріплені тичинкові нитки. Плацентація осьова, сім'язародків декілька або вони багаточисельні; стовпчик один, завершується невеликим головчастим рильцем. Плід – ценокарпій: багатонасінна коробочка, що розкривається стулками, або малонасінна кістянка. Насіння невелике, має ендосперм і розвинутий прямий зародок [1, 2, 4 – 6].

Родина Вересові поділяється на п'ять підродин, які відрізняються типом зав'язі, будовою плодів і віночка [1].

У Флорі України (1957) родина Вересові включає підродини Вересові, Рододендронові, Суничникові, Філодоце, Андромедові [2]. Нечитайло В.А., Кучерява Л.Ф. (2000) до складу родини включили підродину Брусничні (роди Брусниця, Чорниця, Суничник та Андромеда, які у Флорі України виділені окремо; рід Журавлина та рід Мучниця). Складовою частиною родини Вересові є також підродина Грушанкові, до якої відносяться роди Грушанка, Зимолубка та Одноквітка [1] (табл. 1).

Підродина Вересові (Ericoideae Drude) об'єднує 2 роди, з яких в Україні представлений тільки рід Верес (*Calluna Salisb.*), до якого належить один атлантичний

вид – верес звичайний (*Calluna vulgaris* (L.) Hill). Чашечка чотирироздільна, забарвлена, плівчаста, віночкоподібна, довша за віночок і разом з ним залишається біля плоду. Віночок чотирироздільний, дзвоникovidний. Тичинок 8, при основі пиляків вони лінійні, зубчасті, придатки звернені вниз; гнізда пиляків загострені, розкриваються поздовжньою щілиною. Зав'язь верхня, чотиригнізда; плід – коробочка, що розкривається чотирма стулками, які відламуються від перетинок, віночок після цвітіння не опадає, пиляки з придатками при основі [1, 2, 5, 7 – 9].

Таблиця 1

Порівняльна класифікація видів родини Вересові флори України

Класифікація за Флорою України (1957) та за Визначником лікарських рослин (1999)			Класифікація за Нечитайло В.А., Кучерява Л.Ф. (2000)		
Підродина	Рід	Види Флори України	Підродина	Рід	Види Флори України
Вересові	Верес	Верес звичайний	Вересові	Верес	Верес звичайний
Рододендронові	Рододендрон	Рододендрон жовтий	Рододендронові	Рододендрон	Рододендрон жовтий (Азалія понтійська)
		Рододендрон східнокарпатський			Рододендрон східнокарпатський
	Багно	Багно звичайне		Багно	Багно звичайне
Філодоце	Наскельниця	Наскельниця лежача	Брусничні	Брусниця	Брусниця звичайна
Андромедові	Андромеда	Андромеда білоповстиста		Чорниця	Чорниця звичайна
	Хамедафне	Хамедафне чашкова			Буяхи або лохина
Суничникові	Суничник	Суничник дрібноплідний		Суничник	Суничник дрібноплідний
		Суничник великоплідний			Суничник крупноплідний
	Мучниця	Мучниця звичайна		Журавлина	Журавлина звичайна
Андромеда				Андромеда білоповстиста	
		Грушанкові	Грушанка	Грушанка круглолиста	

Підродина Рододендронові (Rhododendroideae Drude) об'єднує 19 родів, з яких в Україні представлено види рододендрону та багно звичайне. Віночок представників даної підродини після відцвітання відпадає; пиляки без придатків. Зав'язь верхня; плід-коробочка, що розкривається по перегородах, нерідко крилата, з нещільно прилягаючою оболонкою.

Рід Рододендрон (*Rhododendron* L.) в Україні представлено 2 видами: рододендрон жовтий (*Rhododendron luteum* Sweet.) та рододендрон східнокарпатський (*Rhododendron Kotschyi* Simk.) Квітки поодинокі або в зонтикоподібних суцвіттах. Чашечка маленька, п'ятироздільна або п'ятизубчаста. Віночок лійкоподібний, дзвоникоподібний або колесовидний, з п'ятинадрізаним, не зовсім правильним відгином і вузькою трубкою. Тичинок 10 або 5, неоднакової довжини, з дуговидно зігнутими нитками; пиляки відкриваються на верхівці двома дірочками. Зав'язь верхня, 5 (10) – гнізда. Плід – шкіряста або дерев'яниста багатонасінна коробочка, яка розкривається розклеюванням перетинок між стулками [1, 2, 5, 7 – 9].

До роду Багно (*Ledum* L.) належить вісім видів, в Україні зростає один вид – багно звичайне (*Ledum palustre* L.). Чашечка у рослин роду Багно

п'ятизубчаста, невелика. Віночок вільнопелюстковий. Тичинок 10 або 5, з тупими пиляками, гнізда яких відкриваються на верхівці дірочками. Зав'язь п'ятигнізда. Плід – багатонасінна коробочка, яка розкривається знизу вгору на 5 стулок через розклеювання перетинок [1, 2, 5, 7 – 9].

Підродина Філодоце (Phyllodoceoideae (Drude) E. Busch) представлена одним родом Наскельниця (*Loiseleuria* Desv.), до якого належить один арктико-альпійський вид – наскельниця лежача (*Loiseleuria procumbens* L.). Плід у представників даної підродина – коробочка, що розкривається по перегородках. Віночок правильний, дзвоникovidний; пиляки без придатків. Чашечка п'ятироздільна, віночок лійковидно-дзвоникovidний або кулястий, надрізаний, з п'ятьма лопатями. Тичинок п'ять, з округлими пиляками, які розкриваються поздовжньою щілиною. Зав'язь двочотиригнізда [2, 7].

Підродина Андромедові (Andromedoidae (Drude) E. Busch) в Україні представлена двома родами: Андромеда (*Andromeda* L.) та Хамедафне (*Chamaedaphne* Moench). Плід – куляста або сплюснуто-куляста коробочка, що складається з 4-5 стулок з перегородками. Віночок чотири-п'ятироздільний, довгасто-яйцевидний або глечиковидний; пиляки з придатками.

Рід Андромеда – монотипний рід, до якого належить один вид – андромеда білоповстиста (*Andromeda polifolia* L.). Чашечка п'ятироздільна. Віночок яйцевидний, з п'ятьма вигнутими назовні зубчиками. Тичинок 10, з війчастими, до основи розширеними нитками; гнізда пиляків на верхівці несуть шоловидні відігнуті назад. Зав'язь п'ятигнізда. Плід – багатонасінна коробочка, яка розкривається п'ятьма стулками; перетинки прикріплені до середини стулок [1, 2, 5, 7].

Рід Хамедафне – монотипний циркумполярний рід, до якого належить один вид – хамедафне чашкова (*Chamaedaphne calyculata* (L.) Moench). Чашечка рослин даного роду п'ятироздільна, при основі з двома приквітками, залишається при плодах. Віночок яйцевидно-глечиковидний, з п'ятьма злегка підігнутими зубчиками. Тичинок 10, з гладенькими, трохи зігнутими і розширеними до основи нитками і пиляками, гнізда яких продовжені зверху в трубчасті ріжки і не мають інших придатків; ріжки відкриваються зверху дірочкою, через яку висипається пилок. Зав'язь п'ятигнізда. Плід – багатонасінна коробочка, яка розкривається п'ятьма стулками з перетинками, прикріпленими до середини стулок [1, 2, 5, 7].

Підродина Суничникові (Arbutoidae (Drude) E. Busch) представлена двома родами: Суничник (*Arbutus* L.) та Мучниця (*Arctostaphylos* Adans). Плід даної підродина – кістянка або ягода. Віночок яйцевидний або глечиковидний, після цвітіння відпадає; пиляки з придатками.

До роду Суничник належить близько 27 видів. В Україні один вид зростає дико – суничник дрібноплідний (*Arbutus andrachne* L.), та культивується – суничник великоплідний (*Arbutus unedo* L.). Чашечка представників роду п'ятилопатева, після цвітіння залишається. Віночок глечиковидний чи кулясто-яйцевидний, з п'ятьма відгорнутими зубцями,

після цвітіння відпадає. Тичинок 10; пиляки з двома тонкими придатками, гнізда їх відкриваються зверху. Зав'язь п'ятигнізда, з багатьма насінневими зачатками. Плід – ягодоподібна, куляста костянка з горбочкуватою поверхнею [1, 2, 5, 7].

До роду Мучниця належить близько 18 видів. В Україні росте один вид – мучниця звичайна (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.). Чашечка п'ятироздільна, з широкими або трохи загостреними частками. Віночок яйцевидний, з п'ятьма відгорнутими назовні зубчиками. Тичинок 10, з поширеними при основі нитками; гнізда пиляків відкриваються на верхівці дірочками, від кожного гнізда відходить спрямований донизу нитковидний придаток. Зав'язь п'ятигнізда, верхня. Плід костянкоподібний з 1-5 кісточками [1, 2, 5, 7].

Характерною особливістю рослин родини Вересові є симбіоз з підземними грибами у формі мікоризи. Завдяки цим грибам рослина отримує органічний азот і фосфор. Ерикоїдна мікориза поширена в північній півкулі Землі і домінує в таких природних угрупованнях, як торф'яні болота, гірські і заболочені вересові фітоценози. Вони характеризуються низкою чинників, які негативно впливають на рослинні ценози: низький рівень рН, високе співвідношення C:N, наявність токсичних металів. Завдяки симбіозу з мікоризою Вересові успішно конкурують з іншими рослинами за місцезростання в несприятливих для них умовах.

Найпоширенішими на території України видами родини Вересові є верес звичайний, рододендрон жовтий, багно звичайне, андромеда білоповстиста, мучниця звичайна.

Рослини родини Вересові є джерелом цінних для медицини сполук з різноманітними фармакологічними властивостями – фенологікозидів (арбутин і метиларбутин), дубильних речовин (гало – і елаготаніни), тритерпенів (урсолова кислота, уваол), флавоноїдів [10]. В лікарській сировині не виявлено алкалоїдів, кардіостероїдів та антраценпохідних. У багатьох представників родини Вересові в якості запасних поживних речовин накопичуються полісахариди. При гістохімічному аналізі встановлено наявність і локалізацію ефірної олії не тільки в спеціалізованих утворах, але і в живих клітинах епідерми і основної тканини. Ефірна олія міститься практично у всіх видах родини Вересові. Перспективність дослідження рослин даної родини визначається не тільки вмістом в них біологічно активних речовин (БАР), але й поширенням та ресурсними можливостями.

Рослини родин Вересові мають багаторічний досвід використання в народній та науковій медицині. Вони є джерелом цінних сполук з різноманітними фармакологічними властивостями. Завдяки антисептичним, кровозупинним, в'язучим та протизапальним властивостям їх рекомендують використовувати при захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів, хронічних проносах, для лікування ран і венеричних захворювань [11].

Настій багна звичайного використовують як проти кашлевий і бактерицидний засіб при гострих і хронічних бронхітах, пневмоніях, туберкульозі, кашлюку та інших захворюваннях, які супроводжуються кашлем. Рослина є отруйною для тварин, має обмежене застосування в медицині [7].

Рододендрон жовтий в народній медицині використовують при лікуванні корости. Сума флавоноїдів із листків володіє жовчогінною і протизапальною дією, а поліфенольний комплекс – гіпотензивною дією. Відходи ефірно-олійної промисловості є сировиною для промислового отримання андромедотоксину [2, 7].

Рододендрон східнокарпатський занесено до Червоної Книги України. В народній медицині гілочки із молодим листям застосовують для лікування захворювань нирок.

Пагони та листки андромеди білоповстистої застосовують як болезаспокійливий, проти кашлевий, снодійний і бактерицидний засіб [2, 7].

Листки хамедафне чашкової використовують як протисудомний засіб при епілепсії, еклампсії [7].

Суничник дрібноплідний культивують як декоративну і медоносну рослину [2, 7].

Суничник великоплідний культивують як декоративне дерево [2].

Листки мучниці звичайної включено до ДФУ Доповнення 4 (2011р.), а також у фармакопеї більшості країн світу [12].

Висновки.

Аналіз наукових першоджерел свідчить, що рослини родини Вересові широко розповсюджені на території України, їх застосовують в науковій та народній медицині. Фармакологічну дію сировина проявляє за рахунок комплексу біологічно активних речовин: фенольних сполук та полісахаридів, тому актуальним є фармакогностичне та фармакологічне дослідження видів з метою створення лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нечитайло В.А. Ботаніка. Вищі рослини / В.А. Нечитайло, Л.Ф. Кучерява. – К. : Фітосоціоцентр, 2000. – 432 с.
2. Флора УРСР. Том VIII / Редактори тома: М.І. Котов, А.І. Барбарич. – К.: Вид-во АН України, 1957. – С. 29 – 59.
3. Белоусов М.В. Фармакогностическая характеристика и биологическая активность представителей семейства Вересковые (Ericaceae) флоры Сибири и Дальнего Востока: автореф. дисс. доктора фармацевт. наук / М.В. Белоусов. – Томск, 2004. – 38 с.
4. Визначник рослин України. Видання друге. – К. : АН України, 1965. – С. 514 – 517.
5. Флора СССР XVIII / Главный редактор акад. В.Л. Комаров. Редакторы тома: Б.К. Шишкин, Е.Г. Бобров. – М., Л., 1952. — С. 23 – 93.

6. Яковлев Г.П. Ботаника. Учебник для вузов / Г.П. Яковлев, В.А. Челомбитько. – СПб: Спец. лит., 2001. – 680 с.
7. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Раеопіасеae – Thymelaесeae. – Л. : Наука, 1985. – 336 с.
8. Флора Европейской части СССР. Т.5 Покрытосеменные двудольные / Под. ред. А.А. Федорова. – Л. : Наука, 1981. – 380 с.
9. Флора Средней полосы европейской части СССР 9-е исправленное и дополненное издание / Под. ред. Б.Н. Шишкина. – Л. : Колос, 1964. – С. 395 – 397.
10. Фармакогностическая характеристика и биологическая активность представителей семейства Вересковые (Ericaceae) флоры Сибири и Дальнего Востока / М.В. Белоусов, М.С. Юсубов, Р.Р. Ахмеджанов [та ін.] // Химия и технология растительных веществ: IV Всероссийская научная конференция. – Сыктывкар, 2006. – С. 231.
11. Вивчення протимікробної активності рослин родини Вересові (Ericaceae Juss.) / Н.І. Фрич, Л.М. Вівчарук, Р.М. Мізюк [та ін.] // Фармац. журн. – 2005. – №2. – С. 97 – 104.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ, БОТАНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИДОВ СЕМЕЙСТВА ВЕРЕСКОВЫЕ

Г.Ю. Телишевская, А.Р. Грицык, И.Л. Бензель

В статье наведено ботаническую характеристику, распространение, химический состав и фармакологическое действие растений семейства Вересковые. Исследуемые объекты являются перспективными источниками ценных для медицины соединений с различными фармакологическими свойствами.

Ключевые слова: *лекарственное растительное сырье, лекарственные средства, микориза.*

VEGETATIVE PROPAGATION, BOTANICAL DESCRIPTION AND USE ERICACEAE'S FAMILY

G.Y. Telishevskaya, A.R. Grytsyk, I.L. Benzel

In this article the botanical characteristics, vegetative propagation, chemical composition and pharmacological action of plant Ericaceae's families. The studied objects are promising sources are valuable for medical compounds with different pharmacological properties.

Keywords: *medicinal plant raw material, medications, mycorrhiza.*

ЗАСОБИ ДОГЛЯДУ ЗА АВТОМОБІЛЕМ ЯК СКЛАДОВА НЕБЕЗПЕКИ У САЛОНІ АВТОМОБІЛЯ

В.А. Туркіна, І.Б. Паздерська

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

Проведена первинна токсикологічна оцінка 9 найменувань засобів догляду за автомобілем. Визначені основні показники безпеки даних препаратів, які необхідно контролювати у ході регламентаційних робіт даного виду продукції.

Ключові слова: *первинна токсикологічна оцінка, засоби догляду за автомобілем.*

Сучасна людина все більше часу проводить в автомобілях. Поряд із традиційними небезпеками, які пов'язують із експлуатацією автомобілів, а саме – порушення правил дорожнього руху, збільшення граничних швидкостей руху, викидами автомобільних двигунів, існує потенційна загроза для здоров'я людини від полімерних матеріалів, що застосовують для оздоблення салону автомобіля та різноматніних засобів, що призначені для догляду за автомобілем. Багаточисельні лаки, фарби, поліролі, засоби для промивки двигуна та очистки поверхонь автомобіля містять низку шкідливих речовин. Багаторазовий вплив будь-якої з цих речовин навіть у незначних концентраціях може викликати отруєння та провокувати виникнення хронічних захворювань і мати віддалені наслідки для здоров'я людини, викликати порушення діяльності центральної нервової системи, провокувати онкозахворювання [1]. Рівні токсичних речовин у салоні автомобіля можуть збільшитись під впливом температури та ультрафіолетового опромінення, а іноді ці фактори можуть посилити їх токсичність. Крім того, необхідно враховувати, що у салоні автомобіля, крім водія можуть знаходитись діти та люди похилого віку, які є більш чутливими до дії токсикантів [2]. Є дані, що концентрації деяких токсичних хімічних речовин у салоні автомобілів, в середньому в п'ять-десять разів вища, ніж в будинках та офісах [5]. Тому проблема якості повітря у салонах автомобілів набуває все більшої актуальності.

Мета дослідження. Метою досліджень було оцінити вплив препаратів для догляду за автомобілем на організм теплокровних тварин з подальшим прогнозуванням їх впливу на організм людини.

Матеріали і методи досліджень.

На базі ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології ЛНМУ ім. Данила Галицького проведена первинна токсикологічна оцінка ряду найменувань засобів для догляду за автомобілем (табл. 1).

Токсикологічні експерименти виконувались на лабораторних тваринах (нелінійних щурах, мишах, морських свинках та кролях), які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) на стандартному харчовому раціоні [7]. При встановленні параметрів токсичності у дослід бралася кількість тварин, яка забезпечувала статистично достовірні результати експерименту [9].

Токсикологічна експертиза автокосметики включала визначення їх гострої інгаляційної (при умові надходження у повітря летких компонентів), пероральної та перкутанної токсичності.

Оцінку гострої пероральної та інгаляційної токсичності здійснювали згідно з “Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны” [9]. Інтерпретацію клінічних проявів при дослідженні гострої токсичності проводили за Hayes A. W. [3].

При дослідженнях місцево-подразнювальної, іритативної та шкірно-резорбтивної дій керувались методичними вказівками “Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи” [10].

Для оцінки іритативної дії препарати в кількості 1-2 краплі вносили в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Стан ока контролювали через 1, 24, 48 та 72 години після внесення

Таблиця 1

Препарати для догляду за автомобілем, які досліджувались

№ п/п	Назва та призначення препарату	Основні складники
1	Засіб для миття скла “Super Blysk” (Польща)	поверхнево-активні речовини
2	Рідина для усунення слідів від комах “Owadex” (Польща)	поверхнево-активні речовини
3	Засіб для чищення дошки приладів Black Dashboard Cleaner (Lemon, Cherry) (Канада)	суміш вуглеводнів, добавки
4	Пінка для чищення скла, яка запобігає запотіванню Armashine Liquid Cleaner (Канада)	ізопропанол, бутоксиетанол, добавки
5	Відновлювач лакованого покриття Paint and Fiberglass Reconditioner (Канада)	продукти дистиляції нафти, мінеральна олива, віск, добавки
6	Засіб по догляду за шкірою та шкірозамінником Armashine Protectant (Канада)	вуглеводні, силікон, добавки
7	Засіб для чищення хрому і алюмінію Chrom and Aluminium Metal Polish (Канада)	ізопропанол, кислота, добавки
8	Універсальний засіб для чищення Multi Kleen (Канада)	натрієва сіль метакремнієвої кислоти, бутоксиетанол, добавки
9	Рідкі засоби для оприскування і миття скла “ADWA-SIL”, “ADWA” (концентрат) (Польща)	етанол, етиленгліколь

Результати досліджень та їх обговорення.

Засоби для миття скла “Super Blysk” та рідини для усунення слідів від комах “Owadex” при внутрішньошлунковому введенні білим щурам в дозі 6000 мг/кг не викликали загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації. Після введення спостерігалось моторне збудження, подразнювальна дія. В умовах використання препарати в повітря робочої зони не поступають, тому експерименти з вивчення інгалаційної токсичності не проводились. Одно- та 5-кратне занурювання хвостів білих мишей у нативні речовини загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації не викликали за весь період спостереження. Видимих змін на шкірі не відмічено. Інокуляція 1 краплі препаратів в кон’юнктивальний мішок ока кролика викликала гіперемію – 2 бали, виділення – 2 бали, набряк – 2 бали.

Статичне 2-годинне затруєння білих мишей парами, що виділяються з засобу для чищення дошки приладів Black Dashboard Cleaner (Lemon, Cherry) при нормальних умовах, загибелі тварин не викликало. В клінічній картині спостерігались ознаки подразнення верхніх дихальних шляхів, зниження рухової активності. Внутрішньошлункове введення препарату білим щурам в дозі 6000 мг/кг не викликало загибелі тварин. Після введення препарату спостерігаються ознаки подразнювальної дії та незначне моторне збудження, надалі – слабка реакція на зовнішні подразники. Стан тварин нормалізувався упродовж доби (4 клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). Одно- та 5-кратне занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації не викликало за весь період спостереження. Видимих змін на шкірі хвостів не відмічено. Інокуляція 1 краплі препарату в кон’юнктивальний мішок ока кролика викликала виділення – 1 бал.

Пінка для чищення скла, яка запобігає запотіванню Armashine Liquid Cleaner в гострому пероральному досліді (білі щурі, в доза 10000 мг/кг) не викликала загибелі тварин. Після введення препарату спостерігаються ознаки подразнювальної дії та незначне пригнічення рухової активності. Стан тварин нормалізувався упродовж доби (4 клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). В процесі застосування препарату можливе надходження в повітря парів ізопропілового спирту та бутилового ефіру етиленгліколю. Вивчення інгалаційної токсичності препарату показало, що 2-годинне статичне затруєння білих мишей парами, що виділяються при нормальних умовах, не викликало загибелі тварин. В клінічній картині спостерігалось незначне пригнічення та симптоми подразнювальної дії. Стан тварин нормалізувався на протязі доби. Занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат (одно- та 5-кратно) загибелі тварин не викликало за весь період спостереження. Після експозиції тварини збуджені, труть лапами мордочки. Зі сторони шкірних покривів після 4-кратної експозиції спостерігалась гіперемія інтенсивністю 1-2 бали. Інокуляція 1 краплі препарату в кон’юнктивальний мішок ока кролика викликала гіперемію – 1 бал, виділення – 1 бал. Прогнозується слабо виражена кумулятивна активність.

В гострому досліді з внутрішньошлунковим введенням (білі щурі, доза 6000 мг/кг) відновлювач лакованого покриття Paint and Fiberglass Reconditioner не викликав загибелі тварин. Після введення препарату спостерігаються ознаки подразнювальної дії та незначне збудження. Надалі – рухова активність знижується, тварини збиваються в купки. Стан тварин нормалізувався упродовж доби (4 клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). Виходячи зі складу препарату, можна прогнозувати надходження в повітря в процесі застосування парів вуглеводнів аліфатичних насичених C12-C19. В експерименті по встановленню інгалаційної токсичності препарату (експозиція 2 години, однократно, статично, білі миші) загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації, за винятком незначного пригнічення, не відмічено. Стан тварин нормалізувався упродовж 4-5 год. після експозиції. Одно- та 5-кратне занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації не викликало за весь період спостереження. Зі сторони шкірних покривів після 3-кратного занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат спостерігалася гіперемія інтенсивністю 2 бали. Інокуляція 1 краплі препарату в кон'юнктивальний мішок ока кролика викликала гіперемію – 2 бали, виділення – 2 бали, набряк – 1 бал.

Засіб по догляду за шкірою та шкірозамінником Armashine Protectant при внутрішньошлунковому введенні білим щурам в дозі 10000 мг/кг не викликав загибелі тварин. Після введення препарату у експериментальних тварин спостерігаються ознаки подразнювальної дії та незначне збудження. Надалі рухова активність знижується, тварини збиваються в купки, очні щілини звужені. Стан тварин нормалізувався на протязі доби (4 клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). Експериментальне вивчення гострої інгалаційної токсичності препарату в умовах 2-годинного статичного затруєння білих мишей парами, що виділяються при нормальних умовах, не викликало загибелі тварин. В клінічній картині відмічені збудження та симптоми подразнювальної дії. Одно- та 3-кратне занурювання хвостів білих мишей в нативний препарат (час експозиції 2 години) загибелі тварин не викликало. Після експозиції спостерігається моторне збудження. Зі сторони шкірних покривів після 3-кратного занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат відмічено точкові крововиливи; у деяких тварин – некроз кінчиків хвостів. Інокуляція 1 краплі препарату в кон'юнктивальний мішок ока кролика викликала гіперемію – 3 бали, виділення – 3 бали, набряк – 4 бали.

Внутрішньошлункове введення універсального засобу для чищення Multi Kleen білим щурам в дозі 10000 мг/кг не викликало загибелі тварин. Після введення препарату спостерігаються ознаки подразнювальної дії та незначне пригнічення. Стан тварин нормалізувався упродовж доби (4 клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). 2-годинне статичне затруєння білих мишей парами, що виділяються з препарату при нормальних умовах, не викликало загибелі тварин. В клінічній картині спостерігалось незначне пригнічення та симптоми подразнювальної дії. Стан тварин

нормалізувався упродовж доби. Одно- та 5-кратне занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат загибелі тварин не викликало за весь період спостереження. Після експозиції тварини збуджені, труть лапами мордочки. Зі сторони шкірних покривів після 4-кратного занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат спостерігалась гіперемія інтенсивністю 1-2 бали. Інокуляція 1 краплі препарату в кон'юнктивальний мішок ока кролика викликала гіперемію – 1 бал, виділення – 1 бал.

Засіб для чищення хрому і алюмінію Chrom and Aluminium Metal Polish за параметрами гострої пероральної токсичності відноситься до 4 класу небезпеки за

ГОСТ 12.1.007-76. Після введення препарату білим щурам в дозі 10000 мг/кг спостерігаються ознаки подразнюючої дії та незначне пригнічення. Надалі тварини малорухомі, очні щілини звужені; залягають на живіт. Стан тварин нормалізувався упродовж 2-х діб. 2-годинне статичне затруєння білих мишей парами, що виділяються з препарату при нормальних умовах, не викликало загибелі тварин. В клінічній картині спостерігалось незначне пригнічення та симптоми подразнювальної дії. Стан тварин нормалізувався на протязі доби. Одно- та 5-кратне занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат загибелі тварин не викликало за весь період спостереження. Після експозиції тварини збуджені, труть лапами мордочки. Зі сторони шкірних покривів після 2-кратного занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат спостерігалась гіперемія інтенсивністю 1-2 бали; після 5-кратного занурювання – точкові крововиливи. Інокуляція 1 краплі препарату в кон'юнктивальний мішок ока кролика викликала гіперемію – 3 бали, виділення – 2 бали, набряк – 2 бали. Прогнозується слабо виражена кумулятивна активність.

2-годинне статичне затруєння білих мишей парами, що виділяються з рідких засобів для оприскування і миття скла “ADWA-SIL”, “ADWA” (концентрат) за нормальних умов, загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації не викликало. Внутрішньошлункове введення препаратів білим щурам в дозі 6000 мг/кг не викликало загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації. Після введення спостерігається моторне збудження, подразнювальна дія. Одно- та 5-кратне занурювання хвостів білих мишей у нативний препарат загибелі тварин та симптомів гострої інтоксикації не викликало за весь період спостереження. Видимих змін на шкірі не відмічено. Інокуляція 1 краплі препарату в кон'юнктивальний мішок ока кролика викликала гіперемію – 2 бали, виділення – 2 бали, набряк – 1 бал. Прогнозується слабо виражена кумулятивна активність. Можлива сенсibilізація організму.

За параметрами гострої пероральної токсичності всі препарати, що проходили експертизу, відносяться до 4 кл. небезпеки. Лише 25 % досліджених препаратів не викликали клінічних ознак гострої інгаляційної токсичності. 75 % препаратів виявили ознаки подразнювальної дії на

шкірні покриви, однак без клінічних проявів резорбції. Всі без виключення препарати володіють подразнювальною дією на слизові оболонки ока.

Висновки. Таким чином, зважаючи на результати експериментів, які свідчать про наявність подразнювальної дії препаратів на шкіру, при їх гігієнічній експертизі необхідно зосередити увагу саме на встановленні та поглибленому вивченню цих негативних проявів дії на організм.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Becalski A. Methanol exposure to car occupants from windshield washing fluid: a pilot study / Becalski A, Bartlett KH. // *Indoor Air* – 2006. – Apr;16(2). – P. 153-157
- 2 Investigation of volatile organic compounds and phthalates present in the cabin air of used private cars / O Geiss , S Tirendi , J Barrero-Moreno, D Kotzias // *Environ Int.* – 2009 -Nov;35(8) – P. 1188-1195.
- 3 Hayes A.W., ed. *Principles and Methods of Toxicology*. – 2nd ed. New York: Raven Press, 1989.
- 4 Lim K.S., and all. Ametod for the watnation of comulation and tolerance Bei the determination of acute and subschiranie median effective doses // *Archives Intern.Pharmacodynam.*-1963.-Vol.130.-P.336-353
- 5 NHMRC 1993. Volatile Organic Compounds in Indoor Air, Report of 155th session, June, Canberra. Seifert B. Regulating indoor air. In: Walkinshaw, D.S.(ed), *Indoor Air '90*
- 6 Pluschke P. 2004. Indoor air pollution *The Handbook of Environmental Chemistry, Volume 4 Air pollution PartF* (Hutzinger, O, Editor-in-chief) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany
- 7 Западнюк М.П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. —Киев: Высшая школа, 1983. —878 с.
- 8 Методические указания по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи.-М.,1979.-12с.
- 9 Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны: № 2163-80: Утв. Гл. Гос. сан. врачом СССР 04.04.80. – М., 1980. – 20 с.
- 10 Трахтенберг И.М. Проблема нормы в токсикологии. – М.: "Медицина", 1991. -208 с.

СРЕДСТВА ПО УХОДУ ЗА АВТОМОБИЛЕМ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ ФАКТОРОВ ОПАСНОСТИ В САЛОНЕ АВТОМОБИЛЯ

В.А. Туркина, И.Б. Паздерская

Проведена первичная токсикологическая оценка 9 видов средство по уходу за автомобилем. Определены основные показатели безопасности данных препаратов, которые необходимо контролировать в ходе регламентационных работ данного вида продукции.

Ключовые слова: *первичная токсикологическая оценка, средства по уходу автомобилем*

CAR MAINTENANCE AGENTS AS A COMPONENT OF HAZARD IN THE CAR CENTERS

V.A. Turkina, I.B. Pazders'ka

A number of studies has been performed to assess the primary toxicity of 9 different car maintenance agents. The key safety indicators of those agents have been defined which must be respected during maintenance works to ensure better safety of the employees.

Keywords: *assessment of primary toxicity, car maintenance agents.*

НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТІВ В ОРГАНІЗМ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ДОБОВИМИ РАЦІОНАМИ ХАРЧУВАННЯ

В.І. Федоренко, Л.М. Кіцула

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів*

Визначено вміст нітратів у добових раціонах харчування дітей дошкільного віку розрахунковим та лабораторним методами. Оцінено рівні трансаліментарного надходження нітратів в організм дітей та вплив на стан здоров'я. Розраховано рівняння регресії вмісту МГ у крові (y) на вміст нітратів у сечі (x): $y = 0,1880x - 4,2709$.

Ключові слова: діти дошкільного віку, раціони харчування, нітрати, метгемоглобін.

Проблема дії нітратів на організм людини та забруднення ними води і харчових продуктів добре відома з другої половини ХХ століття [1,2]. Основним механізмом дії нітратів (нітритів) є утворення метгемоглобіну (МГ) у крові. Установлено, що надходження 20 мг нітратів в організм спричинює утворення 2 % метгемоглобіну [3]. Рівень метгемоглобіну у крові дітей 3-7 років у нормі повинен становити 1,1 % від загального гемоглобіну [4], але не перевищувати 2 % [2, 3]. Рівень нітратів у сечі в нормі не повинен перевищувати 30 мг/л. Ознаками отруєння нітратами і нітритами вважають вміст метгемоглобіну у крові вище, ніж 5 % від загального гемоглобіну, а нітратів у крові і сечі не менше 100 мг/л [5]. За даними Ф.Н. Субботина [6] у дітей дошкільного і шкільного віку при вмісті метгемоглобіну у крові понад 5 % (іноді до 15 %) спостерігається “безсимптомна” метгемоглобінемія за відсутності об'єктивних симптомів, зокрема синюшності слизових і шкірних покривів, збільшення частоти дихання.

Надходження нітратів з добовими раціонами дітей коливається у широких межах і залежить від сезонів року, кількості нітратів у продуктах рослинництва, кулінарної обробки тощо. В Україні фактичне надходження нітратів з їжею залежно від пори року становить для дітей віком 1-3 років від 38,2 мг/добу до 54,8 мг/добу, для дітей віком 4-6 років – від 56,3 мг/добу до 125 мг/добу [7]. Найбільш значне надходження нітратів в організм дітей дошкільних установ відбувається за рахунок капусти (1,9-2,4 мг/кг маси тіла) і буряка (1,5-2 мг/кг маси тіла) [8]. В Україні розроблена уніфікована система контролю за нітратами, а також їх гранично допустимі рівні в овочевій продукції [7].

На жаль, в останні роки у фахових виданнях зустрічається менше публікацій присвячених проблемі нітратів і їх надходженню в організм з харчовими продуктами. На перший погляд, ситуація складається таким чином, що нітратна проблема на сьогодні не є пріоритетною. Проте

“...азотные минеральные удобрения являются эколого-гигиенически значимым антропогенным фактором, который может существенно изменять качество окружающей среды и сельскохозяйственной продукции и тем самым оказывать негативное влияние на здоровье населения и представлять реальную опасность для нынешнего и последующих поколений” [9]. Залишається проблема забруднення нітратами води колодязів сільської місцевості, де гранично допустима концентрація (ГДК) інколи перевищена у 3-4 рази.

Мета роботи – на основі гігієнічної оцінки трансаліментарного надходження нітратів в організм дітей дошкільного віку організованих колективів обґрунтувати заходи профілактики їхньої негативної дії.

Матеріали та методи досліджень. З метою аналізу нормативного забезпечення хімічної безпеки харчування дітей проведено розрахункове вивчення надходження нітратів в організм дітей з рекомендованими наборами харчових продуктів для 4- і 3-разового харчування, розрахунковим методом, виходячи з чинних максимально допустимих рівнів (МДР) у харчових продуктах. Поряд з цим проведено аналогічний розрахунок, виходячи з фактичного набору продуктів за меню-розкладками. При оцінці фактичної добової дози нітратів для дітей віком 4 і 5-6 років виходили з

маси тіла 15 і 20 кг відповідно. Паралельно визначали вміст нітратів у дублікатах добових раціонів харчування дітей лабораторним методом. Вплив нітратів на організм дітей вивчали шляхом визначення у сечі вмісту нітратів, у периферичній крові вмісту метгемоглобіну [104]. Опрацювання отриманих результатів проведено за загальноприйнятими математико-статистичними методами.

Результати та їхнє обговорення. Оцінка надходження нітратів з рекомендованим та фактичними наборами продуктів за меню-розкладками розрахунковим методом показала, що виходячи із офіційно затверджених допустимих рівнів нітратів і рекомендованого набору продуктів рослинного походження, молока і молочних продуктів (у перерахунку на молоко), їхнє надходження становить близько 125 мг. З урахуванням коефіцієнта біологічної еквівалентності “їжа-вода” – 1,25 [10, 11] це дорівнює 100 мг. Якщо виходити з допустимої добової дози (ДДД) для нітратів 5 мг/кг маси тіла та урахуванням кількісного співвідношення надходження за рахунок води і продуктів рослинного походження (1,5:3,5), допустиме добове надходження (ДДН_п) нітратів, що надходять лише з продуктами для дитини масою тіла 15 кг і 20 кг не повинно перевищувати відповідно 52,5 і 70 мг за добу. Отже, кількість нітратів, що могла б надходити з рекомендованим раціоном за умови чинних допустимих рівнів, перевищує ДДН_п для дітей 4 років у 2 рази, 5-6 років – у 1,5 рази.

Аналіз вибірових меню-розкладок свідчить про істотні коливання добового надходження нітратів у різні дні та пори року, що залежить передусім від кількості овочів у раціоні, оскільки 80 % нітратів надходить саме з ними. Середній розрахунковий вміст нітратів у добових раціонах становив 56,6 мг при мінімальних і максимальних значеннях відповідно

13,6-130,3 мг (табл. 1). У разі максимального розрахункового значення вмісту нітратів ДДН буде перевищено в 1,7 раз для дітей масою тіла 15 кг навіть за умови урахування коефіцієнта біологічної еквівалентності. Розрахункові мінімальні надходження зумовлені малою кількістю овочів у раціонах.

Таблиця 1

Оціночне добове надходження і добові дози нітратів за меню-розкладками у дитячих установах м. Львова

Дитяча дошкільна установа, ДДУ	Надходження мг/добу			Доза, мг/кг маси тіла	
	Min	Max	M	За Max	За M
№ 1	13,6	89,7	49,2	4,5	2,5
№ 2	16,4	73,1	54,5	3,7	2,7
№ 3	17,2	62,9	33,3	3,1	1,7
№ 4	19,0	130,3	79,8	6,5	4,0
№ 5	19,4	82,3	45,5	4,1	2,3
№ 6	20,5	98,2	61,8	4,9	3,1
№ 7	22,5	33,7	28,4	1,7	1,4
№ 8	22,7	51,5	35,6	2,5	1,8
№ 9	30,8	99,8	72,1	4,9	3,6
№ 10	37,1	107,8	74,8	5,4	3,7
№ 11	33,2	109,4	74,5	5,5	3,7
№ 12	53,8	98,5	70,6	4,9	3,5
У середньому			56,6	4,3	2,8

За даними лабораторних досліджень дублікатів раціонів середні значення фактичного надходження нітратів в організм дітей у різних дитячих установах коливалися в межах 12,5 – 33,4 мг/добу, в окремих раціонах максимальний рівень становив 115,4 мг/добу, мінімальний – 9,8 мг/добу. Середньорічні показники коливалися від 14,3 мг/добу до 30,4 мг/добу. Спостерігалось зниження добового надходження нітратів з раціонами харчування в останні роки дослідження майже у 2 рази. Зниження вмісту нітратів у раціонах, ймовірно, зумовлено їх втратою при кулінарній обробці продуктів і можливим зниженням використання мінеральних добрив, а звідси і зниженням вмісту нітратів у продуктах. Фактичні добові дози, виходячи із середніх значень добового надходження нітратів, складали 0,5-3,4 мг/кг маси тіла для 5-6-річних дітей і 0,7-4,6 мг/кг маси тіла для 4-річних дітей. Проте в окремі пори року за максимальними значеннями добового надходження нітратів фактична доза інколи дорівнювала 5,8-7,7 мг/кг маси тіла. Узагальнені фактичні дози (сезонні і річні) наведено у табл. 2. Вони складають від ДДД_п для дітей 5-6 років 20-45,7 %, для дітей 4 років – 30-60 %.

Отже, надходження нітратів з добовими раціонами харчування у дитячих установах не перевищує допустиме. Окремі фактичні перевищення вимагають диференційованого підходу до оцінки зв'язків трансліментарного нітратного навантаження в окремих дитячих установах з показниками здоров'я дітей.

Таблиця 2

Вміст нітратів ($M \pm m$, мг) у добових раціонах харчування дітей ДДУ м. Львова за даними лабораторних досліджень та розрахункові фактичні добові дози для дітей (мг/кг маси тіла) при 4- і 3-разовому харчуванні

Зима*	Весна*	Осінь*	У середньому за рік
<i>м. Львів (4-разове харчування)</i>			
$\frac{16,6 \pm 2,0}{0,8(1,1)}$	$\frac{14,8 \pm 1,5}{0,7(0,9)}$	$\frac{14,9 \pm 1,6}{0,7(0,9)}$	$\frac{15,4 \pm 1,7}{0,8(1,0)}$
<i>м. Львів (3-разове харчування)</i>			
$\frac{12,2 \pm 0,4}{0,6(0,8)}$	$\frac{11,9 \pm 0,8}{0,6(0,8)}$	$\frac{12,0 \pm 1,1}{0,6(0,8)}$	$\frac{12,0 \pm 0,8}{0,6(0,8)}$
<i>Львівська область (3-разове харчування)</i>			
$\frac{14,3 \pm 1,9}{0,7(0,9)}$	$\frac{12,9 \pm 0,9}{0,6(0,8)}$	$\frac{10,6 \pm 0,4}{0,5(0,7)}$	$\frac{12,6 \pm 1,1}{0,6(0,8)}$

Примітка. *У чисельнику – вміст нітратів в раціонах, у знаменнику – фактична добова доза для дітей 5-6 років, в дужках – для дітей 4 років.

Середній рівень нітратів у сечі обстежених дітей становив 23 мг/л, що менше, ніж при гострому отруєнні нітратами, але не виключає стану на межі норми і патології. При виявлених коливаннях вмісту нітратів від 15 мг/л до 50 мг/л у 53,5 % дітей він перевищував 30 мг/л. Зі зменшенням кількості нітратів в раціонах, у сечі дітей середній їх вміст коливався від 8,1 мг/л до 16,2 мг/л, при цьому кількість дітей із вмістом нітратів 30 мг/л становила відповідно 10 %.

Вміст МГ (% до загального гемоглобіну) у крові обстежених дітей однієї із дитячих базових установ, коливався у досить широких межах – від 0 % (у 50,8 % обстежених дітей) до 14,9 % максимально: на рівні 1% від загального гемоглобіну – у 23,7 % дітей, на рівні 1-2 % – у 6,8 % дітей, вище 2 % – у 18,7 % обстежених дітей (нормою вважається до 1,5-2 % МГ). Остання група дітей очевидно, підлягає поглибленому клінічному обстеженню.

Рівень нітратів у сечі достатньо адекватно відображає рівень МГ у крові. З огляду на це нами виведено рівняння регресії вмісту МГ у крові (у) від вмісту нітратів у сечі (х), яке має вигляд: $y = 0,1880x - 4,2709$. Формально за цим рівнянням 2 % МГ у крові має утворитися у разі вмісту нітратів у сечі на рівні 33 мг/л, а 5-6 % МГ – у разі 49-54 мг/л. Однак не у всіх дітей з таким рівнем нітратів у сечі насправді є підвищений рівень МГ. Тому підвищений вміст МГ у 18,7 % обстежених дітей можна пов'язувати не лише з надходженням нітратів з їжею (фактична добова доза нітратів є нижчою, ніж допустима), а й як загальний механізм токсичної дії ксенобіотиків [12]. Воно, зокрема, може бути зумовлене дією свинцю, прийомом лікарських препаратів – барбітуратів, аспірину, зниженням активності метгемоглобінредуктази. Утворення МГ спостерігається при

захворюваннях дихальної системи, анеміях та інших соматичних захворюваннях, що супроводжуються підвищенням рівня ендogenous окислювальних агентів.

Висновки. Отримані нами результати свідчать про зниження нітратів у добових раціонах харчування дітей. Однак зниження нітратів у раціонах дітей дошкільних установ м. Львова не свідчить про відсутність самої проблеми надходження нітратів в організм дітей та належного нормативного захисту. На сьогодні при обґрунтуванні допустимих рівнів нітратів не враховується комбінована дія нітратів і нітритів, котрі також присутні у харчових продуктах. Окрім того, для нітратів у харчових продуктах, за винятком їх застосування як харчової добавки до ковбасних виробів, допустимі рівні не розроблено. Ці питання потребують подальшого вивчення.

Підвищення вмісту МГ у 18,7 % обстежених дітей не можна пов'язувати лише із надходженням нітратів з їжею (фактична добова доза нітратів є нижчою, ніж допустима), а слід розглядати як загальний механізм токсичної дії ксенобіотиків.

Для виявлення екологічного впливу на організм дітей доцільно проводити визначення у крові вмісту метгемоглобіну, по можливості у сечі – вмісту нітратів. Для орієнтовного розрахунку вмісту метгемоглобіну у крові за наявності вмісту нітратів у сечі використовувати виведене нами рівняння регресії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ажица Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 3. – С. 131-149.
2. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Совмест.изд. Программы ООН по окружающей среде и Всемир. орг. здравоохранения. – Вып. 5: Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения, 1981. – 246 с.
3. Раманускайте М.Б., Пташескас Д.Р., Красильщиков Д.Г. Особенности отравления детей нитратами // Педиатрия. – 1990. – № 4. – С. 62-65.
4. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров'я, 1987. – 160 с.
5. Расследование, диагностика и лечение пищевых отравлений нитратами и нитритами: Методические указания № 4220-86. – М., 1986. – 17 с.
6. Субботин Ф.Н. Нитратно-нитритная метгемоглобинемия и ее профилактика в СССР // Метгемоглобинемия различных этиологий: Тезисы докладов первой научн. конф. по метгемоглобинемии. – Л., 1971. – С. 43-45.

7. Циганенко О.І. Еколого-гігієнічна система охорони здоров'я населення України від негативного впливу нітратів харчових продуктів: Автореф. дис... д.мед.н.: 03.00.16 / Укр. наук. гігієнічний центр. – К., 1994. – 37 с.
8. Гигиеническая оценка нитратной нагрузки в детском дошкольном учреждении / Н.П.Гребняк, В.Д.Ванханен, Т.А.Выхованец, Л.В. Гребняк // Вопросы питания. – 1995. – № 5. – С. 28-30.
9. Великий В.И., Мудрый И.В. Аспекты гигиенического применения азотных минеральных удобрений в сельском хозяйстве // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 4 (11) – С. 55-58.
10. Митченков В.Т. О токсичности нитратов пищи // Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов: Тезисы докладов респ. симпоз. – Таллин, 1980. – С. 102-106.
11. Нагорный П.А. Комбинированное действие химических веществ и методы его гигиенического изучения. – М.: Медицина, 1984. – 184 с.
12. Федоренко В.І., Кіцула Л.М. Гігієнічна оцінка надходження нітратів в організм дітей з добовими раціонами харчування // Практична медицина. – 1997. – № 5-6. – С.98-101.
13. Тиунов Л.А., Жуков В.Г., Иванова В.А. Токсические метгемоглобинемии (обзор) // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 12. – С. 41-44.

ПОСТУПЛЕНИЕ НИТРАТОВ В ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С СУТОЧНЫМИ РАЦИОНАМИ ПИТАНИЯ

В.И. Федоренко, Л.М. Кицула

Определено содержание нитратов в суточных рационах питания детей дошкольного возраста расчетным и лабораторным методами. Оценено уровни трансаиментарного поступления нитратов в организм детей и влияние на состояние здоровья. Рассчитано уравнение регрессии содержания метгемоглобина в крови (y) на содержание нитратов в моче (x): $y = 0,1880x - 4,2709$.

Ключевые слова: *дети дошкольного возраста, рационы питания, нитраты, метгемоглобин.*

THE NITROGEN IN THE BODY OF PRESCHOOL CHILDREN WITH DAILY DIET

V.I. Fedorenko, L.M. Kitsula

Determined nitrate content in daily diets of preschool children calculated and laboratory methods. By a wide transalimentary intake of children and the impact on their health. Calculated regression equation GM content in the blood (y) for nitrate content in the urine (x): $y = 0,1880 x - 4,2709$.

Keywords: *preschool children, ration of nutrition, nitrate, methaemoglobine.*

САНІТАРНО–ХІМІЧНІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕКСТИЛЬНИХ ВИРОБІВ

О.В. Шамлян, І.Б. Паздерська, Т.А. Альохіна

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м Львів*

Проведений санітарно-хімічний та токсикологічний аналіз різнокольорових текстильних виробів. Виявлено невідповідність нормативним показникам.

Ключові слова: текстильні вироби, важкі метали, формальдегід, токсикологічна оцінка.

Вступ. Проблема міграції хімічних речовин з текстильних виробів є актуальною при проведенні їх санітарно-епідеміологічної експертизи. В умовах безпосереднього контакту з людиною (висока вологість простору, потовиділення) відбувається розчинення та всмоктування речовин, які мігрують з тканин. Відомо, що в складі текстильних виробів можуть бути замаслювачі, аппрети, пластифікатори, антистатики, антипірени, барвники та ін. [1]. Характер дії таких речовин може бути місцевим, загальнотоксичним, сенсibilізуючим (алергічним).

В ДСТУ 4239:2003 [2], який повністю відповідає міжнародним стандартам “Око-Tex Standart 100 – Око-Tex Standart 116” в частині показників екологічної безпеки текстильних та шкіряних матеріалів і виробів побутового призначення, регламентується допустимий рівень шкідливих речовин. Зокрема кислотність водної витяжки зразків постільної білизни повинна знаходитися в межах рН 4,0-7,5. Це зумовлене тим, що для шкіри людини характерне рН 4,5-5,5 (ізоелектрична точка) [3]. Для надання перманентного ефекту тканин (забарвлення, формостійкості, гідрофобності та ін.) застосовують формальдегідовмісні препарати, таким чином текстильний препарат перетворюється в “депо” формальдегіду, який, потрапляючи на шкіру, подразнює слизові оболонки, та володіє сенсibilізуючою дією [4]. Формальдегід в дослідях на плодовій мушці (*Drosophila melanogaster*) виявив мутагенну активність, що зумовлена безпосереднім впливом на ДНК, блокадою аміногруп в структурі генних протеїнів. Не виключений гонадотоксичний та ембріотропний ефекти формальдегіду. Азобарвники, які застосовуються для фарбування текстильних волокон, зумовлюють забарвлення модельних середовищ та шкіри, здатні розкладатись з утворенням більш токсичних амінів та викликають віддалені наслідки у вигляді ембріотоксичного та мутагенного ефектів, у деяких випадках уражають кров [5, 6].

Мета дослідження. Проведення санітарно-хімічної, токсикологічної експертизи текстильних виробів з дослідженням стійкості забарвлення до води та середовища, що імітує піт, до механічного вологого тертя, визначення міграції вільного формальдегіду, хлорорганічних сполук, важких металів, кислотність (pH) водної витяжки виробів (7,8).

Матеріали та методи досліджень. У роботі використовувалися текстильні вироби, зокрема білизна чорного кольору (Туреччина), постільна білизна темних кольорів (Пакистан), дитячий одяг інтенсивно червоного та жовтого забарвлення (Польща), джинси чорного та темносинього кольору (Туреччина), чорний устілковий матеріал для взуття (Китай).

Визначення показників якості проводили за допомогою газо-рідинної хроматографії (хлорорганічні сполуки), фотометрії (формальдегід, хром), вольтамперометрії (свинець, мідь, кадмій). Для визначення міграції токсичних речовин в модельних середовищах, взірці текстильних виробів витримували в дистильованій воді на протязі 6 годин при 37°C, співвідношення ваги виробу до об'єму рідини становить 1г : 10 мл.

Під час токсикологічного дослідження враховували ймовірність поступлення шкідливих речовин в організм через шкірні покриви. В дослідах на тваринах (морські свинки, кролики) досліджували вплив водних витяжок та апплікацій виробів на поверхню шкіри, подразнювальну дію витяжок на слизову оболонку ока тварини.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що забарвлення досліджуваних взірців текстильних виробів є нестійким до дії води, до середовища яке імітує піт та до механічного вологого тертя. Під час експозиції в дистильованій воді з'являється інтенсивне забарвлення в залежності від кольору зразка, який переважає. Зменшення інтенсивності забарвлення розчинів, pH та міграції формальдегіду відбувається лише після третього прання в нейтральних миючих засобах. Міграція хімічних речовин з представлених взірців зберігається після 6-7 прання. Десятикратні апплікації шматочків зразків на попередньо депільовану ділянку бокової поверхні тулуба морських свинок (площа 5 x 5 см) не призводили до видимих змін на шкірі, за винятком забарвлення, яке змивається виключно за допомогою миючих засобів. При інокуляція 1 краплі водної витяжки з досліджуваних виробів в кон'юнктивальний мішок ока кроля не спостерігається симптомів подразнювальної дії на слизову оболонку ока тварини.

Результати визначення міграції токсичних речовин в водних витяжках текстильних виробів після 3 прання наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати санітарно-хімічних досліджень текстильних виробів

№ п/п	Назва показника	Білизна чорного кольору (Туреччина)	Постільна білизна темно червона (Пакистан)	Джинси темносині чорні (ТУРЕЧЧИНА)	Устілка для взуття чорного кольору (Китай)	Дитячий одяг яскравих червоного, жовтого кольорів (Польща)	Гігієнічні нормативи згідно ДСТУ 4239:2003
1	рН водної витяжки виробів	8,0-8,5	8,0	8,5-8,7	8,3	7,0	4,0-7,5
2	Формальдегід, мкг/г	75,0-80,0	85,0	90,0-95,0	90,0	15,5-20,0	75*/20**
3	Свинець, мг/кг	0,005	0,01	0,005-0,01	0,01	<0,001	1,0 /0,2
4	Кадмій, мг/кг	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,1
5	Хром (ІІІ), мг/кг	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	2,0/1,0
6	Мідь, мг/кг	0,03-0,04	0,03	0,02-0,03	0,03	0,02-0,03	50,0/5,0
7	Хлор-органічні сполуки, мг/кг	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	Не дозв.

* – показник для текстильних виробів загального призначення,

** – показник для текстильних виробів для дітей

Відповідно до табл. 1 у всіх досліджуваних зразках перевищує норму рН водних витяжок. Для зменшення відповідного чинника необхідна попередня обробка текстильних виробів, зменшення кількості та заміна барвника. Поряд з тим на кислотність витяжок впливає і наявність розчинників та формальдегіду, концентрація якого у досліджуваному матеріалі наближається до граничнодопустимої або перевищує її (крім дитячого одягу (Польща). На нашу думку, виробникам слід приділити увагу поставленій проблемі, оскільки досліджувані матеріали безпосередньо контактують із шкірою людини та можуть призвести до негативних наслідків для здоров'я.

Висновок. Представлені на дослідження різнокольорові взірці текстильних виробів не відповідають вимогам діючих в Україні нормативних документів за показниками стійкості забарвлення до механічного вологого тертя, до дії води, міграції формальдегіду, барвників та значення рН. Для попередження негативного впливу вищенаведених чинників, необхідно в інформації для споживача, на товарних ярликах, пам'ятках крім обов'язкових даних про текстильний виріб (волокнистий склад, призначення) додавати інформацію про обов'язкове ретельне прання перед початком використання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кричевский Г.Е. / Химическая технология текстильных материалов / Г.Е. Кричевский. – М.:МГУ, 2001 С. 246-290
2. ДСТУ 4239:2003. “Матеріали та вироби текстильні і шкіряні побутового призначення. Основні гігієнічні вимоги. – К.:НСУ Вид. Держспоживс. України, 2004.
3. Семак Б.Д. / Сучасні технології заключної обробки текстильних матеріалів, що забезпечують їх конкурентноздатність / Б.Д. Семак, М.І. Поліщук., М.І. Ксенжук. – Легка промисловість, 2003. – С. 56-57.
4. Лазарева Н.В, Левина Е.Н. / Вредные вещества в промышленности / Н.В. Лазарева, Е.Н. Левина. – Л.:Химия, 1976.- С. 505-508.
5. Hunger K./ Toxigology and Toxicological Testing of Colorants, Review of Progres in Coloration / K. Hunger. – V, 2005.- P.76-91.
6. Нікуліна Г.Н. Особливості токсикодинаміки аніонних азобарвників та обґрунтування принципів їх гігієнічного нормування: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня канд.хім.наук: / Нікуліна Г.Н. Київ, 1977.
7. ДСТУ 4239:2003 «Матеріали та вироби текстильні і шкіряні побутового призначення» (охоплює тривкість барвників)
8. ГОСТ 25617-83 «Ткани и изделия льняные, полульняные, хлопчатобумажные и смешанные. Методы химических испытаний.

САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКОЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕКСТИЛЬНЫХ ИЗДЕЛИЙ

Е.В. Шамлян, И.Б. Паздерская, Т.А. Алехина

Проведен санитарно-химический и токсикологический анализ разноцветных текстильных изделий. Выявлено несоответствие нормативным показателям.

Ключевые слова: *текстильные изделия, тяжелые металлы, формальдегид, токсикологическая оценка.*

SANITARY AND TOXICOLOGY ESTIMATION OF FABRIC ARTICLES

O.V. Shamljan, I.B. Pazderska, T.A. Alyochina

Investigation of colorant fabric articles represented that some of this are of the most problem in the sanitary and toxigology relation.

Keywords: *textiles, heavy metals, formaldehyde, toxicological evaluation.*

РІВЕНЬ МІНЕРАЛЬНИХ АЗОТВМІСТИМИХ РЕЧОВИН У ПИТНІЙ ВОДІ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Л.П.Шевчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

Проведено визначення вмісту азотвмістих сполук у питній воді Львівської області. Період досліджень – листопад 2011-лютий 2012р. Встановлено, що гігієнічним нормативам відповідає вода з мережі централізованого постачання.

Ключові слова: питна вода, азотвмістимі сполуки, централізоване водопостачання.

Вступ. Однією з гострих проблем нашого часу є неконтрольоване забруднення навколишнього середовища, в тому числі питних водних ресурсів. Гігієнічне значення води визначається, перш за все, фізіологічною потребою людини. Жителі Львівської області (як і інших регіонів) отримують питну воду не тільки з систем централізованого водопостачання, а й з підземних джерел (колодязів та свердловин). Саме в них можуть накопичуватися небезпечні для організму людини токсичні речовини.

Мінеральні азотвмістимі сполуки, а саме: аміак і іони амонію, нітрити і нітрати можуть негативно впливати на здоров'я людини,. Основними джерелами поступлення цих речовин є штучна мінералізація ґрунту, відходи промислового виробництва і стічні води. Вживання води із підвищеним вмістом нітратів призводить до розвитку водно-нітратної метгемоглобінемії. Вона виникає при концентрації нітратів у воді більше 50 мг/дм³. Але найбільша небезпека підвищеного вмісту нітратів в організмі людини полягає в здатності нітратів під впливом відновників в організмі перетворюватися в нітрити, які беруть участь в реакції нітрозуювання амінів і амідів з утворенням нітрозосполук, що володіють канцерогенною та мутагенною дією.

Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною, регламентовані Українським законодавством, що говорить про необхідність контролю рівня мінеральних азотвмістих речовин у питній воді різних регіонів країни.

Мета досліджень: визначення вмісту мінеральних азотвмістих сполук у питній воді Львівської області з різних джерел водопостачання.

Матеріали та методи дослідження: досліджувались проби води, відібрані з різних джерел водопостачання у Львівській області, а також проби води з водогінної мережі різних районів міста. Відбір проб здійснювали згідно з ГОСТ 24481-80 в інертну тару. Дослідження вмісту аміаку і солей амонію (сумарно), нітритів проводили фотометрично згідно

з ГОСТ 4192-82 (чутливість методу: NH_3 , NH_4^+ – 0,05 мг/дм³; NO_2 – 0,003 мг/дм³); визначення вмісту нітратів проводили фотометрично згідно з ГОСТ 18826-73 (чутливість методу – 0,1 мг/дм³).

Результати та їх обговорення.

Вміст мінеральних азотвмістимих сполук згідно з вимогами ДСанПіН 2.2.4-171-10 “Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною” регламентовано в наступних межах (мг/дм³):

- Аміак та іони амонію – $\leq 0,5$ (для водопровідної води); $\leq 2,6$ (для води з колодязів та каптажів джерел);
- Нітроти – $\leq 0,5$ (для водопровідної води); $\leq 3,3$ (для води з колодязів та каптажів джерел);
- Нітроти – $\leq 50,0$;

Результати, які були отримані при проведенні досліджень, показали, що їх перевищення значень в більшості випадків є у воді, яка не проходить спеціальної обробки (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст мінеральних азотвмістимих сполук у воді з джерел, колодязів та свердловин на території Львівщини

№п/п	Місце відбору проби	Аміак, іони амонію (сумарно)		Нітроти		Нітроти	
		Виміряні величини, мг/дм ³	Кратність перевищення, рази	Виміряні величини, мг/дм ³	Кратність перевищення, рази	Виміряні величини, мг/дм ³	Кратність перевищення, рази
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Пустомитівський р-н, с. Сокільники, колодязь 9 м	<0,05	–	<0,003	-	39,0	0,78
2	м. Рудно, джерело	<0,05	-	<0,003	-	40,0	0,8
3	м. Рудно, криниця	<0,05	-	0,48	0,15	115,0	2,3
4	м. Рудно, св. 45 м	<0,05	-	<0,003	-	<0,1	-
5	Пустомитівський р-н, с. Чишки, св. 45 м	1,5	0,58	0,024	0,01	<0,1	-
6	м. Дубляни, колодязь	1,5	0,58	<0,003	-	185,0	3,7
7	с. Муроване, артезіанська свердловина.	1,78	0,68	0,059	0,02	<0,1	-

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
8	с. Підбірці, артезіанська св.	<0,05	-	0,9	0,27	<0,1	-
9	с. Брюховичі, св. 74 м	3,5	1,35	0,02	0,01	<0,1	-
10	с. Брюховичі, св. 40 м	0,9	0,35	<0,003	-	3,6	0,07
11	сmt. Куликів, артезіанська св.	2,5	0,96	<0,003	-	<0,1	-
12	Буський р-н, с. Теребеже, колодязь	<0,05	-	<0,003	-	59,0	1,18
13	м. Львів, Глинянський тракт, джерело	<0,05	-	0,11	0,03	68,0	1,36
14	Городоцький р-н, с. Долиняни, колодязь	<0,05	-	2,6	0,79	12,5	0,25
15	р-н Підзамче, джерело	<0,05	-	<0,003	-	90,0	1,8
16	Жовківський р-н, с. Ситихів св.55 м	0,115	0,04	<0,003	-	<0,1	-
17	Сокальський р-н, с. Добрячин, св.60м	1,9	0,73	<0,003	-	<0,1	-
18	Радохівський р-н, с. Витків, колодязь	<0,05	-	<0,003	-	51,3	1,026

Як видно з таблиці 1, у воді з колодязів та джерел перевищення вмісту нітратів виявлено у 33 % проб, перевищення вмісту аміаку і іонів амонію – у 5,5 % проб, перевищення нітритів – не відмічено. Вміст нітратів, близький до значення гігієнічного нормативу, виявлено у 16,7 % проб, аміаку та іонів амонію – у 27,7 % проб, нітритів – у 5 % проб.

Таблиця 2

Вміст мінеральних азотвмістимих сполук у воді з систем централізованого постачання м. Львова і Львівської області.

№п/п	Місце відбору проб	Аміак, іони амонію (сумарно)		Нітроти		Нітрати	
		Виміряні величини, мг/дм ³	Кратність перевищення, рази	Виміряні величини, мг/дм ³	Кратність перевищення, рази	Виміряні величини, мг/дм ³	Кратність перевищення, рази
1	2	3	4	5	6	7	8
1	м. Львів, Шевченківський р-н, вул. Селянська	<0,05	-	<0,003	-	8,2	0,16
2	м. Львів, Франківський р-н, вул. Наукова	<0,05	-	<0,003	-	4,7	0,09

1	2	3	4	5	6	7	8
3	м. Львів, Залізничний р-н, вул. Шевченка	0,2	0,4	<0,003	-	7,05	0,14
4	м. Львів, Сихівський р-н, пр. Черв.Калини	1,5	3,0	<0,003	-	<0,1	-
5	м. Львів, Личаківський р-н, вул. Медової Печери	<0,05	-	<0,003	-	4,0	0,08
6	м. Львів, Сихівський р-н, вул. Стрийська	<0,05	-	<0,003	-	<0,1	-
7	м. Львів, вул. Галицька	<0,05	-	<0,003	-	5,8	0,12
8	Кам'янка- Бузький р-н, с. Ст. Яричів	<0,05	-	<0,003	-	16,2	0,32
9	м. Дубляни	<0,05	-	<0,003	-	2,2	0,4
10	сmt. Щирець	<0,05	-	<0,003	-	0,8	0,02
11	м. Радехів	<0,05	-	<0,003	-	3,4	0,07

У воді з систем централізованого постачання м. Львова і області (табл. 2) аміак і іони амонію виявлено у 18 % проб, нітриту не виявлено ні в одній з проб, нітрати – 81,8 % проб. В одному випадку вода, відібрана за адресою – м. Львів, Сихівський р-н, пр. Черв. Калини, не відповідає гігієнічним вимогам за показником аміак та іони амонію сумарно.

Висновки.

1. У воді з джерел, колодязів та свердловин Львівщини виявлено перевищення вмісту нітратів (у 33% проб) та аміаку і іонів амонію (у 5,5% проб).

2. У воді з систем централізованого постачання Львівщини не виявлено перевищення вмісту нітратів, нітриту, перевищення вмісту аміаку виявлено лише у 1 пробі.

3. Отримані дані свідчать про необхідність запровадження і розвитку централізованого водопостачання у всі населені пункти Львівської області.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною: Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 2.2.4-171-10. Затверджено Наказом МОЗ України від 12.05.2010 № 400.
2. Вода питьевая. Методы определения содержания нитратов: ГОСТ 18826-73.- М.: Изд-во стандартов, 1984.- 54 с.
3. Вода питьевая. Методы определения минеральных азотсодержащих веществ: ГОСТ 4192-82.- М.: Изд-во стандартов, 1984.- 173 с.
4. Трухина М.Д. Стаття «Азотсодержащие соединения и их влияние на организмы». Московский педагогический государственный университет, газета "Химия", Издательский дом "Первое сентября".
5. Патики В.П., Макаренко Н.А., Моклячук Л.І. та ін. Агроекологічна оцінка мінеральних добрив та пестицидів: Монографія / За ред. В.П.Патики. – К.: Основа, 2005. – 300с

УРОВЕНЬ МИНЕРАЛЬНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ В ВОДЕ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.П. Шевчук

Проведено определение количества азотсодержащих соединений в питьевой воде Львовской области. Период исследований – ноябрь 2011-февраль 2012 г. Установлено, что гигиеническим нормативам отвечает вода из централизованной системы водоснабжения.

Ключевые слова: *питьевая вода, азотсодержащие соединения, централизованное водоснабжение.*

LEVEL OF MINERAL NITROGENOUS SUBSTANCES IN THE DRINKING WATER OF LVIV REGION

L.P. Shevchuk

Determination of content of nitrogenous connections is conducted in the drinking-water of the Lviv area. A period of researches is November 2011-February 2012. It is set that hygienical norms are answered by water from the centralized supply.

Keywords: *drinking-water, nitrogenous substances, centralized water-supply.*

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ СПОЛУК ФЛУОРУ

О.М. Щербина¹, Б.М. Михалічко¹, А.О. Бедзай², І.О. Щербина³

¹Львівський державний університет безпеки життєдіяльності, м. Львів

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів

³Управління охорони здоров'я, м. Львів

Запропоновані методики виявлення флуорид-іонів в розчинах і в повітрі шляхом поєднання фізико-хімічних методів аналізу з найбільш характерними хімічними реакціями для експрес виявлення токсичних сполук флуору, що потрапляють в атмосферу.

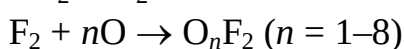
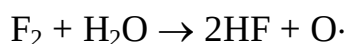
Ключові слова: токсичні сполуки флуору, аналіз, фізико-хімічні методи, якісні реакції

Вступ. Хіміко-токсикологічний аналіз широко використовується при наданні допомоги екологічній службі в боротьбі за чистоту гідро-, літо- і атмосфери, а також чистоти продуктів харчування, що суттєво впливають на здоров'я людей. Цей метод аналізу з успіхом може бути використаний і в пожежній справі, наприклад, для аналізу токсичних продуктів горіння флуорумісних сполук.

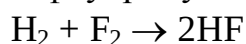
З огляду на це важливим є дослідження хіміко-токсикологічних характеристик як самого фтору, так і сполук флуору з застосуванням хімічних методів аналізу і подальшим використанням цих методів для аналізу сполук флуору в розчинах, повітрі і продуктах горіння.

Флуор (F) відноситься до числа «слідових елементів», що входять до складу організму в мікрокількостях. Флуор має найвужчу межу між дозою, необхідною і шкідливою для організму. Основна біологічна функція цього елементу – це участь у процесі утворення кісток, формуванні емалі зубів і дентину.

Фтор – проста речовина, молекула якої складається з двох атомів флуору (F₂), жовтуватого-зеленого газу з різким запахом, дуже токсичний. Тому навіть мізерна кількість фтору в повітрі сильно подразнює слизові оболонки очей і органів дихання (ГДК в повітрі 0,15 мг/м³) [1]. Крім того, молекулярний фтор здатний запалювати навіть воду, утворюючи при цьому гідрогенфлуорид, атомарний кисень і оксигенфлуориди різного складу.



З воднем фтор взаємодіє з вибухом навіть при низьких температурах і в темряві, з утворенням гідрогенфлуориду:



Флуор трапляється в природі найчастіше у вигляді мінералу плавикового шпату CaF_2 , він міститься також в мінералах кріоліті і фторапатиті. Варто згадати, про забруднення флуоридами і важкими металами (плюмбумом) території м. Соснівки Львівської області [2].

Найбільш важливими сполуками флуору є флуоридна кислота і її солі (флуориди), які використовують як антипірени. Безводний HF використовується при органічних синтезах, а плавикова кислота – при травленні скла, для аналізу мінералів. Всі розчинні у воді солі цієї кислоти – отрути. Гідрогенфлуорид також отруйний (ГДК в повітрі $0,5 \text{ мг/м}^3$) [1]. Гострі отруєння натрій флуоридом переважно мають випадковий характер. При цьому з'являється біль в шлунку, виникає слиновиділення, блювота, діарея; у важких випадках – судоми, дихальна і серцева недостатність. Смертельна доза натрій флуориду 5–10 г (за іншими відомостями – 1–4 г) [1]. Симптоми отруєння з'являються при потраплянні в організм вже $0,25 \text{ г NaF}$. Нижча за смертельну доза викликає нефрит і ураження печінки. Хронічне отруєння флуоридами викликає таке захворювання, як флюороз.

Натрій гексафлуоросилікат $\text{Na}_2[\text{SiF}_6]$ застосовується для боротьби зі шкідниками сільськогоспо-дарських культур, він токсичний, має кумулятивні властивості.

Іон F^- є аніоном флуоридної кислоти HF . Її пари мають різкий запах і сильно отруйні. 40% водний розчин гідрогенфлуориду має назву плавикова кислота. Особливість флуоридної кислоти полягає в тому, що вона не здатна окиснюватись під дією хімічних реагентів до вільного F_2 , тому що фтор є найбільш сильним з усіх відомих окиснювачів. Друга особливість гідрогенфлуориду полягає в тому, що він взаємодіє з силікатами і силіцій оксидом з виділенням силіцій флуориду, роз'їдає скло і кварц, тому його водні розчини зберігають в поліетиленовому посуді.

Більшість з флуоридів розчинні у воді, в тому числі аргентум(I) фторид, на відміну від інших галогенідів. Нерозчинними є флуориди лужних металів, плюмбуму і природні флуориди алюмінію. Нерозчинні флуориди можна перевести в розчин, якщо сплавляти їх із сумішшю карбонатів лужних металів і SiO_2 . Флуорумісна сполука кисню OF_2 – безбарвний газ з різким запахом озону, надзвичайно токсичний. З азотом фтор утворює нітроген флуорид NF_3 .

Мета досліджень. Беручи до уваги чималу токсичну і пожежну небезпеку фтору та сполук флуору, ми поставили собі завдання здійснити пошук способів ідентифікації цих речовин в розчинах і в повітрі.

Матеріали та методи досліджень. В літературі для визначення флуоридів описані хімічні реакції «травлення скла», утворення гелю ортосилікатної кислоти, реакція з алізарин-цирконієвим лаком [3]. Однак аналіз сполук флуору антропогенного походження ускладнюється тим, що йони флуору в певних кількостях присутні в живих організмах – в кістковій тканині, зубній емалі тощо. Тому найбільш ефективними для

кожної хімічної і судово-хімічної лабораторії є такі реакції з флуорид-іонами: реакція з хлоридами барію, кальцію, феруму(III) і алюмінію, знебарвлення ферум(III) тіоціанату [4].

Результати та їх обговорення. Для виявлення йонів флуору в повітрі ми використовували аспіратор, з'єднаний з трубкою, заповненою ватою (0,5 г). Крізь трубку пропускали 20 дм³ досліджуваного повітря (1 дм³/хв.). Вату виймали і тричі промивали етанолом (по 5 мл). Спиртові витяжки об'єднували і упарювали до об'єму 10 мл. Отриманий розчин використовували для виявлення йонів флуору наступними реакціями:

1. дією на йони F⁻ розчину барій хлориду утворювався білий осад BaF₂, розчинний в хлоридній, нітратній кислотах і в солях амонію.

2. дією на йони F⁻ розчину кальцій хлориду утворювався білий осад CaF₂, не розчинний в хлоридній, нітратній і ацетатній кислотах.

3. додаючи до розчину, що містить флуорид-іони розчину ферум(III) тіоціанату червоне забарвлення зникає, так як ферум(III) утворює комплексний аніон [FeF₆]³⁻ і при цьому Fe(SCN)₃ руйнується, через що розчин знебарвлюється.

4. з ферум(III) і алюміній хлоридами утворюється важкорозчинні білі осади Na₃[FeF₆] і Na₃[AlF₆]

Висновки. Запропоновані методики для виявлення йонів флуору в розчинах і в повітрі (чутливість – 5 мкг в пробі).

Ці методики з успіхом можуть бути застосовані і для аналізу токсичних газів, що утворюються при горінні сполук фтору у випадку виникнення пожежі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Токсикологическая химия / [Плетенева Т.В., Саломатин Е.М., Сироежкин А.В., и др.]; под. ред. Плетеновой Т.В. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2005. – 512 с.
2. Федоренко Ю.В. Оцінка комбінованої дії свинцю і фтору в гострих дослідях як забруднювачів навколишнього середовища / Федоренко Ю.В // Актуальні проблеми профілактичної медицини – Львів: Афіша, вип. V, 2002. – С.65-67.
3. Пономарев В.Д. Аналитическая химия / Пономарев В.Д. – М.: Высшая школа, 1982. – С.269.
4. Алексеев В.М. Курс качественного химического полумикроанализа / Алексеев В.М. – М.: Химия, 1973. – С.499.

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА

О.Н. Щербина, Б.М. Мыхаличко, А.А. Бедзай, И.А. Щербина

В статье приведены сведения о токсичности соединений фтора и их пожарной безопасности. Кроме токсического действия фтор и его соединения являются загрязнителями окружающей среды. Идентификация фторид-ионов осуществляется в основном химическими методами с помощью качественных реакций. Нами предложены методики определения фторид-ионов в растворах и в воздухе путем сочетания физико-химических методов анализа с наиболее характерными химическими реакциями для экспресс обнаружения токсических соединений фтора, которые попадают в атмосферу.

Ключевые слова: *токсические соединения фтора, анализ, физико-химические методы, качественные реакции.*

THE CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS of CONNECTIONS of FLUORINE

O.N. Shcherbina, B.M. Mykhalitchko, A.A. Bedzaj, I.A. Shcherbina

In paper the items of information on a toxicity of connections of fluorine and their fire safety are reduced. Except for toxic operation fluorine and its connections are pollutants enclosing among. Identification of fluorides-ions is carried out in main chemical methods with the help of qualitative tests. We offer techniques of definition of fluorides-ions in solutions and in air by a combination of physicochemical methods of the analysis to most typical by chemical reactions for the express of detection of toxic connections of fluorine, which hit in an atmosphere.

Keywords: *toxic connections of fluorine, analysis, physicochemical methods, qualitative tests.*

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

А		Н	
Альохіна Т.А.	13, 147	Нейко О.В.	52
Артемчук М.А.	82	Некрут Д.О.	82
		Ніженковська І.В.	107
Б		П	
Бакланський В.В.	17	Паздерська І.Б.	133, 147
Бедзай А.О.	21, 27, 157	Пластунов Б.А.	115
Бензель І.Л.	32, 52, 125	Призиглей А.В.	17
В		Р	
Вельчинська О.В.	37	Риза Л.В.	115
Г		С	
Галушка О.І.	45	Сас І.А.	52
Грицик А.Р.	52, 125	Сергєєв С.В.	82
Грицик Л.М.	52	Скалецька Н.М.	97
Громадська Л.А.	60		
Д		Т	
Дмитруха Н.М.	60	Телішевська Г.Ю.	125
		Тертишна О.В.	82
З		Туркіна В.А.	6, 133
Зазуляк Т.С.	68	Тучак Н.І.	52
Заїчко Н.В.	82		
К		Ф	
		Федоренко В.І.	140
Кіцула Л.М.	140	Ш	
Ковалишин В.І.	75	Шамлян О.В.	147
Козак Л.П.	75	Шевчук Л.П.	152
Короленко Т.К.	60	Штатько О.І.	85
Кузьмінов Б.П.	3, 6		
Л		Щ	
Лагутіна О.С.	60	Щербина І.О.	21, 27, 157
Легінь Н.І.	52	Щербина О.М.	21, 27, 157
Личик Г.З.	82		
Луцюк М.Б.	82	Я	
М		Ямка Я.М.	97
Михалічко Б.М.	27, 157		
Москвяк Н.В.	92		
Мудра І.Г.	97		

