

В.І. Федоренко

**ОБҐРУНТУВАННЯ ДОПУСТИМИХ
ДОБОВИХ ДОЗ СВИНЦЮ І КАДМІЮ
В ДОБОВИХ РАЦІОНАХ ХАРЧУВАННЯ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна
Danylo Halysky Lviv National Medical University
Pekarska Str. 52, Lviv, 79010, Ukraine
e-mail: lnmu.fedorenkov.i@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 1. С. 73-80

Cited: *Medicni perspektivi*. 2019;24(1):73-80

Ключові слова: свинець, кадмій, гострі, підгострі, хронічні досліді, допустима добова доза, максимальна неефективна доза

Ключевые слова: свинец, кадмий, острые, подострые, хронические опыты, допустимая суточная доза, максимальная неэффективная доза

Key words: cadmium, lead, acute, subacute and chronic experiments, maximum daily permissible dose, maximal non-effective dose

Реферат. **Обоснование допустимых суточных доз свинца и кадмия в суточных рационах питания.** Федоренко В.И. Статья посвящена светлой памяти проф. Б.М. Штабского (к 90-летию со дня рождения) и содержит фрагмент результатов экспериментальных исследований, проведенных под его руководством в 1984-1989 гг., касающихся методических подходов к постановке острых, подострых и хронических опытов, анализа результатов и обоснования допустимых суточных доз (ДСД) свинца и кадмия в суточном рационе питания. В острых опытах установлено, что нитрат свинца относится к группе малотоксичных соединений, нитрат кадмия - к среднетоксичным, оба сильнокумулятивные. Токсичность и степень кумуляции не зависят от носителя – воды, молока, растительного масла. В подострых и хронических опытах изучена сравнительная токсичность ионных (при поступлении с водой и кормом) и биосвязанных (гомогенат печени, почки, молочнокислый творог) форм металлов в диапазоне доз 1/10-1/100000 ЛД₅₀ и дополнительно 1/500000 ЛД₅₀ для кадмия. Токсикометрически значимые различия в действии указанных форм не обнаружены. Наиболее показательными оказались при действии свинца экскреция δ-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина с мочой, кадмия - концентрация SH-групп в сыворотке крови и ткани печени, и белка с мочой. Обоим металлам свойственно выраженное гонадотоксическое действие, они вызывают генетические эффекты, обнаруживаемые цитогенетическим методом и в тесте Эймса в присутствии микросомальной фракции S-9 печени. На основе анализа зависимостей "доза - эффект" в подострых и хронических опытах с учетом результатов, полученных методом нарузок одноименными металлами, установлены максимальные неэффективные надфоновые дозы ДЕ₅₀⁰ для свинца - 0,0015 мг/кг, для кадмия - 0,00005 мг/кг. С учетом естественной металлической фоновой дозы с суточным рационом питания (для свинца - 0,0025 мг/кг, кадмия 0,0005 мг/кг массы тела) ДСД свинца и кадмия при поступлении с пищей рекомендуется соответственно на уровнях 0,004 мг/кг и 0,00055 мг/кг массы тела.

Abstract. **The substantiation of the maximum daily permissible doses of lead and cadmium in everyday diet.** Fedorenko V.I. The article is dedicated to the bright memory of Prof. Shtabsky B.M. (the 90th anniversary) and comprises a fragment of results of experimental investigations conducted under his supervision in 1984-1989 years. They are related to the methodological approaches to the conducting acute, subacute, and chronic experiments, as well as analysis of the results and verification of the maximum daily permissible dose (DPD) of lead and cadmium in the everyday diet. In the acute experiments it has been established that lead nitrate belongs to the group of the low-toxic compounds, Cadmium nitrate belongs to the mid-toxic compounds, while both are considered to be highly cumulative. The toxicity and the level of cumulation does not depend on the carrier – water, milk, vegetable oil. In subacute and chronic experiments the comparative toxicity of Ionic (comes with water and nourishment) and biocommunicated (liver and kidney homogenate, cottage cheese) forms of metals in the range of doses 1/10-1/100000 LD₅₀ and additionally 1/500000 LD₅₀ for cadmium has been studied. Toxicometrically significant distinctions under the action of the aforementioned forms have not been detected. The excretion of δ-aminolevulinic acid and coproporphyrin with urine, and concentration of SH-groups in the blood plasma and liver tissue and protein in urine under the effect of cadmium in the effect of lead appeared to be the most demonstrative. Both metals possess clear gonadotoxic effect, they cause genetic effects, which can be determined by cytogenetic method, and in the Ames test with presence of liver S-9 microsomal

fraction. Maximal non-effective supra-background dose DE_{50}^0 0,0015 mg/kg for lead, and 0,00005 mg/kg for cadmium have been established on the basis of analysis of "dose-effect" dependency in subacute and chronic experiments, having taken into consideration results obtained according to the method of loading by same metals. Taking into the account natural metallic background dose of with daily diet (0,0025 mg/kg for lead, 0,0005 mg/kg for cadmium of the body weight), the DPD of lead and cadmium in everyday diet is recommended at the level of 0,004 mg/kg and 0,00055 mg/kg of the weight of the body respectively.

*Присвячується світлій пам'яті професора Бориса Михайловича Штабського
(до 90-річчя від дня народження)*

У червні 2019 р. доктору медичних наук, професору Борису Михайловичу Штабському – відомому вченому гігієністу і токсикологу, педагогу вищої школи, лауреату премії ім. Ю.С. Кагана Українського наукового товариства токсикологів виповнилося б 90 років від дня народження. З його ім'ям пов'язано чимало фундаментальних і прикладних наукових праць, офіційно визнаних методичних і методологічних рішень та практичних рекомендацій для науковців, лікарів-гігієністів і токсикологів, зокрема тих, що стосуються вивчення токсичності і небезпечності шкідливих хімічних речовин, опрацювання оригінальної концепції кумуляції, нових критеріїв і методів оцінки кумуляції ксенобіотиків, їхнього гігієнічного нормування у воді, водойм, повітрі, харчових продуктах, а також хімічної безпеки дитячого і дорослого населення. Очолюючи кафедру гігієни та профілактичної токсикології (1981-2000), проф. Б.М. Штабський розвинув новий напрям наукових досліджень з аліментарної токсикології та хімічної безпеки людини: вивчалися фактичні концентрації свинцю і кадмію в харчових продуктах західного регіону України, опрацьовані методичні підходи до гігієнічного регламентування важких металів у продуктах харчування. Запропонована й опрацьована проф. Б.М. Штабським методична схема гігієнічного нормування ксенобіотиків у харчових продуктах (увійшла до підручників з гігієни харчування в розділі «Аліментарна токсикологія»), за якою передбачається проводити токсикологічні, гігієнічні і фізіологічні дослідження, клініко-гігієнічні та епідеміологічні спостереження, вивчення комплексної, комбінованої дії шкідливих речовин. З позицій системного підходу до регламентування ксенобіотиків проф. Б.М. Штабський сформулював положення до обґрунтування токсично самостійної допустимої добової дози ксенобіотика як базового нормативу гігієни харчування. Згідно з цими положеннями, такий норматив надходження хімічних речовин лише з набором продуктів добового харчування не може розповсюджуватися на сумарне надходження цієї речовини з

їжею, повітрям і водою з огляду на різну оральну, інгаляційну, потенційну шкірно-резорбтивну токсичність, різні кількісні співвідношення між фактичною концентрацією в їжі, повітрі і воді, різний характер комбінованої дії речовин. На основі розроблених методичних підходів обґрунтовані допустимі добові дози (мг/кг маси тіла) для свинцю, кадмію, ртуті, миш'яку, що надходять з добовим раціоном харчування. Він уперше запропонував знизити ГДК важких металів у харчових продуктах з метою безпеки харчування населення різного віку. Метою цієї роботи було висвітлити фрагмент результатів дослідження, що стосується експериментального обґрунтування нормативів свинцю і кадмію в добових раціонах харчування. Основою для цього повідомлення був звіт НДР кафедри [3]. Керівник НДР – проф. Б.М. Штабський, відповідальні виконавці – проф. Г.І. Столмакова, В.І. Федоренко, виконавці – Р.І. Ладанівський, В.М. Томків, І.І. Сярчинський, В.А. Самолук

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Токсикологічні дослідження проведені на статевозрілих білих щурах у гострих, підгострих і хронічних дослідах. Вивчали дію нітратів свинцю і кадмію (далі свинець і кадмій). У гострих дослідах солі металів вводили внутрішньошлунково зондом з водою, молоком, олією. Визначали LD_{50} , аліментарно-водний коефіцієнт (поняття введено вперше), індекс кумуляції, середній час загибелі тварин. У підгострих 30-добових дослідах оцінювали токсичність іонних форм металів при надходженні з їжею і водою в діапазоні доз 1/10-1/10000 LD_{50} , а також їхніх біозв'язаних форм у дозах 1/1000 і 1/10000 LD_{50} . Для отримання біозв'язаних форм металів окремим групам тварин щоденно упродовж місяця вводили водні розчини солей металів у дозах 1/10 LD_{50} . Проводили забір печінки і нирок (тварин усиплювали ефіром), тканини гомогенізували, визначали концентрацію свинцю і кадмію, гомогенат зберігали в морозильній камері. Отримані гомогенати додавали до корму тварин

дослідних груп з розрахунку дози, що дорівнювала 1/100 і 1/1000 ЛД₅₀. Показники дії металів визначали на 10, 20 і 30 доби досліду. Додатково вивчали біозв'язану форму кадмію у вигляді "кадмієвого" молочнокислого сиру, який отримували при внесенні до свіжого молока нітрату кадмію і витримували молоко в термостаті за 37°С упродовж двох діб. В отриманому сири визначали вміст кадмію та розраховували відповідну дозу металу. Сир додавали до корму тварин, пропорційно замінюючи кількість казеїну в раціоні. Хронічні 9-місячні досліди проводили з метою виявлення впливу іонних форм металів при надходженні в організм з їжею і водою у стадіях компенсації і ймовірній вторинній стадії декомпенсації, які можуть виникати в пізні терміни хронічної інтоксикації за умов впливу малих доз. У хронічних дослідах випробовували 1/100, 1/10000 і 1/100000 ЛД₅₀ свинцю, для кадмію додатково 1/500000 ЛД₅₀. У підгострих і хронічних дослідах свинець і кадмій тварини отримували з питною водою і кормом, кількість випитої води і корму, який з'їдали тварини, регулярно контролювали. Тварини отримували стандартний напівсинтетичний ізокалорійний раціон з розрахунку 10 г на 150 г маси тіла (раціон був розроблений в Інституті харчування АМН колишнього СРСР у 1968 р.). У цьому раціоні свинець і кадмій були відсутні при визначенні полярографічним методом. Показники дії металів визначали наприкінці 1, 3, 5, 6 і 9 місяців досліду. Контролювали масу тіла тварин, у крові - кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень гемоглобіну, базофільну зернистість еритроцитів, концентрацію сульфгідрильних груп у сироватці крові і тканині печінки методом амперометричного титрування, визначали в сироватці крові активність АЛТ і АСТ (метод Райтмана і Френкеля, 1957), альдолази (метод Товарницького В.І. і Волуйської Є.Н., 1963), холінестерази (метод Хестріна, 1949), лужної фосфатази, концентрацію холестерину, сечовини, кальцію, у т. ч. і в кістках (використовували біотести "Лахема", у сечі визначали концентрацію дельтаамінолевулінової кислоти - δ-АЛК (Семенова Л.С. і співт., 1982), копропорфірину (Павловська Н.А. і співт., 1981), білка (Криницька Н.А., Боярченко К.Л., 1983), у надниркових залозах - рівень аскорбінової кислоти, вивчали динаміку СПП (Сперанський С.Б., 1965), поведінкові реакції в тесті відкрите поле, фізичну працездатність тварин за часом утримання на перекладині (Єлізарова О.Н., 1971). Наприкінці 3-го і 6-го місяців дослідів вивчали гістоморфологію тканин печінки, нирок, сім'яників.

Досліджували мутагенні властивості свинцю і кадмію цитогенетичним методом (метафазний аналіз клітин кісткового мозку білих мишей за Фордом) за умов дії ½ ЛД₅₀ кожного металу та 1/8 ЛД₅₀ свинцю і 1/16 ЛД₅₀ кадмію при одноразовій та повторній (7 днів) дії, а також у тесті Єймса (1973). В окремих додаткових дослідах (20 діб) вивчали дію свинцю і кадмію в діапазоні доз, що відповідали їхнім ГДК у воді водойм і рекомендованих ФАО/ВООЗ на рівні толерантних при надходженні металів із трьох середовищ (повітря, вода, харчові продукти) на фоні навантаження свинцем і кадмієм на 6,13 і 20 доби дослідів. Проводили аналіз залежностей «доза-ефект» і ймовірну оцінку ефективних і максимальних неефективних доз у вигляді ДЕ₅₀⁰ [5]. Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за методом найменших квадратів з визначенням вірогідності відмінностей за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що ЛД₅₀ нітрату свинцю (далі свинець) для білих щурів становить 3599,5 (3111,3 ... 4087,8) мг/кг (з водою), 4400,7 (3919,5 ... 4888,9) мг/кг (з молоком), 4600,9 (4112,6 ... 5089,2) мг/кг (з олією), ЛД₅₀ нітрату кадмію (далі кадмій) - 200,0 (153,1 ... 246,9) мг/кг (з водою), 216,6 (175,9 ... 257,2) мг/кг (з молоком), 250,0 (209,4 ... 290,6) мг/кг (з олією). Відмінності за значеннями ЛД₅₀ невірогідні. Аліментарно-водний коефіцієнт коливається в межах 1,1-1,3. Індeksi кумуляції для свинцю - 0,15-0,29, для кадмію - 0,14-0,27 свідчать про сильний ступінь кумуляції, що підтверджується середнім часом загибелі тварин під час визначення ЛД₅₀ - 28,2 і 27,5 години і середнім часом загибелі за умов випробування ½ ЛД₅₀ речовин - 3,47 і 2,81 доби. У наступних дослідженнях дози солей металів перераховували на метал і брали до уваги ЛД₅₀ свинцю 2252,2 (1946,7... 2557,7) мг/кг, ЛД₅₀ кадмію 95,1 (72,8...117,4) мг/кг.

У підгострих дослідах іонна форма свинцю у випробовуваних дозах при надходженні з водою і їжею призвела до змін усіх тестових показників, що визначалися. Зміни мали дозозалежний характер. Відбувалося зниження концентрації SH-груп у сироватці крові і тканині печінки, кальцію в сироватці крові і кістках, підвищувалася активність досліджуваних ферментів, пригнічувалася безумовно-рефлекторна діяльність у піддослідних тварин порівняно з контролем. Вираженіші зміни відбувалися на 20 і 30 доби дослідів. Найпоказовішими виявилися

дозозалежні зміни екскреції δ -АЛК і копропорфірину із сечею, зокрема на 20 добу досліду при введенні з водою і на 30 добу при споживанні свинцю з їжею. Розраховані за показниками екскреції δ -АЛК із сечею та SH-груп у сироватці крові і тканині печінки $DE_{50}^0 = 0,011$ (0,003...0,044) мг/кг (з водою) і $DE_{50}^0 = 0,012$ (0,004...0,038) мг/кг (з їжею) відповідно. Середнє значення аліментарно-водного коефіцієнта – 1,09 свідчить про відсутність у токсичності іонної форми свинцю, що надходить з водою і їжею. Аналогічні значення коефіцієнта виявлені й за іншими показниками. За екскрецією копропорфірину із сечею максимума ефектів виявлено на різних рівнях дії доз у різні терміни спостереження: при дії 1/10 LD_{50} – на 10 добу дослідів, 1/1000 LD_{50} – на 20 добу (з водою) і 30 добу (з їжею). Концентрація SH-груп у сироватці крові і тканині печінки знижувалася у всі терміни спостереження при надходженні свинцю з водою і їжею. Найінтенсивніші зміни відбувалися на 30 добу дослідів. Середні значення DE_{50}^0 за рівнем SH-груп у сироватці крові становлять 0,007 мк/кг (з водою) і 0,006 мк/кг (з їжею). За результатами паралельного дослідження іонної і біозв'язаної форм свинцю найнижчі значення максимальної неефективної дози металу за показниками концентрації δ -АЛК із сечею на основі аналізу дозових залежностей становлять для іонної форми $DE_{50}^0 = 0,039$ (0,015...0,102) мг/кг, для біозв'язаної $DE_{50}^0 = 0,038$ (0,018...0,072) мг/кг. За показниками активності холінестерази в сироватці крові і тканині печінки, активності АСТ у сироватці крові дві найвищі або дві найнижчі дози іонної чи біозв'язаної форми свинцю виявлялися ізоефективними. Імовірно це пов'язано з особливостями кінетики ефектів різної форми свинцю на різних рівнях доз. Проте загалом вірогідних відмінностей між дією різних форм свинцю не виявлено.

В умовах хронічних дослідів дія свинцю в дозах 1/100 – 1/100000 LD_{50} реалізується хвилеподібно з двома практично однаковими максимумами ефектів після 1-го і 9-го місяців досліду. Характерно, що декотрі показники змінювалися лише переважно в стадії первинної декомпенсації (до прикладу, рівень SH-груп у сироватці крові і тканині печінки при дії 1/100000 LD_{50} або вітаміну С у надниркових залозах), інші – лише з 6-го місяця досліду (загальний рівень холестерину, маса тіла тварин), СПП змінювався різноспрямовано, що свідчило про чергування гальмівних та збуджувальних процесів у ЦНС. Вірогідних відмінностей при надходженні свинцю з водою чи їжею не виявлено. Найвиразніші

зміни спостерігалися за специфічними показниками дії свинцю - копропорфіринового обміну та зниження SH-груп у сироватці крові і тканині печінки, тобто за тими самими показниками, що й у підгострих дослідах. Аналізуючи залежності "доза-ефект", найменшу величину DE_{50}^0 отримали за рівнем екскреції δ -АЛК із сечею наприкінці 1-го місяця досліду – $DE_{50}^0 = 0,0014$ (0,0005...0,0038) мг/кг та 9-го місяця – $DE_{50}^0 = 0,0011$ (0,0004...0,0028) мг/кг при надходженні свинцю з водою та $DE_{50}^0 = 0,0011$ (0,0005...0,0027) мг/кг і $DE_{50}^0 = 0,0008$ (0,0006...0,0012) мг/кг відповідно при надходженні з їжею. Додаткові досліді, проведені з навантаженням свинцем, підтвердили значення $DE_{50}^0 = 0,0011$ (0,0004...0,0030) мг/кг за рівнем екскреції δ -АЛК із сечею піддослідних тварин.

При дослідженні гонадотоксичної дії іонних форм свинцю з водою і їжею у дозах 1/100 і 1/10000 LD_{50} наприкінці 3 місяця дослідів виявлено процеси дегенерації в епітелії (утворення "вікон"), між каналцями ацидофільний і вакуолізований ексудат, гігантські клітини з ацидофільною цитоплазмою і щільними ядрами. Індекс сперматогенезу порівняно з контролем не змінювався. Наприкінці 6 місяця досліду відсоток каналців зі злущеним епітелієм у 2-4 рази перевищував контрольні величини. У більшості каналців відмічено загибель сперматогенного епітелію, розростання сполучної тканини, її набряк, гіпертрофія інтерстиціальних glanduloцитів, відкладення солей кальцію. При вивченні мутагенних властивостей за умов одноразової і повторної дії свинцю виявлено, що кількість аберацій становить $7,89 \pm 2,16$ і $6,2 \pm 1,94\%$, відповідно (контроль $0,60 \pm 0,22\%$). У тесті Еймса встановлено, що за відсутності мікросомальної фракції S-9 печінки білих щурів свинець не виявив мутагенних властивостей, у присутності фракції – свинець виявився слабким мутагеном до штаму S.tyhumurium TA 100. До штамів TA 1538, TA 98 і TA 1535 відмінностей від контролю не виявлено.

Раніше в незалежних дослідженнях Кравецького Г.М. і співавт. [4] і Зарубінської Л.Г. [2] були обґрунтовані МНД на рівні 0,0015 мг/кг і 0,001 мг/кг відповідно. Ці значення знаходяться в інтервалах наведених DE_{50}^0 . Ураховуючи відсутність вірогідних відмінностей між дією різних форм свинцю, сукупність рівнів DE_{50}^0 , і зіставляючи з даними наукової літератури, автори звіту НДР вважали доцільним прийняти за максимально неефективну дозу свинцю, що надходить з їжею, дозу, яка б не перевищувала дозу при надходженні з водою, тобто на рівні

0,0015 мг/кг маси тіла. Паралельно при виконанні НДР визначено фонові концентрації свинцю у харчових продуктах, харчових раціонах студентів, у кормі лабораторних тварин і встановлено фонову дозу свинцю на рівні 0,0025 мг/кг маси тіла. За сукупністю отриманих результатів з урахуванням фонові дози свинцю, що надходить з харчовим раціоном, ДДД свинцю рекомендована на рівні 0,004 мг/кг маси тіла (у перерахунку на метал). Вважаємо за доцільне додати таке. У звіті НДР на основі отриманих результатів з урахуванням нижньої межі DE_{50}^0 висловлена думка про необхідність знизити МНД свинцю при надходженні з водою до рівня 0,0005 мг/кг, тобто МНК і відповідно ГДК свинцю у воді була б зниженою до рівня 0,01 мг/л замість чинної тоді ГДК 0,03 мг/л, що потребувало офіційного розгляду у відповідних секціях тогочасних Проблемних комісій АМН. Значення ГДК свинцю у воді на рівні 0,01 мг/л в якості токсикологічного показника нешкідливості хімічного складу питної води пізніше зазначено в Державних санітарних правилах і нормах "Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання" затв. МОЗ України від 23.12.1996 р., № 383) і чинне досі (ДСанПіН 2.2.4 – 171-10, затв. МОЗ України 12.05.2010 р., № 400). Нагадаємо також, що об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок у 1972 р. рекомендував толерантну дозу свинцю для дорослих на рівні 7 мкг/кг маси тіла на добу, що поширювалася на сумарне надходження свинцю з їжею, водою та повітрям. У 1986 р. експерти ФАО/ВООЗ зменшили для дітей цю дозу удвічі (3,57 мкг/кг маси тіла на добу), а з 1993 р. ця доза стосувалася і дорослих як сумарна при надходженні з цих же трьох середовищ. Поряд з цим, уже в 1990 р. Б.М. Штабським і співавт. опубліковано експериментально обґрунтовано єдину ДДД свинцю для дорослих і дітей при надходженні з продуктами харчування на рівні 4 мкг/кг маси тіла, що включає надфонову максимально неефективну дозу і фонову дозу свинцю в типовому раціоні харчування. Відповідно до цієї ДДД, допустиме добове надходження свинцю з їжею становить для дорослих 240 мкг, для дітей до 3 років – 60 мкг, 4-7 років – 80 мкг [6, 7].

У підгострих дослідах усі випробовувані дози та форми кадмію призводили до змін показників у сироватці крові і тканинах тварин порівняно з контрольною групою. Знижувався рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, активність лужної фосфатази, АЛТ і АСТ у сироватці крові, рівень

SH-груп у сироватці крові і тканині печінки, кальцію у сироватці крові і кістках, СПП, збільшувалася концентрація білка і δ -АЛК у сечі, сечовини у крові. В окремі терміни спостереження відмічалися дозові залежності змін, в інших випадках – дози виявлялися ізоефективними і зрушення були статистично вірогідні. Загалом зі зменшенням дози іонних і біозв'язаних форм кадмію зменшується кількість тестів, за якими спостерігалися значущі зміни, передусім це тести неспецифічної дії, а ступінь зрушення в час максимумів практично однаковий незалежно від дії форми кадмію. Найпоказовішими тестами виявилися рівень SH-груп у сироватці крові і тканині печінки з максимумом зрушень на 30 добу дослідів, білка в сечі і сечовини в сироватці (в останньому випадку суміжні дози часто виявлялися ізоефективними). Наведемо лише найнижчі значення максимально неефективних доз, котрі отримані на основі аналізу залежностей ефекту від дози. Це передусім за концентрацією SH-груп на 30 добу дослідів і показником протеїнурії на 20 добу дослідів. Оцінка DE_{50}^0 за показником SH-груп у сироватці крові при надходженні кадмію з водою і їжею призвела до значень $DE_{50}^0 = 0,000081$ (0,000015...0,000437) мг/кг і $DE_{50}^0 = 0,00023$ (0,00007...0,00076) мг/кг відповідно, за показником SH-груп у тканині печінки $DE_{50}^0 = 0,00051$ (0,00019...0,00137) мг/кг і $DE_{50}^0 = 0,00026$ (0,00007...0,00096) мг/кг відповідно, за концентрацією білка в сечі $DE_{50}^0 = 0,00010$ (0,0001...0,00083) мг/кг (з водою) і $DE_{50}^0 = 0,00038$ (0,00008...0,00189) мг/кг (з їжею). На 20 добу дослідів при дії біозв'язаної форми кадмію (додання гомогенатів тканин) для SH-груп у тканині печінки $DE_{50}^0 = 0,00095$ (0,00019...0,00476) мг/кг, що практично збігається з мінімальними значеннями при дії іонних форм кадмію за весь період спостереження. Результати випробування «кадмієвого» сиру і «кадмієвого» гомогенату тканин печінки і нирок практично також збігаються. Формально орієнтуючись на статистично вірогідні відмінності ступеня зрушень, можна зауважити, що ці біозв'язані форми в різні терміни спостереження викликали зміни з боку не одних і тих же самих показників. І це не дивно. Адже відповідно до законів математичної статистики, чим більше тестів досліджується й ураховується, тим менша ймовірність того, що навіть у паралельних групах контрольних тварин усі вони виявляться в межах статистичної «норми». Отже, в обраних умовах дослідів токсикометричні значущі відмінності дії іонних форм кадмію, що

надходять з водою і їжею, а також біозв'язаних форм не виявлені.

В умовах хронічних дослідів основні результати такі. При надходженні з їжею доза 1/100 ЛД₅₀ виявилася ефективною за всіма показниками, що визначалися, зі зниженням дози до 1/10000 ЛД₅₀ також практично всі показники були статистично вірогідно змінені порівняно з контролем, виняток становили маса тіла тварин, кількість еритроцитів і фізична працездатність. На рівні 1/100000 ЛД₅₀ вірогідні зміни виявлені за рівнем SH-груп у сироватці крові, білка в сечі наприкінці 1, 6, і 9 місяців досліду, а також SH-груп у тканині печінки наприкінці 9 місяця. Доза 1/500000 ЛД₅₀ виявилася неефективною за всіма показниками, окрім рівня SH-груп у сироватці крові наприкінці хронічного досліду. Якщо не переоцінювати роль статистично вірогідної різниці між дослідом і контролем у цьому єдиному випадку (ступінь змін становив 20% і збігався з дією 1/100000 ЛД₅₀), тоді дозу 1/100000 ЛД₅₀, що відповідає 0,00095 мг/кг, можна розглядати в якості мінімально ефективною (пороговою), а 0,00019 мг/кг (1/500000 ЛД₅₀) – в якості максимально неефективною. Динаміка змін за цим показником, а також за концентрацією сечовини та активністю лужної фосфатази в сироватці крові засвідчують фазовий характер розвитку токсичного процесу в часі зі стадією первинної адаптації наприкінці 3 місяця досліду. Аналіз зв'язку ефектів з дозами за рівнем SH-груп у сироватці крові і білка в сечі наприкінці 6 місяця досліду призвів до $DE_{50}^0 = 0,00022$ (0,00005 ... 0,00100) мг/кг і $DE_{50}^0 = 0,00047$ (0,00027 ... 0,00081) мг/кг відповідно. Наприкінці 9 місяця досліду за концентрацією білка в сечі $DE_{50}^0 = 0,00015$ (0,00005 ... 0,00046) мг/кг. Зіставлення дії однакових доз іонної форми свинцю при надходженні з водою і їжею в порівняних умовах досліду призводить до статистично невірогідних ефектів. У додаткових дослідях з навантаженням кадмієм (випробувалася і доза 0,00005 мг/кг) виявлені зміни на 6 і 12 доби дослідів за рівнем SH-груп у сироватці крові, δ-АЛК і білка в сечі (0,01 мг/кг і 0,001 мг/кг маси тіла), доза 0,00005 мг/кг – неефективна. Формальний аналіз зв'язку ефектів з дозами на 6 і 12 доби дослідів за впливом на рівень SH-груп у сироватці крові виявив значення $DE_{50}^0 = 0,00027$ (0,00012 ... 0,00058) мг/кг і $DE_{50}^0 = 0,00011$ (0,00005 ... 0,00027) мг/кг, за впливом на концентрацію δ-АЛК у сечі $DE_{50}^0 = 0,00017$ (0,00008 ... 0,00036) мг/кг. Отри-

мані величини того ж самого порядку, що і за результатами хронічних дослідів.

При дослідженні гонадотоксичної дії кадмію виявлено, що наприкінці 3 місяця дослідів іонні форми кадмію з водою і їжею в дозах 1/100 і 1/10000 ЛД₅₀ викликали загибель сперматогенного епітелію, наприкінці 9 місяця – відсоток канальців зі злуценом епітелієм у 3-9 разів був вищий, ніж у контролі. Між канальцями накопичувалися гіпертрофовані інтерстиціальні гландулоцити, вакуолізована гомогенна маса, у канальцях - гігантські клітини з ацидофільною цитоплазмою і щільними ядрами. При вивченні мутагенних властивостей за умов одноразової і повторної дії кадмію виявлено, що кількість аберацій становить $4,29 \pm 1,64$ і $4,7 \pm 1,88\%$ відповідно (контроль $0,60 \pm 0,22\%$). У тесті Еймса встановлено, що за відсутності мікросомальної фракції S-9 печінки білих шурів кадмію не виявив мутагенних властивостей, у присутності фракції – кадмію виявився середнім мутагеном до штаму TA 1535. До штамів TA 1538, TA 98 і TA 100 відмінностей від контролю не виявлено.

Загалом на основі отриманих результатів можна прийняти в якості максимально неефективної дози кадмію для регламентації ДДД, що надходить з харчовими продуктами, 0,0001 мг/кг і 0,00005 мг/кг маси тіла. З позиції того, що офіційний нормативний статус максимально неефективної дози кадмію при регламентуванні ГДК кадмію у воді становить 0,00005 мг/кг (ГДК – 0,001 мг/л), автори НДР вважали за доцільне рекомендувати максимально неефективну дозу кадмію на рівні 0,00005 мг/кг. Ураховуючи виявлений кадмієвий природний фон їжі (фонову дозу кадмію з харчовими продуктами на рівні 0,0005 мг/кг маси тіла), величина ДДД рекомендована на рівні 0,00055 мг/кг маси тіла. Відповідно до цієї ДДД, допустиме добове надходження кадмію з їжею становить для дорослих (маса тіла 60 кг) 33 мкг, для дітей до 3 років (маса тіла 15 кг) – 8 мкг, 4-7 років (маса тіла 20 кг) – 11 мкг. Додамо, що рекомендована ДДД практично тотожна значенню референтної дози (US EPA, 1991), встановленої на рівні 0,5 мкг/кг маси тіла [1], а також значенню тимчасової толерантної місячної дози для кадмію на рівні 25 мкг/кг маси тіла (добової дози на рівні 0,83 мкг/кг маси тіла), запропонованої FAO/WHO та Експертним комітетом з харчових добавок (JECFA) у 2010 [8]. З розвитком молекулярної біології, біохімії тощо та з огляду на епідеміологічні спостереження, ДДД свинцю і кадмію можуть бути з часом знижені.

ВИСНОВКИ

1. Нітрат свинцю належить до малотоксичних, нітрат кадмію – до середньотоксичних сполук із сильним ступенем кумуляції. Токсичність і ступінь кумуляції сполук не залежить від того, чи надходять вони з водою, молоком, олією.

2. В обраних умовах підгострих і хронічних дослідів установлено, що при надходженні в організм піддослідних тварин іонних форм свинцю і кадмію з водою і їжею, а також біоз'язаних форм (гомогенати тканин печінки і нирок, молочнокислий сир) токсикометрично значущі відмінності відсутні.

3. В умовах підгострих і хронічних дослідів найпоказовішими тестами виявилися при дії свинцю концентрація δ -АЛК та копропорфірину в сечі, при дії кадмію концентрація SH-груп у сироватці крові і тканині печінки та білка в сечі.

4. Свинець і кадмій мають виражену гонадотоксичну дію, викликають генетичні ефекти, що виявлялися цитигенетичним методом і в тесті Еймса у присутності мікосомальної фракції печінки.

5. На основі аналізу залежностей "доза-ефект" у підгострих і хронічних дослідів з урахуванням результатів, отриманих методом навантажень однойменними металами, обгрунтовані максимальні неефективні надфонові дози у вигляді DE_{50}^0 для свинцю на рівні 0,0015 мг/кг, для кадмію – 0,00005 мг/кг незалежно від іонних чи біоз'язаних форм.

6. Допустимі добові дози свинцю і кадмію при надходженні в організм з їжею рекомендуються відповідно на рівні 0,004 мг/кг та 0,00055 мг/кг маси тіла з урахуванням природного металічного фону в продуктах харчування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гжегоцький М. Р., В. І. Федоренко, Б. М. Штабський. Нариси профілактичної медицини / за ред. Б. М. Штабського. Львів, 2008. 400 с.

2. Зарубинская Л. Г. Свинец в окружающей среде / под ред. Г. И. Сидоренко, П. А. Золотова. Москва, 1978. С. 50-52.

3. Изучить содержание кадмия и свинца в пищевых продуктах западного региона УССР, разработать методических подходы к гигиеническому регламентированию тяжелых металлов в продуктах питания и установить нормативы кадмия и свинца в суточных рационах питания (заключительный отчет) / под ред. Б. М. Штабского. Львов, 1989. 107 с.

4. Красовский Г. Н., Чарьев О. Г., Варшавская С. П. Свинец в окружающей среде / под ред. Г. И. Сидоренко, П. А. Золотова. Москва, 1978. С. 48-50.

5. Штабский Б. М., Красовский Г. Н., Кудрина В. Н., Жолдакова З. И. О вероятностной оценке

эффективных и подпороговых доз в токсикологическом эксперименте. *Гигиена и санитария*. 1984. № 6. С. 13-16.

6. Штабський Б. М., Федоренко В. І. Обмін свинцю і завдання профілактичної та клінічної медицини. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2000. № 2. С. 109-112.

7. Экспериментальное обоснование допустимых суточных доз свинца и кадмия при поступлении в организм с пищей / Б.М. Штабский и др. Охрана окружающей среды и здоровье населения: материалы конф. Тарту, 1990. С. 127-129.

8. Preventing disease through healthy environments. Exposure to Cadmium: a major public health concern. WHO 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. URL: <https://www.who.int/ipcs/features/cadmium.pdf>

REFERENCES

1. Gzhegotskyi MR, Fedorenko VI, Shtabskyi BM. [Sketches of prophylactic medicine]. In: Shtabskohe BM, editor. Lviv, Medytsyna i pravo. 2008;400. Ukrainian.

2. Zarubinskaya LG. [Lead in the environment]. In: Sidorenko GI, Zolotova PA, editors. Moskva. 1978;50-52. Russian.

3. [To study the contents of cadmium and lead in the food of Western region of Ukraine, to develop methodical approaches to the hygienic regulation of Heavy metals in the food and to establish the norms for Cadmium and Lead in the daily diet (the final report)]. In: Shtabskyi BM, editor. Lvov. 1989;107. Russian.

4. Krasovskiy GN, Charyiev OG, Varshavskaya SP. [Lead in the environment]. In: Sidorenko GI, Zolotova PA, editors. Moskva. 1978;48-50. Russian.

5. Shtabskiy BM, Krasovskiy GN, Kudrina VN, Zholdakova ZI. [On the probabilistic estimation of effective and sub-background doses in the toxicological experiment]. *Gigiena i sanitariya*. 1984;6:13-16. Russian.

6. Shtabskyi BM, Fedorenko VI. [Lead exchange and aims of prophylactic and clinical medicine]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i bioximia*. 2000;2:109-12. Ukrainian.

7. Shtabskyi BM, Fedorenko VY, Samoliuk VA, Siarchynskyi VM. [Experimental justification of maximal daily doses of lead and cadmium in the diet]. Environmental Protection and Public Health. Conference. Tartu. 1990;127-9. Russian.

8. Preventing disease through healthy environments. Exposure to cadmium: a major public health concern. [Internet]. WHO 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland Available from: <https://www.who.int/ipcs/features/-cadmium.pdf>

Стаття надійшла до редакції
29.01.2019



УДК 613:614.876:340.13(477)

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.1.162313>

*І.М. Хоменко*¹,
*Н.В. Закладна*²

УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ РАДІАЦІЙНО-ГІГІЄНІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ОБ'ЄКТІВ ДОВКІЛЛЯ В ЗОНАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ УКРАЇНСЬКИХ АТОМНИХ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЙ ЯК ОСНОВА РАДІАЦІЙНОЇ БЕЗПЕКИ

*НМАПО ім. П.Л. Шупика*¹

вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

*Токмацький міжрайонний відділ ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України»*²

вул. Гоголя, 44, Токмак, Запорізька область, Україна

*Shuryk National Medical Academy of Postgraduate Education*¹

Dorohozhytska str. 9, Kyiv, 04112, Ukraine

e-mail: khomen2010@ukr.net

Tokmak Interregional Department of the State Institution «Zaporizhzhia Regional Laboratory

*Center of the Ministry of Health of Ukraine»*²

Hohol str., 44, Tokmak, Zaporizhzhia region, 71708, Ukraine

e-mail: n.zakladnaya@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 1. С. 80-86*

Cited: *Medicni perspektivi. 2019;24(1):80-86*

Ключові слова: *атомні електростанції, зона спостереження, навколишнє середовище, рівні забруднення, радіонукліди, радіаційно-гігієнічний моніторинг*

Ключевые слова: *атомные электростанции, зона наблюдения, окружающая среда, уровни загрязнения, радионуклиды, радиационно-гигиенический мониторинг*

Key words: *nuclear power plants, observation area, environment, levels of pollution, radionuclides, radiation-hygienic monitoring*

Реферат. Усовершенствование системы радиационно-гигиенического мониторинга объектов окружающей среды в зонах наблюдения атомных электростанций как основа радиационной безопасности. Хоменко І.М., Закладна Н.В. Актуальность работы определена отсутствием в Украине документов по проблемам зон наблюдения атомных электростанций, в том числе организации и осуществления мониторинга объектов окружающей среды. Цель исследования заключалась в проведении оценки состояния радиоактивного