УДК 613.6+632.95:001.5

АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНА АКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЯК КРИТЕРІЇ БЕЗПЕЧНОСТІ ПРИ ШКІРНО-РЕЗОРБТИВНІЙ ДІЇ ДІАЗИНОНУ

Яструб Т.О., Леоненко Н.С., Кірсенко В.В., Коваленко В.Ф.

Державна установа «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ

Проведено порівняльне оцінювання розробленого розрахункового методу визначення гранично допустимого рівня забруднення шкіри (ГДРз.ш.) діазиноном та експерименту з нанесенням пестициду на шкіру щура. Критерієм оцінювання безпечної дії була активність холінестерази плазми крові, еритроцитів і мозку та показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Показано, що розрахункове значення ГДРз.ш. діазинону повністю співпадає з одержаною у досліді недіючою дозою. Це знайшло відображення у визначенні рівня активності холінестерази плазми крові, еритроцитів і мозку. Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ТБК-АП та вміст церулоплазміну), віддзеркалюючи тенденцію до змін ПОЛ, в меншому ступеню характеризують вплив цього фосфорорганічного інсектициду на організм.

Ключові слова: діазинон, гранично допустимий рівень забруднення шкіри – ГДРз.ш, антихолінестеразна дія, перекисне окиснення ліпідів

Вступ

Нормування допустимих рівнів забруднення шкіри працюючих хімічними речовинами і, зокрема – пестицидами, є необхідною процедурою в гігієнічному регламентуванні цієї великої і значної групи хімічних чинників – забруднювачів природного і виробничого середовища, продуктів харчування, питної води тощо. Існуючі методичні підходи для такого нормування недосконалі, що зумовлює певні труднощі у практичній їх реалізації. Насамперед це стосується невизначеності у адекватності умов досліджень до практичної сутності гігієнічного нормування пестицидів на шкірі. Порівняно з методикою створення нормативу вмісту чинника у повітрі робочої зони або атмосферному повітрі, при нормуванні рівня забруднення шкіри відсутнє точне знання кількості чинника, що проникає в організм і спричиняє той чи інший ефект в організмі. Концентрація речовини у розчині, розчинник, площа і час перебування на шкірі, довільне випаровування з поверхні, стан шкіри і вид тварин, які використовуються в експерименті – все це значною мірою впливає на кінцевий результат – кількість речовини, яка проникла крізь шкіру і, врешті, на залежний від цього ефект дії. Звичайно, всі ці залежні умови можуть бути нормалізовані, як це і робиться в рутинних дослідженнях шкірно-резорбтивної дії. Але існує обставина, яка не піддається цій процедурі: найсуттєвіший вплив на кількість чинника, яка надходить крізь шкіру (а разом з тим, – і на результуючу токсичність), становить концентрація і хімічна природа розчинника, в якому нанесено пестицид на шкіру. За таких умов, нормування пестициду на шкірі можливо виключно для пестициду *per se* чи його препаративної форми. І якщо нормування діючої речовини пестициду можливо провести в деяких «стандартних» умовах (пестицид *per se* або його розчин у якомусь стандартному розчиннику), зробити це для різних препаративних форм (а саме вони використовуються в умовах виробничої діяльності), майже неможливо внаслідок суттєвого збільшення витрат часу і матеріальних ресурсів з використанням звичних для вітчизняної профілактичної токсикології підходів.

З цих причин застосування розрахункових методів для визначення допустимих рівнів забруднення шкіри під час застосування пестицидів у сільськогосподарському виробництві набуває великого значення. З нашої точки зору найбільш продуктивними в цьому напрямку є методи, в яких використовується кількісне визначення речовини, яка надходить крізь шкіру, з подальшою інтерпретацією результатів для потреб гігієнічного нормування. Саме таким вважається метод визначення граничних допустимих рівнів забруднення шкіри пестицидами ($ГДР_{з.ш.}$), в якому як опосередкований показник кількості речовини використовується коефіцієнт проникнення (K_p) крізь шкіру [1]. Створення цього методу дало змогу розрахувати $ГДР_{з.ш.}$ для великої групи пестицидів, які мають шкірно-резорбтивну токсичність на рівні II-III класів небезпечності (відповідно, небезпечні та помірно небезпечні сполуки) за Гігієнічною класифікацією пестицидів [2].

Вибраний розрахунковий спосіб визначення Кр на підставі положень теорії дифузії в подальшому був перевірений нами в токсикологічних дослідженнях *in vitro* з використанням дифузійних камер та ізольованого клаптика шкіри щурів. На прикладі діазинону — фосфорорганічної сполуки було встановлено, що швидкість надходження речовини до організму крізь шкіру значною мірою залежить від застосованого розчинника [3]. Експериментально визначені величини Кр для діазинону знаходилися в межах від $6{,}4 \cdot 10^{-4}$ см/год (діазинон технічний, ступінь чистоти 95%) до $3{,}2 \cdot 10^{-3}$ см/год (60% діазинон в препаративній формі «Діазин ЕС, к.е.»). Був зроблений висновок про те, що найбільша швидкість надходження діазинону крізь шкіру із препаративної форми зумовлена, насамперед, наявністю поверхнево-активних речовин, які роблять певний внесок у процес проникнення діючої речовини і, в кінцевому рахунку, у її шкірно-резорбтивну дію. Цікавим виявився і той факт, що емпірично встановлене значення Кр для діазинону у препаративній формі $3{,}2 \cdot 10^{-3}$ см/год є досить близьким до його розрахункового значення — $1{,}2 \cdot 10^{-3}$ см/год, визначеного за рівнянням регресії [4].

Винайдене емпіричним шляхом значення Кр для діазинону надалі використовувалося нами для обґрунтування $ГДР_{з.ш.}$, величина якого склала 5 мг/людину (0,07 мг/кг м.т.).

З метою подальшої перевірки правильності розрахунків ГДРз.ш. діазинону були використані токсикологічні дослідження з нанесенням на шкіру щурів діазинону у 21-денному підгострому досліді. Умови експерименту були максимально наближеними до практичного застосування пестициду в умовах визначення ризику крізьшкірної дії за європейською моделлю (термін робочої зміни, площа незахищеної поверхні шкіри і т.і.).

Як критерій шкідливого впливу на організм було використано значення активності холінестерази плазми крові, еритроцитів та мозку, які за загальним уявленням є високо специфічним показником токсичної дії фосфорорганічних сполук. Поряд з цим оцінювався стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи як можливого альтернативного показника при дії малих концентрацій фосфорорганічних пестицидів.

Нехолінергічні розлади у людини та експериментальних тварин поряд з холінестеразною дією розглядаються в наш час як основні напрямки токсичної дії фосфорорганічних сполук. Відомі з літератури факти стосовно впливу діазинону на обмін ліпідів. Так, було показано, що при згодовуванні бабуїнам високо насичених жирів протягом 26 місяців високий вміст холестерину в дієті, яка містила низьку кількість діазинону, не впливав на масу тіла, сироваткові ліпіди, ліпопротеїди, концентрацію холестерину або експериментальний атеросклероз [5]. З іншого джерела відомо про те, що внутрішньочеревне введення діазинону мишам пригнічує жирнокислотну гідролазу (FAAH) мозку — чутливу мішень для фосфорорганічних інсектицидів — на 50%. Автори роблять висновок, що індуковане пригнічення FAAH може вести до зниження рухомості кінцівок, як вторинного нейротоксичного ефекту [6].

Найбільш впливовим і значущим механізмом в порушенні обміну ліпідів є оксидаційний стрес. Відомі лише окремі повідомлення стосовно оксидаційного стресу, викликаного фосфорорганічними інсектицидами у щурів [7—12] і людей [13—15]. Викликані фосфорорганічними інсектицидами епілептиформні напади, як повідомлялося, також були викликані оксидаційним стресом [8]. Нарешті, гострий тубулярний некроз, який зустрічається в клініці гострих виявів токсичної дії фосфорорганічних інсектицидів, пов'язаний з реактивними окислювальними структурами і переокисненням ліпідів [15].

Метою даної роботи було порівняння двох підходів до визначення порогової дії діазинону при нашкірній аплікації — з використанням специфічного показника активності ферменту холінестерази плазми, еритроцитів та мозку та неспецифічного показника інтимних механізмів стану перекисного окислювання ліпідів та антиоксидантного захисту організму щурів. Це порівняння надалі використане для перевірки правильності розрахунків $ГДР_{з.ш.}$ у токсикологічних дослідженнях з нанесенням на шкіру щурів діазинону в динаміці підгострого (21 день) експерименту.

Матеріали та методи досліджень

Об'єктом досліджень була шкірно-резорбтивна підгостра дія інсектициду «Діазин ЕС, к.е.». Досліди проводилися протягом 21 дня, 5 днів на тиждень, препарат перебував на шкірі протягом 6 годин в день на площі 4 см^2. Після експозиції препарат змивали теплою водопровідною водою. Дослідження проведені на 24 нелінійних білих щурах-самцях та самицях (4 групи тварин — 1 контрольна та 3 дослідні; 6 тварин у групі — 3 самця, 3 самиці, з середньою масою тіла 240 г).

До проведення експерименту тварини пройшли 14-денний карантин у віварії ДУ «Інститут медицини праці АМН України» із стандартними умовами

утримання та годування. Для дослідів брали молодих, здорових, статевозрілих тварин. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Режим експерименту (підгостра дія) був підпорядкований тривалості сільськогосподарських робіт з діазиноном із врахуванням кількості препаративних форм, що включають цю діючу речовину, видів культур, що обробляються, кратності обробок за вегетаційний період.

Вибір випробуваних доз діазинону для щурів обґрунтовувався на підставі розрахункової величини ГДРз.ш. для людини, яка дорівнює 0,07 мг/кг м.т. та коефіцієнта запасу 25 та покрокове збільшення цієї дози у 2 та 5 разів. Виходячи з цього, випробувані дози у дослідах на щурах склали 1,75; 3,5; 8,75 мг/кг.

Оцінювали загальноприйняті інтегральні показники гомеостазу, стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, специфічний показник – активність ферменту холінестерази (табл. 1). Стан процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за інтенсивністю спонтанного накопичення низькомолекулярних його продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою – ТБК-активні продукти (ТБК-АП) в еритроцитах крові та дієнових кон'югатів (ДК) – в плазмі крові щурів [17].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом церулоплазміну (ЦП) в плазмі крові щурів [17].

Визначення активності амінотрансфераз в сироватці крові проводили колориметричним дінітрофенілгідразиновим методом (за Райтманом, Френкелем) [17].

Результати експериментальних досліджень були піддані статистичній обробці з використанням програмного пакету EXCEL Statistica 5.5. Проводили розрахунок середньої арифметичної (X), стандартної похибки середньої арифметичної ($X \pm sx$), критерію Ст'юдента «t» та достовірної різниці одержаних результатів ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що після повторних нанесень діазинону на шкіру щурів при всіх випробуваних дозах клінічних виявів інтоксикації не спостерігалося протягом усього періоду експерименту. Після 8–9 експозицій у тварин на місці нанесення препарату у дозах 3,5 мг/кг та 8,75 мг/кг відмічалася слабка гіперемія шкіри (1 бал), інших ознак подразнюючої дії не виявлено.

Маса тіла та приріст маси щурів піддослідних груп значно не відрізнявся від контролю. Незначне зниження приросту маси при дозі 8,75 мг/кг не носило статистично достовірного характеру (табл.2).

Достовірних відмінностей показника відносної маси внутрішніх органів (табл. 3) та активності

Таблиця 1

Показники, які були використанні під час вивчення впливу діазинону на організм білих щурів при надходженні через шкіру

Показник	Метод	Джерело
Маса тіла	Загальноприйнятий	[16]
Відносна маса тіла	Загальноприйнятий	[16]
Активність аспартат – та аланінамінотрансфераз (АСТ, АЛТ)	Визначення активності амінотрансфераз за Райтманом, Френкелем	[17]
Активність ферменту холінестерази	Визначення активності ферменту холінестерази за методом Хестріна	[17]
Концентрація церулоплазміну	Визначення вмісту церулоплазміну за методом Ревіна	[17]
Вміст ТБК-активних продуктів	Вміст малонового діальдегіду, що реагує з тіобарбітуровою кислотою	[17]

Таблиця 2

Динаміка маси тіла щурів при нанесенні на шкіру діазинону за умов підгострого експерименту

Доза, мг/кг	Маса тіла, г ($n^* = 6$, $X \pm s_x$)				Приріст маси, г
	Термін досліджування, доба				
	0	7	14	21	
0	242,5 ± 9,67	250,0 ± 12,09	249,2 ± 11,29	263,3 ± 14,51	+ 20,8
1,75	211,6 ± 7,26	237,5 ± 9,67	244,2 ± 11,29	251,6 ± 11,29	+ 40,0
3,5	240,8 ± 8,06	249,2 ± 12,09	260,8 ± 12,90	254,2 ± 15,32	+ 13,4
8,75	242,5 ± 9,67	247,5 ± 12,90	245,0 ± 10,48	254,2 ± 15,32	+ 11,7

Примітка. У цій та наступних таблицях n – кількість тварин у групах.

Таблиця 3

Коефіцієнт відносної маси внутрішніх органів щурів (n = 6, X ± sx) при повторних (21 день) нанесеннях на шкіру діазинону

Показник	Доза, мг/кг			
	0	1,75	3,5	8,75
Печінка	30,31 ± 0,78	30,19 ± 1,57	31,16 ± 1,70	30,05 ± 1,20
Легені	8,96 ± 0,53	8,46 ± 0,54	8,40 ± 0,28	11,76 ± 1,54
Серце	3,69 ± 0,19	3,87 ± 0,17	3,60 ± 0,11	4,01 ± 0,41
Нирки	7,66 ± 0,18	7,49 ± 0,19	7,47 ± 0,30	7,69 ± 0,31
Селезінка	3,13 ± 0,29	2,94 ± 0,13	2,95 ± 0,18	3,27 ± 0,30
Мозок	7,03 ± 0,39	7,16 ± 0,33	6,71 ± 0,27	7,00 ± 0,43
Гонади (n=3)	11,62 ± 0,31	10,42 ± 0,29	10,61 ± 0,57	11,36 ± 0,51
Яєчники (n=3)	0,82 ± 0,01	0,76 ± 0,17	0,68 ± 0,08	0,61 ± 0,04

АЛТ, АСТ (рис. 1) не спостерігалося при дії всіх досліджуваних доз.

Внаслідок проведених досліджень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму щурів, з'ясувалося, що більш виражені зміни відносно контролю спостерігалися в еритроцитах крові: кількість ТБК-АП збільшувалася на 23%; 85% та 61% відповідно при дозі 1,75; 3,5 і 8,75 мг/кг (табл. 4), проте вираженої дозової залежності не відзначали.

В плазмі крові інтенсивність ПОЛ за показником вмісту дієнових кон'югатів достовірно збільшувалася при дії середньої дози; при інших дозах статистично значимих ($p < 0,05$) змін не відзначалося: вони були в межах фізіологічних коливань.

Кількість церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові була максимально знижена при дії середньої дози (на 37% порівняно з контролем), що корелювало з максимальним збільшенням активності ПОЛ в еритроцитах.

Дози 3,5 і 8,75 мг/кг викликають розгалуження ПОЛ з накопиченням кінцевого продукту- ТБК-АП – який є низькомолекулярним маркером оксидаційного стресу. Доза 3,5 мг/кг викликає більше функціональне навантаження у системі антиоксидантного захисту організму, про що свідчить зниження вмісту церулоплазміну у сироватці крові.

Звичайно, оцінка стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги на підставі тільки вмісту дієнових

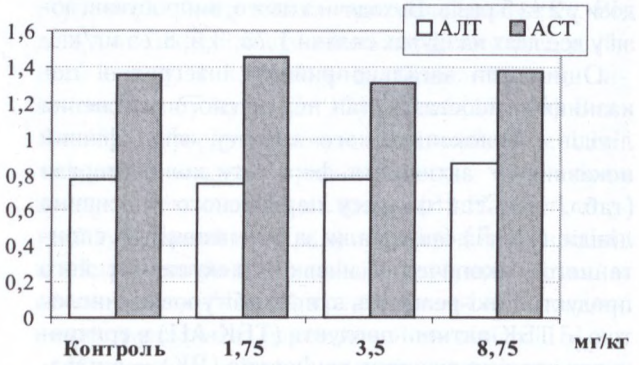

Рис. 1. Активність ферментів АЛТ і АСТ після 21-денного нанесення діазинону на шкіру щурів в дозах 1,75, 3,5 та 8,75 мг/кг.

кон'югатів, ТБК-АП, церулоплазміну і їх співвідношень недостатня. Однак, деякі припущення можна зробити. Насамперед вони стосуються достатньо вираженого збільшення вмісту ТБК-АП в еритроцитах і зниження вмісту церулоплазміну в плазмі крові щурів при дозі 3,5 мг/кг. Поєднання цих двох спостережень дають змогу зробити припущення, що в даному разі йдеться про тенденцію до змін в прооксидантно-антиоксидантній рівновазі, і таким чином, про можливість віднесення цих змін до виявів порогової дії діазинону на рівні випробуваної дози. Негативний в цьому сенсі результат спостережень при вищій дозі,

Таблиця 4

Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму щурів (n = 6, X ± sx) при повторному нанесенні діазинону на шкіру

Доза, мг/кг	ДК плазми крові, нмоль/л	ТБК-АП еритроцитів, мкмоль/л	ЦП плазми крові, мг/л
Контроль	0,04±0,001	13,74±2,04	239±45
1,75	0,38±0,010	16,85±1,82	269±43
3,5	0,046±0,002 *	25,47±5,58	151±28
8,75	0,032±0,005	22,19±5,45	213±47

*Примітка. * – відхилення достовірні ($p < 0,05$).*

Таблиця 5

Зміни в активності холінестерази (ХЕ) після 21-денного нанесення діазинону на шкіру щурів

Доза, мг/кг	Активність холінестерази, мккат/л		
	плазми	еритроцитів	мозку
Контроль	22,12 ± 1,03	22,29 ± 0,87	247,74 ± 14,06
1,75	22,96 ± 1,06	22,64 ± 0,75	249,30 ± 13,17
3,5	18,37 ± 0,90*	16,67 ± 0,92*	184,65 ± 16,46*
8,75	13,59 ± 1,17*	13,01 ± 0,67*	143,93 ± 16,18*

*Примітка. * – відхилення достовірні (p < 0,05).*

де тенденція до зміни вмісту ТБК-АП та церулоплазміну виражена в меншому ступені, може бути віднесено до виявів відомого в токсикології явища, яке спостерігається за умов повторної (довгострокової) дії токсикантів: толерантності, хімічної залежності, призвичаюванні або хронічної інтоксикації. Не вдаючися до ретельного аналізу, можна припустити, що за виявом це явище можна віднести до хронічної форми толерантності з механізмом кількісних/якісних змін біомішеней та ефекторних систем клітин.

Одним із показників, що характеризує специфічну токсичну дію діазинону як фосфорорганічної сполуки, є пригнічення активності холінестерази. Саме такі достовірні зміни активності холінестерази плазми, еритроцитів та мозку спостерігалися при дії діазинону на рівні двох вищих доз при 3-тижневій аплікації його на шкіру щурів (табл. 5, рис. 2).

У тварин при дозі 3,5 мг/кг пригнічення активності холінестерази плазми, еритроцитів та мозку було на 17%, 25,2% та 25,5%, відповідно. Максимальне пригнічення холінестерази спостерігалося внаслідок впливу діазинону у дозі 8,75 мг/кг (на 38,6%; 41,6% та 41,9% порівняно з контролем). Дія діазинону на рівні 1,75 мг/кг не призводить до суттєвих змін цього показника (рис. 2).

У даному разі ці статистично достовірні зміни в активності ферменту беззастережно вказують на дозозалежну дію токсиканту на рівні цих доз на противагу дозі 1,75 мг/кг, яка є недіючою за зміною цього специфічного показника.

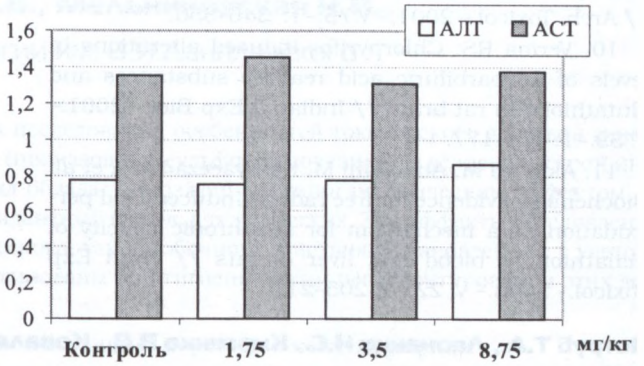

Рис. 2. *Пригнічення (%) активності холінестерази (ХЕ) після 21-денного нанесення діазинону на шкіру щурів в дозах 1,75; 3,5 та 8,75 мг/кг*

Висновки

1. Отримані результати дослідження дають підстави стверджувати, що доза діазинону 1,75 мг/кг виявилася для щурів максимально неефективною за специфічним показником – активністю холінестерази, що підтверджує правильність отриманих розрахунків ГДРз.ш. за розробленим алгоритмом.

2. Показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги не мають чіткої дозововираженої залежності змін при дії діазинону у вивчених дозах. Разом з тим, доза 1,75 мг/кг за показниками ПОЛ також була недіючою, що може бути підтвердженням коректності алгоритму розрахунку $ГДР_{з.ш.}$.

Література

1. Кундієв Ю.І., Кірсенко В.В., Яструб Т.О. Визначення гранично допустимих рівнів забруднення шкіри пестицидами з використанням коефіцієнту проникнення крізь шкіру // Совр. пробл. токсикол.– 2007.– № 2.– С.45–49.

2. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності.– ДСанПіН 8.8.1.002–98, К., 1998.– С. 4–8.

3. Яструб Т.О., Кірсенко В.В. Вплив органічних розчинників на величину гранично допустимого рівня діазинону на шкірі // Совр. пробл. токсикол.– 2007.– № 4.– С. 4 -7.

4. Cronin M.T.D., Dearden J.C., Moss G.P., Murray-Dickson G. Investigation of the mechanism of flux across human skin *in vitro* by quantitative structure-permeability relationships // Eur.J.Pharm.Sci.– 1999.– V.7.– P. 325–330.

5. McGill, H. C. Jr., McMahan, C. A., Kruski, A. W. and Mott, G. E. Relationship of lipoprotein cholesterol concentrations to experimental atherosclerosis in baboons // Arteriosclerosis.– 1981.– V.1.– P. 3–12.

6. Quistad, G. B., Sparks, S. E. and Casida, J. E. Fatty acid amide hydrolase inhibition by neurotoxic organophosphorus pesticides // Toxicol. Appl. Pharmacol.– 2001.– P.173.

7. Gultekin F: The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant, enzymes (*in vitro*) // Arch.Toxicol.– 2000.– V.74.– P. 533–538.

8.Gupta RC: Depletion ol energy metabolites following acetylcholinesterase inhibitor-induced status epilepticus: protection by antioxidants // Neurotoxicology.– 2001.– V.22.– P.271–282.

9. Gupta RC: Nitric oxide modulates high-energy phosphates in brain regions of rats intoxicated with diisopropylphosphorofluoridate or carbofuran: prevention by N-tert-butyl-alpha-phenylnitrone or vitamin E // Arch. Toxicol.– 2001.– V.75.– P. 346–356.

10. Verma RS: Chlorpyrifos-induced alterations in levels of ihiobarbiluric acid reactive substances and glutathione in rat brain // Indian J Exp Biol.– 2001.– V. 39.– P. 174–177.

11. Akhgari M, Abdollahi M, Kebryaeezadeh A et al: Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats // Hum Exp Toxicol.– 2003.– V. 22.– P. 205–211.

12. Banerjee BD, Seth V, Bhattacharya A. Pasha ST, Chakraborty AK: Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers // Toxicol Lett.– 1999.– V.107.– P.33–47.

13. Ranjbar A, Pasalar P, Abdollahi M: Induction of oxidative stress and ace-tylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufac-turing workers // Hum Exp Toxicol.– 2002.– V.241.– P.179–82.

14. DantoineT, Debord JP, Merle L, Charmes JP: Roles of Paraoxonase 1 in organophosphate compounds toxicity and in atherosclerosis // Rev Med Interne.– 2003.– V.24.– P. 436–442.

15. Poovala VS, Huang H. Salahudeen AK: Role of reactive oxygen metabo-lites in organophosphate-induced renal tubular cytotoxicity // J. Am. Soc Nephrol.– 1999.– V.10.– P. 1746–1752

16. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) /Под ред. проф. И.В. Саноцкого.– М.: Медицина, 1970.– 343 с.

17. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. – Т 2.– Минск: Беларусь, 2000.– 495 с.

Яструб Т.А., Леоненко Н.С., Кирсенко В.В., Коваленко В.Ф.

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ КАК КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ КОЖНО-РЕЗОРБТИВНОМ ДЕЙСТВИИ ДИАЗИНОНА

Государственное учреждение «Институт медицины труда АМН Украины», г. Киев

Проведена сравнительная оценка разработанного расчетного метода определения предельно допустимого уровня загрязнения кожи диазиноном (ПДУз.к.) и эксперимента с нанесением пестицида на кожу крысы. Критерием оценки безопасного воздействия была активность холинэстеразы плазмы крови, эритроцитов и мозга и показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Показано, что расчетное значение $ПДУ_{з.к.}$ диазинона полностью совпадает с полученной в эксперименте недействующей дозой. Это нашло отражение в определении уровня холинэстеразы плазмы крови, эритроцитов и мозга. Состояние прооксиданто-антиоксидантнорго равновесия (ТБК-АП и содержание церуллоплазмина), отражая тенденцию в изменении ПОЛ, в меньшей степени характеризуют влияние этого фосфорорганического инсектицида на организм.

Ключевые слова: диазинон, предельно допустимый уровень загрязнения кожи – $ПДУ_{з.ш}$, антихолинэстеразное действие, перекисное окисление липидов

Yastrub T.A., Leonenko N.C., Kirsenko V.V., Kovalenko V.F.

ANTICHOLINESTHERASE ACTIVITY AND LIPID PEROXIDATION AS CRITERIA OF SAFETY IN DERMAL DIAZINON EXPOSURE

State Institution «Institute for Occupational Health» of the Academy of Medical Sciences of Ukraine

Comparative evaluation of the developed calculation method for determination of the threshold permissible level (TPL) for skin contaminated by Diazinon and an experiment with this pesticide application to the rat skin were performed. The levels of cholinesterase activity in blood plasma, erythrocytes and brain and indices of prooxidant-antioxidant equilibrium were considered as criteria of safe exposure. It is shown that the value of TPL for Diazinon fully coincides with the no-observed-effect-level established in the experiment. It is supported by determination of cholinesterase level in blood plasma, erythrocytes and brain. The state of the prooxidant-antioxidant equilibrium (thiobarbital-acid-active-products and the content of ceruloplasmin), showing the tendency to the change in lipid peroxidation, points to the effect of this organophosphate insecticide on the body.

Key words: diazinon, threshold permissible level (TPL) of skin contamination, anticholinestherase activity, lipid peroxidation

Надійшла: 05.06.2008

Контактна особа: Яструб Т.О., ДУ «Інститут медицини праці АМН України», вул. Саксаганського, 75, Київ 01033, Україна, тел.: 289-41-88.